GABRIELA BLAY

**Hemorragia pulmonar em pacientes com lúpus eritematoso
sistêmico juvenil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da
Silva

São Paulo

2019

GABRIELA BLAY

**Hemorragia pulmonar em pacientes com lúpus eritematoso
sistêmico juvenil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

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

Blay, Gabriela
Hemorragia pulmonar em pacientes com lúpus
eritematoso sistêmico juvenil / Gabriela Blay. --
São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Hemorragia pulmonar 2.Criança
3.Lúpus eritematoso sistêmico 4.Estudo
multicêntrico

USP/FM/DBD-042/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Achei esta parte da tese a mais difícil para escrever, talvez porque a vida não se coloca em análise de regressão e não é pelo valor p que descobrimos a significância das pessoas na nossa trajetória.

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por mais esta etapa concluída em minha vida.

Aos meus pais Sergio e Mônica. Essa conquista não é só minha, mas nossa. Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio incondicional e dedicação que vocês sempre tiveram por mim. Sempre me ensinaram agir com respeito, dignidade, honestidade e amor ao próximo. Me deram os melhores exemplos de caráter, me ofereceram os melhores caminhos, caminharam ao meu lado sempre que possível. Me ensinaram que uma pessoa pode perder muitas coisas na vida mas o que ela estudou, aprendeu e produziu nunca será perdido.

Agradeço em especial ao meu orientador, Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, um ser humano incrível, exemplo de simplicidade, compreensão e competência. Exemplo de amor e dedicação ao trabalho e à pesquisa. Ensina, com atitudes, que dividindo é muito mais fácil multiplicar e assim faz crescer todos que o rodeiam. Um privilégio ser sua orientanda, trabalhar ao seu lado e aprender com você.

À minha irmã e minha família pelo apoio, compreensão e paciência, por entenderem as minhas faltas e momentos de afastamento.

Ao meu marido Renato por caminhar ao meu lado, me apoiar e pelo nosso bem mais precioso, nosso filho, Fernando.

À grande família do meu marido pela ajuda de sempre e compreensão com os momentos de ausência.

Aos chefes, assistentes e pós-graduandos dos dez centros de Reumatologia Pediátrica no estado de São Paulo participantes do presente estudo, agradeço pela enorme contribuição e disponibilidade em colaborar.

A todos os funcionários do hospital e equipe multiprofissional que fazem um trabalho maravilhoso com nossos pacientes.

A todos os pacientes que são a verdadeira razão da dedicação a pesquisa.

Por último, a todos aqueles que de alguma forma contribuíram, direta ou indiretamente, para a conclusão deste trabalho, o meu sincero reconhecimento e muito obrigada.

"Lembre-se que as pessoas podem tirar tudo de você, menos o seu conhecimento"

Albert Einstein

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.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA.....	4
3. HIPÓTESE.....	6
4. OBJETIVOS.....	8
5. MÉTODOS.....	10
5.1. Delinamento do Estudo.....	11
5.2. Dados Demográficos, Avaliação Clínica e Atividade da Doença no Diagnóstico do LESJ.....	12
5.3. Análise Estatística.....	15
6. RESULTADOS.....	16
7. DISCUSSÃO.....	22
8. CONCLUSÕES.....	25
7. REFERÊNCIAS.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aCL=	Anticardiolipina
ACR=	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA	Anticorpos antinucleares
anti-dsDNA=	Anticorpos anti-DNA de dupla-hélice
anti-P=	Anticorpos anti-P ribossomal
DP=	Desvio padrão
ELISA=	Ensaio imunoenzimático
EV=	Endovenosa
Hb=	Hemoglobina
HMCc=	Hemocultura central
HMCp=	Hemocultura periférica
HP=	Hemorragia pulmonar
LES=	Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ=	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
PCR=	Proteína C reativa
RIFLE	Risco, lesão, falha, perda de função renal e doença renal terminal
RX=	Radiografia de tórax
SAF=	Síndrome anticospo antifosfolipide
SAM=	Síndrome ativação macrofágica
SLEDAI-2K=	SLE Disease Activity Index 2000
SRIS=	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TC=	Tomografia computadorizada de tórax
URC=	Urocultura
UTI==	Unidade Terapia Intensiva
VHS=	Velocidade de sedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1=	Dados demográficos, manifestações clínicas e imagem de 19 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e hemorragia pulmonar.....	17
Tabela 2=	Desfechos e tratamento imunossupressor em 19 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e hemorragia pulmonar.....	18
Tabela 3=	Dados demográficos, caracterização da sepse, atividade da doença e agente infeccioso isolado em 19 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e hemorragia pulmonar.....	19
Tabela 4=	Dados demográficos, manifestações clínicas e escore de atividade de doença em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) com e sem hemorragia pulmonar (HP).....	20
Tabela 5=	Exames laboratoriais e terapêutica medicamentosa em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) com e sem hemorragia pulmonar (HP)	21

Resumo

Blay G. *Hemorragia pulmonar em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Objetivo: Avaliar a prevalência das manifestações clínicas, alterações laboratoriais e tratamento em um estudo de coorte multicêntrico incluindo 847 pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) com ou sem hemorragia pulmonar (HP) assim como parâmetros de gravidade. **Métodos:** HP foi definida de acordo com a presença de pelo menos três sintomas/sinais respiratórios associados à imagem de infiltrado intersticial/alveolar difuso em radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada e queda aguda dos níveis de hemoglobina. Análise estatística foi realizada utilizando-se correção de Bonferroni ($p < 0,0022$). **Resultados:** HP foi observada em 19/847 (2,2%) dos pacientes com LESJ. Tosse, dispneia, taquicardia e/ou hipoxemia ocorreram em todos os pacientes com HP. Parâmetros de gravidade associados observados foram: ventilação mecânica em 14/19 (74%), hemoptise 12/19 (63%), síndrome de ativação macrofágica 2/19 (10%) e óbito 9/19 (47%). Análises de pacientes com LESJ ao diagnóstico de HP comparando-os com 76 pacientes controles com LESJ sem hemorragia pulmonar e com mesmo tempo de doença [3 (1-151) vs. 4 (1-151) meses, $p = 0,335$], revelaram maior frequência de envolvimento constitucional (74% vs. 10%, $p < 0,0001$), serosite (63% vs. 6%, $p < 0,0001$) e sepse (53% vs. 9%, $p < 0,0001$) no grupo com HP. A mediana de escore de atividade de doença (SLEDAI-2K) foi significativamente maior em pacientes com LESJ com HP [18 (5-40) vs. 6 (0-44), $p < 0,0001$] assim como a mediana da dose de corticoide em uso em mg/Kg [1,4 (0,3-2) vs. 0,5 (0,03-3), $p < 0,0001$]. A frequência de plaquetopenia (53% vs. 12%, $p < 0,0001$), uso de metilprednisolona endovenosa (95% vs. 16%, $p < 0,0001$) e ciclofosfamida endovenosa (47% vs. 8%, $p < 0,0001$) também foi significativamente maior em pacientes com HP. **Conclusões:** Pacientes com LESJ apresentaram baixa prevalência de HP. Pacientes com LESJ e HP tiveram uma doença ativa grave, sistêmica, associada a envolvimento constitucional, serosite, plaquetopenia, sepse, dose maior de manutenção de corticoide, e principalmente tratada com pulsoterapia de corticoide e ciclofosfamida endovenosa.

Descritores: hemorragia pulmonar; criança; lúpus eritematoso sistêmico; estudo multicêntrico.

Abstract

Blay G. *Diffuse alveolar hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Objective: To evaluate prevalence, clinical manifestations, laboratory abnormalities and treatment in a multicenter cohort study including 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) patients with and without diffuse alveolar hemorrhage (DAH), as well as concomitant parameters of severity. **Methods:** DAH was defined as the presence of at least three respiratory symptoms/signs associated with diffuse interstitial/alveolar infiltrates on chest x-ray or high-resolution computer tomography and sudden drop in hemoglobin levels. Statistical analysis was performed using Bonferroni correction ($p < 0.0022$). **Results:** DAH was observed in 19/847 (2.2%) cSLE patients. Cough/dyspnea/tachycardia/hypoxemia occurred in all cSLE patients with DAH. Concomitant parameters of severity observed were: mechanical ventilation in 14/19 (74%), hemoptysis 12/19 (63%), macrophage activation syndrome 2/19 (10%) and death 9/19 (47%). Further analysis of cSLE patients at DAH diagnosis compared to 76 cSLE control patients without DAH with same disease duration [3 (1–151) vs. 4 (1–151) months, $p = 0.335$], showed higher frequencies of constitutional involvement (74% vs. 10%, $p < 0.0001$), serositis (63% vs. 6%, $p < 0.0001$) and sepsis (53% vs. 9%, $p < 0.0001$) in the DAH group. The median of disease activity score (SLEDAI-2 K) was significantly higher in cSLE patients with DAH [18 (5–40) vs. 6 (0–44), $p < 0.0001$]. The frequencies of thrombocytopenia (53% vs. 12%, $p < 0.0001$), intravenous methylprednisolone (95% vs. 16%, $p < 0.0001$) and intravenous cyclophosphamide (47% vs. 8%, $p < 0.0001$) were also significantly higher in DAH patients. **Conclusions:** cSLE patients have shown low prevalence of DAH. Patients with both cSLE and DAH had serious, active systemic disease, associated with constitutional involvement, serositis, thrombocytopenia, sepsis, higher doses of maintenance corticotherapy, and mostly treated with corticoid pulse therapy and intravenous cyclophosphamide.

Descriptors: diffuse alveolar hemorrhage; child; lupus erythematosus systemic; multicenter study.

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) juvenil (LESJ) é uma doença multissistêmica crônica de etiologia multifatorial envolvendo herança multigênica e fatores ambientais. É caracterizada por uma desregulação do sistema imunológico levando a produção de anticorpos autorreativos e formação e deposição de imunocomplexos com possibilidade de lesão tecidual de diversos órgãos e sistemas. É uma doença rara, com incidência anual nos Estados Unidos estimada em 0,4 a 0,6 casos/100.000 crianças e adolescentes. Estima-se que 15 a 20% dos casos de LES tenham início durante a infância ou adolescência. Há uma nítida predileção pelo sexo feminino em todas as idades. A proporção varia de 4:3 em pacientes com idade de início da doença durante a primeira década de vida a 9:1 com início durante segunda década de vida^{1,2}.

Pacientes com LESJ apresentam manifestações clínicas iniciais e também evolução da doença com maior gravidade quando comparados com a população com lúpus adulto. Estes pacientes pediátricos cursam com maior envolvimento renal, pulmonar e de sistema nervoso central^{1,2}.

Por se tratar de uma doença autoimune multissistêmica o LES é caracterizado pelo envolvimento de diversos órgãos e sistemas dentre eles o acometimento pulmonar que representa causa importante de morbimortalidade³⁻⁵. O acometimento pleuropulmonar como manifestação clínica inicial foi descrito entre 17% e 42% dos pacientes com LESJ, particularmente pleurite leve a moderada^{3,5-7}.

Estima-se que quarenta por cento dos pacientes com LES/ LESJ apresentarão algum tipo de comprometimento pulmonar nos primeiros anos do diagnóstico da doença e oitenta por cento no decorrer da evolução da doença. Essa prevalência ainda pode ser subestimada, visto que estudos revelaram

que mesmo pacientes assintomáticos apresentavam alterações de prova de função pulmonar, teste de difusão de monóxido de carbono e de imagens radiológicas^{6,8}.

As complicações pulmonares podem ser classificadas como agudas (hemorragia pulmonar, pleurites, pneumonias, tromboembolismo pulmonar, entre outras) ou crônicas (tais como: hipertensão pulmonar, doença intersticial crônica)⁸. Ou quanto a sua etiologia como infecciosas, malignas ou relacionadas à própria doença⁸.

Notadamente, hemorragia pulmonar (HP) é uma manifestação pulmonar aguda, rara e potencialmente fatal caracterizada por início abrupto de sintomas respiratórios como dispneia, taquicardia, hemoptise, hipoxemia e ou tosse; associados a novo infiltrado intersticial/alveolar em radiografia de tórax (RX) ou tomografia computadorizada de tórax (TC) e queda abrupta de níveis séricos de hemoglobina^{9,10}.

De etiologia ainda não totalmente elucidada, alguns estudos com biópsia ou autópsia de pacientes com HP revelaram capilarite multifocal e depósitos de imunocomplexos, complemento e infiltração de neutrófilos em capilares pulmonares, levando a extravasamento de hemácias para luz dos alvéolos pulmonares¹¹.

Dados de HP em pacientes com LESJ são escassos na literatura, provavelmente por se tratar de uma complicação rara. As publicações existentes são relatos de casos, têm amostras pequenas e/ou tem apenas foco nas comparações das diferenças entre pacientes adultos e pediátricos com lúpus^{6,9-18}.

2. JUSTIFICATIVA

Assim sendo, a ausência de estudos sobre a prevalência de HP em pacientes brasileiros com LESJ, bem como sua associação com características da doença e dos pacientes, utilizando uma expressiva população de pacientes com LESJ, torna este estudo de relevante impacto para a Reumatologia Brasileira.

3. HIPÓTESE

Pacientes com LESJ apresentam HP associada a doença ativa, sistêmica e com alta taxa de mortalidade.

4. OBJETIVOS

1. Avaliar a prevalência de HP em pacientes com LESJ;
2. Avaliar a possível associação entre presença de HP em pacientes com LESJ com: dados demográficos, características clínico-laboratoriais, atividade e tratamento.

5. MÉTODOS

5.1. Delineamento do Estudo

Esse foi um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo incluindo 1017 pacientes acompanhados em 10 centros terciários de referência de Reumatologia Pediátrica do estado de São Paulo, Brasil. Cento e sessenta e cinco pacientes foram excluídos devido a: dados incompletos no prontuário médico (n=96), doença indiferenciada do tecido conectivo com três ou menos critérios pelo *American College of Rheumatology (ACR)* (n=48), lúpus cutâneo isolado (n=11), lúpus neonatal (n=8), lúpus induzido por droga (n=5) e doença mista do tecido conectivo (n=2). Dessa forma, o grupo de estudo abrangeu 847 pacientes com LESJ. Todos estes 847 preencheram os critérios do ACR para LES,¹⁹ com início de doença antes dos 18 anos de idade²⁰.

Foi realizada uma reunião com os pesquisadores participantes do estudo para treinamento e padronização da coleta, adequação dos dados de acordo com os parâmetros clínicos definidos e treinamento para aplicabilidade do escore de doença^{5,21}. Foi realizada uma revisão sistemática dos prontuários analisando dados demográficos, parâmetros clínicos, sinais/sintomas de HP, anormalidades laboratoriais, terapêutica e evolução clínica. Os dados foram coletados entre novembro de 2012 e outubro de 2014.

HP foi definida com a presença de pelo menos três sintomas/sinais respiratórios (dispneia, hipoxemia, hemoptise, taquicardia e ou tosse) associados com imagem de infiltrado intersticial ou alveolar difuso em radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada associado queda aguda dos níveis de hemoglobina em pelo menos 1.5 g/dL sem a presença de nenhuma outra fonte de sangramento^{9,13,14} lavado broncoalveolar com

presença de macrófagos com hemossiderina também foi documentado¹⁷. Para análise, os pacientes foram pareados em dois grupos: pacientes com HP pareados com um grupo controle sem HP. Este grupo controle foi selecionado por tempo de doença do diagnóstico a última consulta o que possibilitou comparação entre 2 grupos com mesmo tempo de doença. O pareamento foi realizado com o maior número de pacientes controle com o mesmo tempo de doença para cada caso com HP, assim sendo conseguimos parar 1 paciente com HP para 4 controles com o mesmo tempo de doença.

5.2. Dados Demográficos, Avaliação Clínica e Atividade da Doença no Diagnóstico do LESJ

Os dados demográficos incluíram: idade ao diagnóstico de LESJ e sexo do paciente. Os grupos étnicos foram classificados em: brancos (pacientes com ascendentes brancos europeus), afro-latino-americanos (pacientes nascidos na América Latina com pelo menos um ancestral africano), asiáticos (pacientes com pelo menos um antepassado asiático) e outros/desconhecidos.

Definições do “SLE Disease Activity Index 2000” (SLEDAI-2K) foram utilizadas para pontuar a atividade da doença²². Envolvimentos constitucionais incluíram definições de: perda de peso > 2 kg, linfadenopatia (aumento dos linfonodos periféricos > 1,0 cm), hepatomegalia [com exame físico com borda hepática $\geq$ 2 cm abaixo da margem costal direita ou exame de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada quando disponível)] e esplenomegalia [com base no exame físico com baço palpável ou exame de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada quando disponível)].

Hepatomegalia e esplenomegalia discretas e moderadas foram definidas como borda hepática até 7 cm abaixo da margem costal direita e borda do baço até 7 cm abaixo da margem costal esquerda, respectivamente. Hepatomegalia e esplenomegalia maciças foram definidas como fígado e borda do baço palpáveis ≥ 8 cm abaixo da margem costal direita e esquerda, respectivamente.

O lúpus neuropsiquiátrico incluiu 19 síndromes de acordo com critérios de classificação do ACR²³. A síndrome antifosfolípide foi diagnosticada de acordo com os critérios preliminares para a classificação da síndrome antifosfolípide pediátrica²⁰. A pressão arterial elevada foi definida como pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica $\geq 95^{\circ}$ percentil para sexo, idade e altura em mais que três ocasiões²⁴. Insuficiência renal aguda foi determinada pelo aumento súbito da creatinina sérica acima de 2 mg/dL²⁵ ou pelos critérios modificados do RIFLE (risco, lesão, falha, perda de função renal e doença renal terminal)²⁶. Insuficiência renal crônica foi definida como anormalidades estruturais ou funcionais do rim por mais que três meses (com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular) ou taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1,73 m² por mais que três meses²⁷. A avaliação laboratorial incluiu a análise retrospectiva da velocidade de sedimentação (VHS) pela técnica de Westergren e proteína C reativa (PCR) por nefelometria. Foram retrospectivamente avaliadas contagem completa de células sanguíneas, ureia sérica e creatinina, urina tipo I e proteinúria de 24 horas. Os níveis séricos de complemento (CH50, C3 e C4) foram avaliados por imunodifusão, imunoensaio turbidimétrico ou imunonefelometria. Os anticorpos antinucleares (ANA) foram testados por imunofluorescência indireta; anticorpos anti-DNA de dupla-hélice (anti-dsDNA) por imunofluorescência indireta ou pelo ensaio imunoenzimático

(ELISA); anticorpos anti-Sm e anti-RNP por hemaglutinação passiva ou ELISA; anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La por contraímuno-elektroforese ou ELISA; anticardiolipina (aCL) IgG e IgM por ELISA; e anticorpos anti-P ribossomal (anti-P) por ELISA foram realizadas em cada centro. Os valores de corte do fabricante do kit foram utilizados para definição de anormalidade. O anticoagulante lúpico foi detectado de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia^{28,29}.

Síndrome de ativação macrofágica foi diagnosticada considerando os *guidelines* preliminares de LESJ considerando a presença de pelo menos um critério clínico associado a dois critérios laboratoriais³⁰.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) foi definida como a presença de duas ou mais das seguintes características: a) temperatura > 38,5°C ou < 36°C; b) taquicardia ou bradicardia; c) frequência respiratória elevada; d) leucocitose > 12.000 leucócitos/mm³, leucopenia <4.000 leucócitos/mm³ ou a presença de mais de 10% de bastonetes. Sepsis foi definida como a presença de SRIS associada à cultura positiva ou infecção altamente suspeita através da evidência de uma fonte infecciosa. Sepsis grave foi definida como a presença de sepsis associada à disfunção orgânica cardiovascular ou síndrome da angústia respiratória aguda ou duas ou mais disfunções de órgãos (respiratória, neurológica, hematológica, renal e hepática), e choque séptico como taquicardia com sinais de perfusão diminuída, incluindo pulsos periféricos diminuídos em comparação com pulsos centrais, alteração do estado de alerta, enchimento capilar > 2 segundos, extremidades frias ou débito urinário diminuído, presença de sepsis associada à disfunção orgânica cardiovascular³¹.

Dados de tratamento medicamentoso utilizados (prednisona, metilprednisolona endovenosa, difosfato de cloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, metotrexate, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida endovenosa e gamaglobulina endovenosa) foram coletados.

5.3. Análise Estatística

Resultados foram apresentados como número absoluto (frequência) para variáveis categóricas e mediana (variação) ou média $\pm$ desvio padrão (DP) para variáveis contínuas. Comparações entre variáveis categóricas foram verificadas por teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Variáveis contínuas de pacientes com LESJ com e sem HP foram comparadas por teste Mann-Whitney ou teste t conforme aplicável. Análise estatística foi realizada utilizando correção de Bonferroni ($p < 0,0022$).

6. RESULTADOS

HP foi observada em 19/847 (2.2%) dos pacientes com LESJ. Tosse, dispneia, taquicardia e/ou hipoxemia foram observados em todos os 19 pacientes com LESJ e HP; hemoptise em 12/19 e sangramento em tubo endotraqueal em 14/19. Novo infiltrado intersticial/alveolar em RX ou TC de tórax e queda em níveis de hemoglobina em pelo menos 1.5 g/dL foram evidenciados em todos os 19 pacientes com LESJ e HP (Tabela 1). Lavado broncoalveolar foi realizado em dois pacientes com LESJ e macrófagos com hemossiderina foram observados em ambos.

Tabela 1 – Dados demográficos, manifestações clínicas e imagem de 19 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e hemorragia pulmonar

Paciente	Duração de doença, Meses	Tosse	Dispneia	Taquicardia	Hipoxemia	Hemoptise / sangramento tubo endotraqueal	Novo infiltrado RX ou TC	Queda Hb g/dL
1	60	+	+	+	+	+ / +	+	1,8
2	151	+	+	+	+	+ / +	+	1,5
3	5	+	+	+	+	+ / +	+	2,0
4	0	+	+	+	+	+ / +	+	1,6
5	33	+	+	+	+	+ / +	+	1,9
6	0	+	+	+	+	+ / +	+	2,7
7	3	+	+	+	+	+ / +	+	1,7
8	90	+	+	+	+	+ / -	+	2,5
9	42	+	+	+	+	+ / +	+	4,5
10	4	+	+	+	+	+ / +	+	3,0
11	0	+	+	+	+	- / -	+	3,2
12	47	+	+	+	+	- / +	+	1,5
13	5	+	+	+	+	- / +	+	1,5
14	0	+	+	+	+	+ / -	+	2,0
15	0	+	+	+	+	- / +	+	7,0
16	0	+	+	+	+	- / -	+	2,0
17	3	+	+	+	+	- / +	+	2,0
18	1	+	+	+	+	- / -	+	1,7
19	0	+	+	+	+	+ / +	+	8,0

RX – radiografia de tórax, TC – Tomografia computadorizada de tórax com, Hb – hemoglobina

Em relação à evolução clínica, hospitalização em unidade de terapia intensiva ocorreu em 17/19 dos pacientes com LESJ e HP e ventilação mecânica em 14/19. HP associada à sepse foi observada em 10/19 dos pacientes com LESJ. Síndrome de ativação macrofágica associada ocorreu em 2/19 dos pacientes. Óbito foi observado em 9/19 dos pacientes com LESJ. A mediana de tempo entre início da HP e óbito foi 2 dias (0.5-25 dias). Transfusão de concentrado de hemácias e antibioticoterapia de amplo espectro foram administradas em todos os pacientes com LESJ e HP. Metilprednisolona endovenosa foi realizada em 18/19 pacientes com LESJ e ciclofosfamida endovenosa em 9/19 (Tabela 2).

Tabela 2 – Desfechos e tratamento imunossupressor em 19 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e hemorragia pulmonar

Paciente	UTI	Ventilação mecânica	Sepse	SAM	Óbito	Pulsoterapia metilprednisolona EV	Ciclofosfamida EV
1	+	+	+	-	+	+	-
2	+	+	+	-	-	+	+
3	+	+	+	-	+	+	-
4	+	+	+	-	-	+	+
5	+	+	-	-	+	+	-
6	+	+	-	-	-	+	+
7	+	+	+	-	+	+	+
8	+	-	+	-	+	+	+
9	+	+	-	-	+	+	-
10	+	+	-	-	-	+	+
11	+	-	-	-	-	+	-
12	+	+	-	+	+	+	-
13	+	+	-	-	+	-	-
14	+	-	+	-	-	+	+
15	+	+	+	+	-	+	+
16	-	-	+	-	-	+	-
17	+	+	+	-	-	+	+
18	-	-	-	-	-	+	-
19	+	+	-	-	+	+	-

UTI – unidade Terapia Intensiva, SAM – síndrome ativação macrofágica, EV – endovenosa

Nenhum paciente apresentou recidiva da HP. A maioria dos pacientes era do sexo feminino com mediana de idade 13 (9-18) anos e mediana de SLEDAI-2K de 18 (5-40) (Tabela 3).

Tabela 3- Dados demográficos, caracterização da sepse, atividade da doença e agente infeccioso isolado em 19 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e hemorragia pulmonar

Paciente	Sexo	Idade na hemorragia pulmonar (meses completos)	Sepse	Sepse grave	Choque séptico	SLEDAI-2K na hemorragia pulmonar	Agente infeccioso isolado
1	Fem	168	+	+	+	40	Pseudomonas a. (HMCp)
2	Masc	189	+	+	+	21	Enterococos f. (URC)
3	Fem	163	+	+	+	19	-
4	Fem	173	+	+	+	9	Acinet. e Sten. (Sec. traq.)
5	Fem	161	-	-	-	13	-
6	Fem	152	-	-	-	26	-
7	Fem	145	+	+	+	-	Strepto p. (liq peritoneal)
8	Fem	221	+	+	+	16	Pseudomonas a (HMCc)
9	Fem	160	-	-	-	21	-
10	Fem	212	-	-	-	15	-
11	Masc	132	-	-	-	8	-
12	Fem	159	-	-	-	-	-
13	Masc	151	-	-	-	-	-
14	Fem	156	+	+	+	15	-
15	Masc	192	+	+	+	28	Gram+
16	Fem	168	+	+	+	30	-
17	Fem	120	+	+	-	22	Pseudomonas (URC)
18	Masc	111	-	-	-	17	-
19	Fem	166	-	-	-	5	-

SLEDAI-2K - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; Fem - feminino; Masc - masculino; Pseudomonas a - Pseudomonas aeruginosa; HMCp- Hemocultura periférica; HMCc- Hemocultura central; Enterococos f - Enterococcus faecalis; Acinet- Acinetobacter baumannii; Sten- Stenotrophomonas maltophilia; Sec traq- Cultura secreção traqueal; Strepto p- Streptococcus pneumoniae; liq peritoneal- líquido peritoneal; URC- Urocultura

Análise posterior entre pacientes com LESJ com HP pareados com grupo controle de 76 pacientes com LESJ sem HP com o mesmo tempo de doença [3 (1-151) vs. 4 (1-151) meses, $p=0,335$], evidenciou frequências significativamente maiores de envolvimento constitucional (74% vs. 10%, $p<0,0001$), serosite (63% vs. 6%, $p<0,0001$) e sepse (53% vs. 9%, $p<0,0001$) comparados com grupo controle. A mediana de escore SLEDAI-2K foi

significativamente maior em pacientes com LESJ com HP comparados com os LESJ sem essa complicação [18 (5-40) vs. 6 (0-44), $p<0,0001$].

Frequências de nefrite e envolvimento neuropsiquiátrico foram similares em ambos os grupos ($p>0,0022$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Dados demográficos, manifestações clínicas e escore de atividade de doença em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) com e sem hemorragia pulmonar (HP)

Variáveis	Com HP (ao diagnóstico de HP) (n=19)	Sem HP (na última consulta) (n=76)	P
Dados demográficos			
Sexo feminino	14 (74)	66 (87)	0,172
Duração de doença, meses	3 (1-151)	4 (1-151)	0,335
Idade atual, anos	13 (9-18)	13 (3-23)	0,889
Manifestações clínicas atuais			
Constitucionais	14 (74)	8 (10)	<0,0001*
Mucocutanêas	9 (47)	31 (41)	0,614
Musculoesqueléticas	5 (26)	8 (10)	0,127
Serosites	12 (63)	5 (6)	<0,0001*
Neuropsiquiátricas	4 (21)	11 (14)	0,491
Nefrite	16 (84)	42 (55)	0,033
Trombose autoimune atual (SAF), n=90	0/16 (0)	1/74 (1)	1,000
Sepse	10 (53)	7 (9)	<0,0001*
Síndrome de ativação macrofágica	2 (10)	2 (3)	0,113
Óbito, n=94	9/19 (47)	15/75 (20)	0,020
Atividade de doença atual			
SLEDAI-2K, n=82	18 (5-40)	6 (0-44)	<0,0001*

*Valor de P de acordo com correção de Bonferroni para múltiplas comparações ($p<0,0022$).

Resultados apresentados em n (%) e mediana (variação), SAF: síndrome anticospo antifosfolípide, SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

As frequências de plaquetopenia (52% vs. 12%, $p<0,0001$), uso de metilprednisolona endovenosa (95% vs. 15%, $p<0,0001$) e ciclofosfamida endovenosa (47% vs. 8%, $p<0,0001$) também foram significativamente maiores no grupo com LESJ e HP.

A mediana da dose em uso de prednisona também foi significativamente maior no grupo com LESJ com HP comparado com o grupo controle LESJ sem HP [1.4 (0.3-2) vs. 0.5 (0.03-3) mg/Kg, $p<0,0001$] (Tabela 5).

Tabela 5 – Exames laboratoriais e terapêutica medicamentosa em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) com e sem hemorragia pulmonar (HP)

Variáveis	Com HP (ao diagnóstico de HP) (n=19)	Sem HP (na última consulta) (n=76)	P
Exames laboratoriais			
Anemia hemolítica autoimune	5 (26)	8 (10)	0,127
Plaquetopenia, $<150,000/\text{mm}^3$, n=93	10/19 (52)	9/74 (12)	<0,0001*
Anticorpo anti-DNA, n=75	8/13 (61)	30/62 (48)	0,544
Terapêutica medicamentosa			
Prednisona dose em uso, mg/Kg, n=82	1.4 (0.3-2)	0.5 (0.03-3)	<0,0001*
Metilprednisolona endovenosa	18 (95)	12 (15)	<0,0001*
Drogas antimaláricas	14 (74)	41 (54)	0,193
Azatioprina	2 (10)	16 (21)	0,513
Micofenolato mofetil	1 (5)	5 (6)	1,000
Ciclofosfamida endovenosa	9 (47)	6 (8)	<0,0001*

*Valor de P de acordo com correção de Bonferroni para múltiplas comparações ($p<0,0022$). Resultados apresentados em n (%) e mediana (variação).

7. DISCUSSÃO

Até onde vai nosso conhecimento esta é a maior população estudada de HP em LESJ. HP é uma manifestação rara e com alta morbimortalidade em pacientes com LESJ.

Este estudo multicêntrico envolvendo uma grande coorte de pacientes pediátricos e adolescentes permitiu uma ampla e precisa avaliação dessa rara e grave manifestação clínica pulmonar do LESJ. Foi realizada uma reunião com a equipe de pesquisadores para padronizar o protocolo de pesquisa em todos os centros. Entretanto, a limitação do estudo encontra-se no fato de ser um estudo de desenho retrospectivo com possível perda de dados.

A prevalência de HP em pacientes com LESJ neste estudo foi similar a outros relatos ou séries de caso, variando de 2% a 5%^{8,9,32}. O diagnóstico dessa complicação inclui sintomas/sinais respiratórios típicos, queda dos níveis de hemoglobina, e evidência radiográfica de infiltrado pulmonar intersticial/alveolar, assim como hipoxemia devido à insuficiência respiratória aguda⁹. Em dois dos pacientes com LESJ com HP foi encontrado presença de macrófagos com hemossiderina em lavado broncoalveolar, sem evidência de outras causas de sangramento⁸.

Este estudo demonstrou que HP foi associada especialmente com plaquetopenia, serosite, acometimento constitucional, dose em uso de corticoide e sepse. Corroborando achados preliminares de relatos de caso ou de estudos com amostras pequenas na literatura. Por outro lado, em contraste a alguns relatos anteriores de HP em LESJ não observamos associação com nefrite lúpica¹⁶.

Observou-se que HP foi uma manifestação grave que necessitou de hospitalização em unidade de terapia intensiva e necessidade de ventilação

mecânica na vasta maioria dos pacientes. Além disso, a semelhança de estudos anteriores, tanto em pacientes com lúpus adulto ou LESJ⁹ encontramos alta frequência de associação de HP com infecções graves, visto que metade dos pacientes apresentaram sepse concomitante.

Dez por cento dos pacientes com LESJ e HP foram diagnosticados com síndrome de ativação macrofágica concomitante. Como de conhecimento, a síndrome de ativação macrofágica, caracterizada por uma excessiva ativação e proliferação de linfócitos T e de macrófagos, com massiva hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias pode estar associada à hemorragia grave^{33,34}.

O presente estudo evidenciou uma alta taxa de mortalidade em pacientes cm LESJ com HP, assim como já mencionado em relatos anteriores^{8,10,14}. Essa evolução desfavorável revela que sepse e síndrome de ativação macrofágica podem ter contribuído para a mortalidade em mais da metade dos pacientes.

Assim sendo, a detecção precoce dessa grave complicação pulmonar em pacientes com LESJ, início imediato de terapia imunossupressora^{9,15}, antibioticoterapia empírica e suporte ventilatório adequado são essenciais para um melhor prognóstico^{8,9}.

8. CONCLUSÕES

-
1. A prevalência de HP foi de 2,2% relativamente baixa na população estudada;
 2. Pacientes com LESJ e HP tiveram maior associação com acometimento constitucional, serosites, sepse, plaquetopenia, dose em uso de corticoide e necessidade de imunossupressão agressiva com corticosteróides e ciclofosfamida endovenosa.

9. REFERÊNCIAS

1. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1787-93.
2. Benseler S, Silverman E. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:443-67.
3. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:907-910.
4. 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.
5. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, 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.
6. Veiga CS, Coutinho DS, Nakaie CM, Campos LM, Suzuki L, Cunha MT, et al. Subclinical pulmonary abnormalities in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2016;25:645-651.
7. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648-653.
8. Richardson AE, Warriar K, Vyas H. Respiratory complications of the rheumatological diseases in childhood. *Arch Dis Child* 2016;101:752-758.

9. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, et al. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012;21:872-877.
10. Singla S, Canter DL, Vece TJ, Muscal E, DeGuzman M. Diffuse Alveolar Hemorrhage as a Manifestation of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Hosp Pediatr* 2016;6:496-500.
11. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(3):192-202.
12. Godfrey S. Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:476-484.
13. Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:291-295.
14. Chang MY, Fang JT, Chen YC, Huang CC. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study in Taiwan. *Ren Fail* 2002;24:791-802.
15. Koh WH, Thumboo J, Boey ML. Pulmonary haemorrhage in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:713-716.
16. Shen M, Zeng X, Tian X, Zhang F, Zeng X, Zhang X, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a retrospective study in China. *Lupus* 2010;19:1326-30.
17. Martinez-Martinez MU, Sturbaum AK, Alcocer-Varela J, Merayo-Chalico J, Gómez-Martin D, Gómez-Bañuelos Jde J, et al. Factors associated

- with mortality and infections in patients with systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage. *J Rheumatol* 2014;41:1656-1661.
18. Kimura D, Shah S, Briceno-Medina M, Sathanandam S, Haberman B, Zhang J, et al. Management of massive diffuse alveolar hemorrhage in a child with systemic lupus erythematosus. *J Intensive Care* 2015;7;3:10.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
20. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1787-1793.
21. Marques VL, Gormezano NW, Bonfá E, Aikawa NE, Terreri MT, Pereira RM, et al. Pancreatitis Subtypes Survey in 852 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:328-334.
22. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-291.
23. 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.
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on

- the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
- 25.Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002;23:47-60.
- 26.Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International* 2007;71:1028-35.
- 27.National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- 28.Avcin T, Cimaz R, Rozman B. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009;18:894-899.
- 29.Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-1190.
- 30.Parodi A, Davì S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al; Lupus Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society. A macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:3388-3399.
- 31.Goldstein B,Giroir B,Randolph A;International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference:

- definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
32. Fatemi A, Matinfar M, Saber M, Smiley A. The association between initial manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus and the survival. *Int J Rheum Dis* 2016;19(10):974-980.
33. Gormezano NW, Otsuzi CI, Barros DL, da Silva MA, Pereira RM, Campos LM, et al. Macrophage activation syndrome: A severe and frequent manifestation of acute pancreatitis in 362 childhood-onset compared to 1830 adult-onset systemic lupus erythematosus patients. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:706-710.
34. Aikawa NE, Carvalho JF, Bonfá E, Lotito AP, Silva CA. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Isr Med Assoc J* 2009;11:635-636.