

SANDRA REGINA MIYOSHI LOPES

**Dano cumulativo e mortalidade em 847 pacientes com lúpus
eritematoso sistêmico juvenil em três grupos etários
ao diagnóstico da doença**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da

Universidade de São Paulo para
Obtenção do

título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur
Almeida da Silva

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lopes, Sandra Regina Miyoshi
Dano cumulativo e mortalidade em 847 pacientes
com lúpus eritematoso sistêmico juvenil em três
grupos etários ao diagnóstico da doença
/ Sandra Regina Miyoshi Lopes. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico
juvenil 2.Lúpus eritematoso discóide 3.Crianças
4.Febre 5.Esplenomegalia

USP/PM/DBD-138/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

À Deus, nosso Grande Criador, pela oportunidade da Vida!

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, mente brilhante e incansável. Dono de Alma generosa e coração simples. Pessoa que tenho imensurável estima e admiração. Agradeço as palavras de apoio e amizade sempre. Agradeço a paciência e confiança nessa caminhada.

À Prof. Dra Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, mulher admirável em todos os sentidos. Agradeço a oportunidade e confiança.

À Dra Natali Weniger Spelling Gomerzano, pela paciência, generosidade e grande apoio em todas as etapas.

Aos pacientes, chefes, assistentes e pós-graduandos de todos os 10 serviços de Reumatologia Pediátrica do Estado de São Paulo participantes do presente estudo: Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP; Unidade de Reumatologia Pediátrica da UNIFESP; Divisão de Reumatologia da FMUSP; UNESP; Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; Universidade Estadual de Campinas; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP; Hospital Infantil Darcy Vargas; Hospital Municipal Infantil Menino Jesus e PUS Sorocaba.

Ao Prof. Dr Eduardo Ferreira Borba Neto, Dra Renata Miossi, Dr Samuel Katsuyuki Shinjo, Dra Nadia Emi Aikawa, Dra Carla Gonçalves Schahin Saad, Dra Mariana Gioielli Waisberg, Marianna Nechar Marques, Claudia Bruno Ramos Costa pela amizade e gestos de apoio.

À Dra Gesabel Clemente Marques de La Haba(*in memorian*), pessoal incrível que me apresentou a Reumatologia.

Ao Dr Ulysses Doria filho, pela paciência e prontidão em nos auxiliar na análise estatística.

Aos meus amados pais, pelo Amor sempre tímido e com atitudes discretas, mas que sempre nos fortaleceram e guiaram no caminho do Bem! Por tantas vezes abdicaram de seus sonhos para que os nossos fossem realizados. Dr Paulo, meu paizinho, meu ídolo e inspiração como Médico. Fazia da Medicina um Sacerdócio, com muita abnegação e amor...pena não estar com saúde para poder entender este momento tão especial de minha Vida. D. Aico, mulher guerreira e resiliente. Mulher forte e decidida que mesmo com o coração apertado, concordou com a ida de suas três filhas tão novas para estudar na grande Ribeirão Preto, pois acreditava ser o melhor para as nossas vidas.

Às minhas amadas irmãs, Paula e Katia, por estarem presentes ao longo da minha Jornada! Amor, Amizade e companheirismo sempre!

Aos meus amados avós, Yoricide, Tioko, Hey e Shoey, imigrantes japoneses que sofreram, lutaram e venceram no Brasil. Como dizia o ditam Yoricide Miyoshi:

”Eu sou o homem mais rico de Bandeirantes, porque eu estudei os meus filhos!”

Às minhas amadas Kinha e Jojô, tão importantes na minha Vida!

Aos amados, tio Raul(*in memorian*), tio Hideyti, tio Alcides, Newton e meu paizinho de novo, por serem Médicos de Corpo e de Alma. Inspirações da família Miyoshi, onde iniciou minha Paixão pela Medicina.

Às queridas D. Angela, Vó Bel e Bete por auxiliarem com meus filhos quando precisei estar ausente.

Às minhas cunhadas amadas, Rafaela e Izabela, pela amizade e torcida.

À minha grande amiga e companheira de todos os dias, Marcia Mucci.

À todos os meus Amigos do coração, pelo apoio e companheirismo de sempre. Especialmente, Eli, Mommys, Lú, Ana, Vir, Rê, Eneidinha, Aline, Lilika, Patty, Lari, Nana, Lê, Bia, Sissy, Ane, tia Cidinha, tia Sônia, Fer e Dudinha.

Às minhas amadas sobrinhas, Sophia, Manuela e Gabriela, minhas paixões rosas.

À minha amada família, Wagner, Lucas e Felipe, pelo apoio incondicional em todas as etapas desta Tese e da minha Vida! Pela compreensão das minhas ausências necessárias. Pelo Amor em cada gesto. Vocês são a razão de TUDO!

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, Dr Paulo e D. Aico, os quais sempre me amaram, apoiaram, acreditaram e se dedicaram para a minha formação pessoal e profissional.

Aos meus amados filhos, Lucas e Felipe, pelo Amor mais puro, verdadeiro e incondicional.

Ao meu maior e melhor amigo, meu marido, Wagner. Grande incentivador e companheiro de todos os meus sonhos e projetos.

Ao meu grande Mestre, Professor Dr Clovis Artur Almeida da Silva, pessoa em forma de Anjo.

Gratidão infinita a vocês!

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 3 |
| 3. PACIENTES E MÉTODOS..... | 5 |
| 3.1. Desenho do Estudo e população..... | 6 |
| 3.2. Dados Demográficos, Características Clínicas e Laboratoriais Cumulativas, Atividade da Doença/Danos e Óbito em Pacientes LESJ..... | 7 |
| 3.3. Análise Estatística..... | 8 |
| 4. RESULTADOS..... | 10 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 15 |
| 8. CONCLUSÕES..... | 18 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 20 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------|--|
| Acl= | Anticardiolipinas |
| ACR= | <i>American College of Rheumatology</i> |
| ANOVA= | Análise de variância unidimensional não-paramétrica |
| anti-dsDNA= | anti-DNA nativo ou de dupla-hélice |
| anti-P= | Anticorpos anti-P ribossomal |
| ELISA= | <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> |
| LES= | Lúpus eritematoso sistêmico |
| LESJ= | Lúpus eritematoso sistêmico juvenil |
| PCR= | Proteína C reativa |
| RIFLE= | <i>Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage Kidney Disease</i> |
| SAF= | Síndrome do anticorpo antifosfolípide |
| SLEDAI-2K= | <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> |
| VHS= | Velocidade de hemossedimentação |

LISTA DE TABELAS

Tabela 1= Dados demográficos, manifestações clínicas cumulativas, escores de atividade/dano cumulativo na última visita, internação ou óbito em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo aos grupos etários ao diagnóstico.....

13

Tabela 2= Tratamento cumulativo na última visita, internação ou óbito em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo aos grupos etários ao diagnóstico.....

14

Resumo

Lopes SRM. *Dano cumulativo e mortalidade em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil em três grupos etários ao diagnóstico da doença* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma doença autoimune rara, que pode determinar uma significativa morbi-mortalidade. **Objetivo:** Avaliar na última consulta, internação ou óbito, as diferenças entre 3 grupos etários de lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) ao diagnóstico da doença: grupo A - doença de início precoce (< 6 anos), grupo B - idade escolar (≥ 6 anos < 12 anos) e grupo C - adolescente (≥ 12 anos < 18 anos). **Métodos:** Um estudo de coorte multicêntrico brasileiro foi realizado com 847 pacientes com LESJ de 10 Centros de Reumatologia Pediátricos. **Resultados:** O grupo A tinha 39 (4%), B 395 (47%) e C 413 (49%) pacientes. A mediana de duração da doença foi significativamente maior no grupo A em relação aos grupos B e C [8,3 (0,1-23,4) vs. 6,2 (0-17) vs. 3,3 (0-14,6) anos, $p < 0,0001$]. A mediana do SLICC/ACR-DI [0 (0-9) vs. 0 (0-6) vs. 0 (0-7), $p = 0,065$] foi comparável nos 3 grupos. Uma análise com maior acurácia dos danos de órgão/sistema revelou que as frequências de manifestações neuropsiquiátricas (21% vs. 10% vs. 7%, $p = 0,007$), cutâneas (10% vs. 1% vs. 3%, $p = 0,002$) e vasculares periféricas (5% vs. 3% vs. 0,3%, $p = 0,008$) foram mais frequentemente observados no grupo A em comparação com B e C. Frequências de manifestações cumulativas graves do LESJ, tais como nefrite, trombocitopenia, anemia hemolítica autoimune e vasculite foram semelhantes em todos os grupos ($p > 0,05$). Óbito foi significativamente maior no grupo A em relação aos grupos B e C (15% vs. 10% vs. 6%, $p = 0,028$). Dentre os 69 óbitos, 33/69 (48%) ocorreram durante os primeiros 2 anos após o diagnóstico, sendo que 8/33 (24%) ocorreram no primeiro mês após o diagnóstico. A infecção representou 54/69 (78%) das mortes totais e 38/54 (70%) tiveram atividade concomitante da doença. **Conclusões:** Este relevante estudo multicêntrico forneceu evidências de que o grupo LESJ de início precoce teve características clínicas e desfechos distintos. Este grupo foi caracterizado por uma maior taxa de mortalidade e danos cumulativos neuropsiquiátricos, vasculares e cutâneos, apesar de envolvimento de outros órgãos importantes comparáveis. Também se identificou que a morte em geral no LESJ foi um evento inicial atribuído principalmente à infecção com a atividade da doença associada.

Descritores: lúpus eritematoso sistêmico juvenil, lúpus eritematoso discoide, crianças, febre e hepatoesplenomegalia.

Abstract

Lopes SRM. *Cumulative damage and mortality in 847 cSLE patients in three different age groups at diagnosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: Childhood-onset SLE (cSLE) is a rare autoimmune disease and may lead to significant morbidity and mortality rate. Objective: To assess outcomes of childhood systemic lupus erythematosus (cSLE) in three different age groups evaluated at last visit, hospitalization or death: group A - early-onset disease (<6 years), group B - school age (≥6and<12 years) and group C - adolescent (≥12and<18 years). **Methods:** Observational cohort study in 10 Pediatric Rheumatology centers, including 847 cSLE patients. **Results:** Group A had 39 (4%), B 395 (47%) and C 413 (49%). Median disease duration was significantly higher in group A compared to groups B and C [8.3 (0.1-23.4) vs. 6.2 (0-17) vs. 3.3 (0-14.6) years, $p<0.0001$]. The median SLICC/ACR-DI [0 (0-9) vs. 0 (0-6) vs. 0 (0-7), $p=0.065$] was comparable in the three groups. Further analysis of organ/system damage revealed that frequencies of neuropsychiatric (21% vs. 10% vs. 7%, $p=0.007$), skin (10% vs. 1% vs. 3%, $p=0.002$) and peripheral vascular involvements (5% vs. 3% vs. 0.3%, $p=0.008$) were more often observed in group A compared to B and C. Frequencies of severe cumulative lupus manifestations such as nephritis, thrombocytopenia and hemolytic anemia were similar in all groups ($p>0.05$). Mortality rate was significantly higher in group A compared to groups B and C (15% vs. 10% vs. 6%, $p=0.028$). Out of 69 deaths, 33/69 (48%) occurred first two years after diagnosis. Infections accounted for 54/69 (78%) of the deaths and 38/54 (70%) had concomitant disease activity. **Conclusions:** This large multicenter study provided evidence that early-onset cSLE group had distinct outcomes. This group was characterized by higher mortality rate and neuropsychiatric/vascular/skin organ damages in spite of comparable frequencies of severe cumulative lupus manifestations. We also identified that overall death in cSLE was an early event mainly attributed to infection with associated disease activity.

Descriptors: childhood-onset systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, children, fever and hepatosplenomegaly.

O LES de início na infância (LESJ) é uma doença autoimune, sistêmica, crônica, rara, de etiologia multifatorial envolvendo herança multigênica e fatores ambientais. Esta é caracterizada por alterações do sistema imunológico e pela produção de anticorpos auto reativos. Somente 20% dos casos de LESJ iniciam na infância e adolescência [1-3].

Há uma grande variabilidade nas apresentações da doença nos grupos de pacientes com diagnóstico de início precoce e na adolescência [1], podendo determinar morbidade e mortalidade significativas [2,3].

Estudos retrospectivos sugeriam que a idade ao início da doença ou idade ao diagnóstico poderiam influenciar nos desfechos dos pacientes com LESJ [4-8]. A pequena casuística dos estudos anteriores [7,8] dificultou a avaliação precisa dos diferentes grupos etários, principalmente em relação aos pacientes com LESJ de início precoce (< 6 anos) devido à sua raridade.

Além disso, o pequeno número de óbitos em coortes anteriores impediu uma conclusão definitiva sobre os fatores contribuintes para este resultado [4-8].

1. Avaliar dados demográficos, características clínicas e laboratoriais cumulativas, dano cumulativo da doença e taxa de mortalidade em três grupos etários diferentes ao diagnóstico de LESJ na última consulta, internação ou óbito.

3.1. Desenho do Estudo e População

Este foi um estudo retrospectivo de coorte multicêntrico, incluindo 1.017 pacientes com LESJ seguidos em 10 centros terciários de Reumatologia Pediátrica no estado de São Paulo, Brasil. Destes, 175 pacientes foram excluídos devido a: prontuários médicos incompletos (n=101), doença indiferenciada do tecido conectivo com três ou menos critérios do “American College of Rheumatology (ACR)” (n=43), lúpus eritematoso cutâneo isolado (n=11), lúpus neonatal (n=8), lúpus induzido por drogas (n=5) e outras doenças autoimunes (n=2). Os restantes 847 pacientes com LESJ constituíram o grupo deste estudo. Todos os pacientes preencheram os critérios do ACR de classificação para o diagnóstico de LESJ [9], com início da doença antes dos 18 anos de idade [2].

Foi realizada uma reunião de investigadores para este estudo na cidade de São Paulo, para definir o protocolo de acordo com as definições de parâmetros clínicos e parâmetros de atividade da doença. Treinamento de coleta de dados foi conduzido no local por investigadores, de cada um dos centros de Reumatologia Pediátrica, usando o mesmo banco específico de dados. As discrepâncias foram solucionadas/resolvidas por uma ou mais rodadas de consultas para verificar a precisão. Os dados foram coletados entre novembro de 2012 e outubro de 2014. Os prontuários médicos do paciente foram cuidadosamente revisados de acordo com um extenso protocolo padronizado para dados demográficos, características clínicas/laboratoriais e dados terapêuticos no diagnóstico do LESJ. Os pacientes foram avaliados na última consulta, internação ou óbito.

3.2. Dados Demográficos, Características Clínicas e Laboratoriais Cumulativas, Atividade da Doença/Danos e Óbito em Pacientes LESJ

Os dados demográficos incluíram: idade ao diagnóstico do LESJ, duração da doença e gênero. Grupos étnicos foram classificados em: branco (pacientes com ancestrais europeus brancos), afro-latino-americanos (pacientes nascidos na América Latina com pelo menos um ancestral Africano), Asiático (pacientes com antepassados asiáticos) e outros/desconhecido [1].

Descritores e definições do índice de atividade da doença, conhecido como “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” (SLEDAI-2K), foram utilizados para definir a atividade da doença na última consulta e/ou internação [10]. Os envoltimentos constitucionais incluíram linfadenopatia (aumento de linfonodos periféricos > 1,0 cm), hepatomegalia [de acordo ao exame físico, com o fígado ≥ 2 cm abaixo da margem costal direita ou imagem (ultrassom ou tomografia computadorizada quando disponível)] e esplenomegalia [com base no exame físico e com baço palpável ou imagem (ultrassom ou tomografia computadorizada quando disponível)] [1].

O lúpus neuropsiquiátrico incluiu 19 síndromes de acordo com os critérios de classificação do ACR [11]. A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) foi diagnosticada de acordo com os critérios preliminares para a classificação da SAF pediátrica [12]. A pressão arterial elevada foi definida como pressão sanguínea sistólica e/ou diastólica $\geq 95\%$ para sexo, idade e altura em ≥ 3 ocasiões [13]. A lesão renal aguda foi determinada pelo aumento repentino da creatinina sérica acima de 2 mg/dL ou por pelo critério do “Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage Kidney Disease” (RIFLE) modificado [14]. A doença renal crônica foi definida como anormalidades estruturais ou funcionais do rim por ≥ 3 meses (com ou sem taxa de filtração glomerular diminuída) ou taxa de filtração glomerular $< 60\text{ml/min/1,73 m}^2$ por ≥ 3 meses [15]. Também foi avaliada a terapêutica de substituição renal (hemodiálise, diálise peritoneal e hemofiltração e transplante renal).

A avaliação laboratorial incluiu análises retrospectivas de hemograma completo, uréia, creatinina, urina 1 e proteinúria de 24 horas. Anticorpos antinucleares foram testados por imunofluorescência indireta, anti-DNA nativo ou de dupla-hélice (anti-dsDNA) por imunofluorescência indireta ou pelo método “Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)”; anti-Sm e anti-RNP por hemaglutinação passiva ou ELISA; anti-SSA/Ro e anti-SSB/La por contraímunoelctroforese ou ELISA; anticardiolipinas (aCL) IgG e IgM por ELISA e os anticorpos anti-P ribossomal (anti-P) por ELISA foram realizados em cada centro. Os valores de corte do fabricante do kit foram usados para definir os anormais. O anticoagulante lúpico foi detectado de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia [16]. Os níveis séricos de C1q também foram avaliados. O diagnóstico de deficiência C1q foi definido com a combinação de níveis séricos indetectáveis de C1q e níveis normais de outros componentes do sistema complemento em pelo menos duas amostras [17].

Danos cumulativos na última consulta, internação ou óbito foram avaliados através do “Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index SLICC-ACR/DI” [18]. Dados de tratamento cumulativo (prednisona, pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa, difosfato de cloroquina, sulfato de hidroxiclороquina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida endovenosa, imunoglobulina endovenosa, rituximabe e plasmaferese) também foram registrados.

3.3. Análise Estatística

Os resultados foram apresentados em número absoluto (frequência) para variáveis categóricas e medianas (intervalo) ou média \pm desvio-padrão para variáveis contínuas. Para avaliar o número (frequência), as comparações de variáveis categóricas foram avaliadas inicialmente pelo teste qui-quadrado de Pearson, que exige que pelo menos 80% das células tenham uma frequência esperada de ≥ 5 e nenhuma célula deve ter uma frequência esperada < 1 . Se a análise do subgrupo envolvesse menos de 300 sujeitos na coleta de dados e os

critérios para o uso do teste qui-quadrado de Pearson não fossem preenchidos, o teste exato de Fisher-Freeman-Halton foi usado. O teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparar medianas de variáveis contínuas com distribuição não-normal envolvendo três grupos etários (ANOVA - análise de variância unidimensional não-paramétrica), seguida de uma análise post-hoc pelo teste de comparação múltipla de Dunn para determinar onde a diferença ocorreu entre os resultados dos grupos. O nível de significância em toda análise foi fixado em 5%.

Os pacientes foram divididos em três grupos etários: A com 39 (4%) pacientes com LESJ, B 395 (47%) e C 413 (49%). Comparações dos dados demográficos, manifestações clínicas cumulativas e pontuações de danos na última consulta, internação ou óbito em 847 pacientes com LESJ em três grupos etários ao diagnóstico estão ilustradas na Tabela 1. A mediana da duração da doença foi significativamente maior no grupo A em relação aos grupos B e C [8,3 (0,1-23,4) vs. 6,2 (0-17) vs. 3,3 (0-14,6) anos, $p < 0,0001$], com frequências semelhantes de sexo masculino (20% vs. 16% vs. 12%, $p = 0,155$) (Tabela 1).

Os grupos tinham padrões distintos de características do dano cumulativo. As frequências das manifestações constitucionais cumulativas foram significativamente maiores no grupo A em comparação com os grupos B e C febre (82% vs. 76% vs. 61%, $p < 0,0001$), manifestações reticuloendoteliais (54% vs. 48% vs. 32%, $p < 0,0001$), hepatomegalia (49% vs. 34% vs. 16%, $p < 0,0001$), esplenomegalia (33% vs. 15% vs. 6%, $p < 0,0001$), pericardite (41% vs. 28% vs. 22%, $p = 0,011$) (Tabela 1). Em relação à terapia, o uso de ciclosporina foi também mais frequentemente observado no grupo A (24% vs. 11% vs. 8%, $p = 0,007$) (Tabela 2).

O óbito foi significativamente maior no grupo A em relação aos grupos B e C (15% vs. 10% vs. 6%, $p = 0,028$) (Tabela 1). Entre as 69 mortes, 33/69 (48%) ocorreram durante os dois primeiros anos após o diagnóstico e 8/33 (24%) deles morreram no primeiro mês após o diagnóstico. A infecção representou 54/69 (78%) das mortes totais e 38/54 (70%) teve atividade concomitante da doença. Outras causas de morte foram nefrite (lesão renal aguda ou doença renal crônica) em seis (9%) pacientes com LESJ, hemorragia alveolar em três (4%), hemorragia intracraniana maciça em um (1,4%), trombose múltipla devido a uma síndrome do anticorpo antifosfolípide catastrófica em um (1,4%), linfoma de células B em um (1,4%) e desconhecido em três (4%). A deficiência C1q completa foi observada em 3/74 (4%) pacientes com LESJ testados. Os três pacientes com LESJ com deficiência C1q eram do grupo A e 2 deles morreram devido a sepse.

Escores do SLICC/ACR-DI ≥ 1 foram observados em 249/764 (33%) pacientes com uma frequência semelhante em todos os grupos (39% vs. 36% vs. 29%, $p = 0,070$). Da mesma forma, a mediana SLICC/ACR-DI [0 (0-9) vs. 0 (0-6)

vs. 0 (0-7), $p=0,065$] foi baixa e comparável nos três grupos (Tabela 1). As avaliações individuais de dano do órgão/sistema revelaram que as frequências do dano neuropsiquiátrico (21% vs. 10% vs. 7%, $p=0,007$), cutânea (10% vs. 1% vs. 3%, $p=0,002$) e periféricos vasculares (5% vs. 3% vs. 0,3%, $p=0,008$) foram mais frequentemente observados no grupo A em comparação com B e C. As frequências dos acometimentos renal (8% vs. 7% vs. 8%, $p=0,912$) e músculo-esquelético (10% vs. 10% vs. 10%, $p=0,989$) foram semelhantes nestes três grupos (Tabela 1).

O grupo B teve frequências mais altas de envolvimento neuropsiquiátrico (46% vs. 58% vs. 42%, $p<0,0001$) em relação aos grupos A e C (Tabela 1). A mediana da dose cumulativa de prednisona foi significativamente maior no grupo B em relação ao grupo C [20,6 (1,6-74,5) vs. 21,7 (0,6-103,9) vs. 17,6 (0,1-105,5) gramas, $p=0,015$] (Tabela 2). Os danos oculares foram observados mais frequentemente no grupo B em comparação com grupos A e C (10% vs. 13% vs. 7%, $p=0,017$) (Tabela 1).

A fotossensibilidade foi mais frequentemente observada no grupo C em relação aos grupos A e B (54% vs. 61% vs. 68%, $p=0,045$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos, manifestações clínicas cumulativas, escores de atividade/dano cumulativo na última visita, internação ou óbito em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo aos grupos etários ao diagnóstico

| Variáveis | Grupo A | Grupo B | Grupo C | P |
|--|-------------------|------------------------|-------------------------|----------|
| | (<6 anos) n=39 | (≥6 <12 anos) n=395 | (≥12 <18 anos) n=413 | |
| Dados demográficos | | | | |
| Idade ao diagnóstico, anos, n=847 | 4,25 (0,25-5,9) | 10 (6-11,9) | 13,8 (12-17,8) | <0,0001* |
| Duração da doença, anos, n=842 | 8,3 (0,1-23,4) | 6,2 (0-17) | 3,3 (0-14,6) | <0,0001* |
| Sexo masculino, n=847 | 8/39 (20) | 63/395 (16) | 50/413 (12) | 0,155 |
| Grupos étnicos, n=825 | | | | NR |
| Caucasiano | 28/37 (76) | 278/383 (73) | 282/405 (70) | - |
| Afro-latino Americano | 9/37 (24) | 101/383 (26) | 115/405 (28) | - |
| Asiático | 0/37 (0) | 2/383 (0,5) | 2/405 (0,5) | - |
| Outro/desconhecido | 0/37 (0) | 2/383 (0,5) | 6/405 (1,5) | - |
| Manifestações clínicas cumulativas | | | | |
| Febre, n=843 | 32/39 (82) | 298/394 (76) | 251/410 (61) | <0,0001 |
| Manifestações retículo-endoteliais, n=844 | 21/39 (54) | 187/393 (48) | 130/412 (32) | <0,0001 |
| Manifestações mucocutâneas, n=846 | 38/39 (97) | 365/395 (92) | 381/412 (92) | 0,505 |
| Manifestações musculoesqueléticas, n=847 | 32/39 (82) | 300/395 (76) | 319/413 (77) | 0,667 |
| Serosite, n=841 | 19/39 (49) | 143/392 (36) | 131/410 (32) | 0,071 |
| Pericardite, n=841 | 16/39 (41) | 110/392 (28) | 90/410 (22) | 0,011 |
| Nefrite, n=842 | 25/39 (64) | 275/393 (70) | 254/410 (62) | 0,055 |
| Envolvimento neuropsiquiátrico, n=844 | 18/39 (46) | 229/395 (58) | 173/410 (42) | <0,0001 |
| Anemia hemolítica autoimune, n=837 | 12/39 (31) | 110/389 (28) | 87/409 (21) | 0,051 |
| Trombocitopenia, <100.000/mm ³ , n=838 | 10/39 (26) | 93/390 (24) | 82/409 (20) | 0,372 |
| Escores de atividade da doença na última visita | | | | |
| SLEDAI-2K, n=839 | 6 (0-30) | 4 (0-45) | 4 (0-35) | 0,615 |
| SLEDAI-2K ≥ 8, n=839 | 16/39 (41) | 96/390 (25) | 86/410 (21) | 0,015 |
| Escores de dano cumulativo na última visita | | | | |
| SLICC/ACR-DI, n=764 | 0 (0-9) | 0 (0-6) | 0 (0-7) | 0,065 |
| SLICC/ACR-DI ≥ 1, n=764 | 15/38 (39) | 130/362 (36) | 104/364 (29) | 0,070 |
| Neuropsiquiátrico | 8/38 (21) | 36/362 (10) | 24/364 (7) | 0,007 |
| Pele | 4/38 (10) | 5/362 (1) | 10/364 (3) | 0,002 |
| Vascular periférico | 2/38 (5) | 10/362 (3) | 1/364 (0,3) | 0,008 |
| Ocular | 4/38 (10) | 48/362 (13) | 25/364 (7) | 0,017 |
| Renal | 3/38 (8) | 25/362 (7) | 28/364 (8) | 0,912 |
| Musculoesquelético | 4/38 (10) | 38/362 (10) | 37/364 (10) | 0,989 |
| Cardiovascular | 2/38 (5) | 6/362 (2) | 5/364 (1) | 0,210 |
| Óbitos , n=69/841 | 6/39 (15) | 39/393 (10) | 24/409 (6) | 0,028 |
| Duração entre diagnóstico do LESJ e óbito, anos | 2,9 (0,3-12,8) | 3,6 (0,17-12) | 1,46 (0,6-15,3) | 0,068 |
| Infecções, n=54/69 | 5/6 (83) | 29/39 (74) | 20/24 (83) | NR |
| Infecções associada com atividade doença, n=38/54 | 3/5 (60) | 20/29 (69) | 15/20 (75) | NR |

Resultados são apresentados em n (%) e mediana (variação), SLEDAI-2K – “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000”, NR – não realizado, *teste de qui-quadrado de Pearson - análise pós-hoc pelo teste múltiplo de comparação de Dunn’s evidenciou diferenças nos três grupos (P<0.001)

Tabela 2 – Tratamento cumulativo na última visita, internação ou óbito em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo aos grupos etários ao diagnóstico

| Variáveis cumulativas de tratamento | Grupo A | Grupo B | Grupo C | P |
|--|------------------|------------------|------------------|---------------|
| | (<6 anos) | (≥6 <12 anos) | (≥12 <18 anos) | |
| | n=39 | n=395 | n=413 | |
| Anti-inflamatórios não hormonais n=840 | 13/38 (34) | 118/393 (30) | 101/409 (25) | 0,156 |
| Prednisona, n=838 | 38/38 (100) | 384/390 (98) | 403/410 (98) | 0,717 |
| Dose cumulativa, gramas, n=711 | 20,6 (1,6-74,5) | 21,7 (0,6-103,9) | 17,6 (0,1-105,5) | 0,015* |
| Metilprednisolona endovenosa, n=839 | 26/38 (68) | 279/394 (71) | 275/407 (68) | 0,607 |
| Dose cumulativa, gramas, n=473 | 9 (1,4-78,6) | 8,7 (0,2-138,5) | 9 (0,5-111,7) | 0,920 |
| Dose total de glicocorticoide, gramas, n=689 | 24,7 (1,6-111,6) | 28,3 (0,5-205,5) | 25,8 (0-2717) | 0,687 |
| Antimaláricos, n=842 | 31/38 (82) | 325/393 (82) | 344/411 (83) | 0,899 |
| Imunossupressores, n=843 | 31/38 (81) | 333/393 (85) | 350/412 (85) | 0,858 |
| Azatioprina, n=839 | 22/38 (58) | 226/392 (58) | 264/409 (64) | 0,125 |
| Ciclosporina, n=837 | 9/38 (24) | 43/390 (11) | 22/409 (8) | 0,007 |
| Metotrexate, n=837 | 10/38 (26) | 100/389 (26) | 80/410 (19) | 0,097 |
| Micofenolato mofetil, n=835 | 9/37 (24) | 92/389 (23) | 74/409 (18) | 0,137 |
| Ciclofosfamida endovenosa, n=842 | 17/38 (45) | 186/393 (47) | 149/411 (36) | 0,006 |
| Dose cumulativa, gramas, n=309 | 6,8 (0,3-32) | 7,8 (0,4-93) | 6,4 (0,5-47) | 0,373 |

Resultados são apresentados em n (%) e mediana (variação), VHS – velocidade de hemossedimentação, PCR – proteína C reativa, *teste de qui-quadrado de Pearson - análise pós-hoc pelo teste múltiplo de comparação de Dunn's evidenciou diferenças nos três grupos (P<0.05)

O presente estudo multicêntrico evidenciou que as manifestações clínicas cumulativas e os danos cumulativos da doença do LESJ variaram consideravelmente com idade da doença ao diagnóstico e com características distintas, particularmente no grupo com LESJ de início precoce. Também foi evidenciado que a morte no LESJ foi um evento precoce atribuído principalmente à infecção e associada à atividade da doença.

A grande vantagem do presente estudo foi o uso de um protocolo padronizado com parâmetros clínicos cumulativos estabelecidos e definições de atividade/dano da doença. Além disso, o Brasil foi aqui avaliado através de uma grande população de LESJ de 10 serviços de Reumatologia Pediátrica do estado de São Paulo, incluindo uma população do raro subgrupo de LESJ de início precoce [4-6, 8]. Entretanto, a principal limitação é a possibilidade de ausência dados em algumas análises, em decorrência do desenho retrospectivo do estudo.

Os resultados mais relevantes deste estudo evidenciaram que as manifestações clínicas cumulativas, danos cumulativos da doença e morte no LESJ variaram consideravelmente com idade ao diagnóstico da doença, com perfil distinto em cada grupo.

No que diz respeito ao grupo de LESJ de início precoce, este estudo confirmou uma maior frequência de mortes em pacientes com infecção associada à atividade da doença [8]. A gravidade da doença relacionada ao sexo masculino foi previamente relatada [5]. Este fato não foi evidenciado no presente estudo, pois a distribuição do sexo masculino foi semelhante nos três grupos analisados. A característica clínica cumulativa predominante nesta faixa etária foi hepatoesplenomegalia febril, um achado interessante também relatado em pacientes chineses da mesma faixa etária [4].

Um terço dos pacientes com LESJ apresentou pelo menos um dano cumulativo de algum órgão/sistema com uma frequência comparável nos três grupos etários, apesar da duração distinta da doença. Esta frequência foi semelhante à observada em estudo internacional, incluindo 39 países [19], e menor que um estudo Egípcio (44%) [20]. A predominância de danos neuropsiquiátricos no grupo A de LESJ é preocupante, pois pode afetar a

qualidade de vida relacionada a saúde dos pacientes, podendo causar dificuldades escolares de aprendizado.

Em contraste com o grupo LESJ de início precoce, os pacientes pré-púberes apresentaram uma baixa frequência de danos neuropsiquiátricos, apesar de aproximadamente dois terços terem envolvimento do sistema nervoso central e a maior frequência de autoanticorpos IgG anticardiolipina. Outros estudos, no entanto, não notaram um padrão distinto de manifestação neste grupo de estágio de transição [4,5].

A única característica distinta do LESJ de início tardio observado neste estudo foi a fotossensibilidade, enquanto que para os adolescentes italianos com LESJ foi observada uma maior prevalência de envolvimento músculo-esquelético [5].

Assim sendo, este estudo multicêntrico forneceu evidências de que o grupo LESJ de início precoce possuiu desfecho e características clínicas distintas. Este grupo foi caracterizado por uma maior taxa de mortalidade e danos neuropsiquiátricos/vasculares e de pele, apesar de envolvimento de órgãos importantes comparáveis. Também se identificou que a morte no LESJ foi um evento precoce principalmente atribuído à infecção com a atividade da doença associada.

Estudos multicêntricos, internacionais e prospectivos, como coorte de inepção que avaliarão etiopatogenia (incluindo fatores genéticos e imunológicos), clínica e tratamento serão necessários [21].

1. O grupo de início precoce de LESJ caracterizou-se por uma longa duração da doença, comprometimento multissistêmico, com maiores danos cumulativos (neuropsiquiátricos, vasculares e cutâneo) e maior taxa de mortalidade;
2. O grupo de início intermediário de LESJ caracterizou-se por acometimento neuropsiquiátrico e utilizou maiores doses de glucorticoide;
3. No grupo de início tardio de LESJ não houve peculiaridades;
4. O óbito no LESJ foi um desfecho precoce, principalmente atribuído a infecções associado à atividade da doença.

1. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, et al. Features of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups at diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 1736-1741.
2. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RM, Campos LM. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 301-313.
3. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1787-93.
4. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA; UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus* 2016; 25: 1542-1550.
5. Zhu J, Wu F, Huang X. Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. *Rheumatol Int* 2013; 33: 111-115.
6. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus* 2007; 16: 550-555.
7. Descloux E, Durieu I, Cochat P, et al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 779-784.
8. Hui-Yuen JS, Imundo LF, Avitabile C, Kahn PJ, Eichenfield AH, Levy DM. Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features, treatment and outcome. *Lupus* 2011; 20: 952-959.
9. Al-Mayouf SM, Al Sonbul A. Influence of gender and age of onset on the outcome in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1159-1162.

10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
11. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-291.
12. American College of Rheumatology Ad Hoc committee on neuropsychiatric Lupus Syndromes: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
13. Avcin T, Cimaz R, Rozman B. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009;18: 894-899.
14. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.
15. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2989-2996.
16. Salah S, Lotfy HM, Mokbel AN, Kaddah AM, Fahmy N. Damage index in childhood-onset systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011; 9: 36.
17. Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, et al. A Multicenter Study of Invasive Fungal Infections in Patients with Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2015; 42: 2296-2303.
18. Ferriani MP, Silva MF, Pereira RM, et al. Chronic Spontaneous Urticaria: A Survey of 852 Cases of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 167: 186-192.

-
19. Marques VL, Gormezano NW, Bonfá E, et al. Pancreatitis Subtypes Survey in 852 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 328-334.
 20. Ferreira JC, Marques HH, Ferriani MP, et al. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study. *Lupus* 2016; 25: 754-759.
 21. Ferreira JCOA, Trindade VC, Espada G, et al. Epidemiology and management practices for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a survey in Latin America. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 3299-3307.