

**GLAUCIA VANESSA NOVAK**

**Características do lúpus eritematoso sistêmico de acordo com o intervalo de tempo entre o primeiro sinal ou sintoma e diagnóstico: um estudo multicêntrico brasileiro**

**São Paulo**

**2022**

**GLAUCIA VANESSA NOVAK**

**Características do lúpus eritematoso sistêmico de acordo com o intervalo de tempo entre o primeiro sinal ou sintoma e diagnóstico: um estudo multicêntrico brasileiro**

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. Clóvis Artur  
Almeida da Silva

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Novak, Glaucia Vanessa

Características do lúpus eritematoso sistêmico de acordo com o intervalo de tempo entre o primeiro sinal ou sintoma e diagnóstico : um estudo multicêntrico brasileiro / Glaucia Vanessa Novak. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Clóvis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico  
2.Pediatria 3.Diagnóstico 4.Atividade de doença  
5.Redução do dano 6.Lúpus eritematoso sistêmico/classificação

USP/FM/DBD-097/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus filhos Luiz Gustavo e João Lucas, que me ensinaram a grandeza do Amor.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus e à Nossa Senhora pela vida, por minha saúde e por guiar minhas escolhas, me proteger, iluminar meu caminho, colocando sempre pessoas especiais em minha vida, verdadeiros anjos.

Agradeço aos meus pais, Cida e Jorge, que não mediram esforços durante toda a vida para que eu pudesse chegar até aqui. Me deram o amor incondicional, conforto e segurança. Obrigada por estarem sempre tão presentes e por vibrar com todas as minhas conquistas.

Agradeço o meu querido irmão, Mauricio, que me encorajou a trabalhar com um banco de dados tão extenso. Obrigada pelas inúmeras madrugadas em claro, por dividir comigo seus conhecimentos tão sensatos e nobres. Obrigada pela estadia em São Paulo, pelas risadas e momentos de felicidade. Agradeço a Deus por ter me dado um irmão como você. Este trabalho é também mérito seu.

Agradeço ao meu marido e companheiro de vida, Luiz Fernando, por sempre me apoiar e me aconselhar. Obrigada por entender minhas ausências e crescer ao meu lado.

Ao meu filho Luiz Gustavo, que já nos primeiros segundos de vida me ensinou como ser forte e lutar para vencer os desafios.

Ao meu filho João Lucas, que me ensinou a ter a paz necessária para acreditar e vencer.

Agradecimento especial ao meu querido e eterno chefe, Prof. Dr Clóvis Artur, que me deu a oportunidade de participar do grandioso projeto do Grupo Brasileiro de LESJ e acreditou em minha competência. Exemplo de generosidade,

otimismo, humildade e altruísmo. Prof Clóvis me ensinou a medicina além dos livros e do conhecimento técnico, me ensinou a fazer a Medicina com Paixão e Amor, a tocar no coração das pessoas e acolhe-las em seu contexto saúde-doença. Agradeço a Deus por ter guiado minhas escolhas e por ter encontrado o Prof Clovis e a Reumatologia Pediátrica na minha jornada.

Sou muito feliz por fazer parte da família Reumato-ICr e gostaria de agradecer também todas as chefes, que são exemplos para minha vida profissional e pessoal. Dra Nádia Aikawa, exemplo de inteligência, bondade e humildade. Dra Katia Kozu, exemplo de gentileza, resiliência e força. Dra Lucia Campos, que me ensinou o raciocínio clínico na reumatologia pediátrica, a arte do exame físico e do diagnóstico. Dra Adriana Maluf, exemplo de generosidade, paciência e postura. Dra Izabel, Belzinha, que vi crescer lindamente na reumatologia pediátrica, obrigada pelos conselhos e por ter a oportunidade de dividir tanto conhecimento com você. Agradeço também a Dra Sylvia Farhat, por toda a contribuição ao trabalho, exemplo de ética e trabalho.

Agradeço a todos os coordenadores dos 27 centros de reumatologia pediátrica que participaram direta ou indiretamente do estudo. Obrigada por todo o empenho, que gerou honrosos trabalhos e publicações.

Ao Dr. Ulysses Dória Filho, que auxiliou nas análises estatísticas, pela paciência e disponibilidade. Obrigada por compartilhar tanto conhecimento.

Às minhas amigas que ganhei da reumatologia pediátrica: Verena, Clarissa, Juliana e Beatriz, que dividiram comigo todas as angústias e me apoiaram nas dificuldades durante a pós-graduação. A todos os residentes, complementandos e pós-graduandos que compartilharam comigo muitas experiências.

À Monica Souza, Rogerio, Rosângela e Mariza Kazue, facilitadores para a finalização desta tese, meu muito obrigada.

Aos pacientes, a razão de tudo, a quem devo meu eterno respeito e gratidão.

"Buscai em primeiro lugar o Reino de Deus e a sua justiça e todas estas coisas vos serão dadas em acréscimo."

**Mateus 6:33**

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**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>7</b>
3.1. Modelo de Estudo.....	8
3.2. Dados Demográficos, Avaliação Clínica e Atividade da Doença no Diagnóstico do LESJ.....	10
3.3. Análise Estatística.....	11
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>20</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>22</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- aCL= Anticardiolipina IgG e IgM
- ACR= Colégio Americano de Reumatologia
- ANA= Anticorpos antinucleares
- ANOVA= análise de variância não-paramétrica unidirecional
- anti-dsDNA= anticorpo anti-DNA
- BRACsLE= Brazilian Childhood Systemic Lupus Erythematosus  
Registry Group
- DP= Desvio padrão
- ELISA= Ensaio imunoenzimático
- FMUSP= Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- IPPMG= Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto de  
Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro
- LES= Lúpus eritematoso sistêmico
- LESJ= Lúpus eritematoso sistêmico
- NA= Não aplicável
- SLE= Disease Activity Index 2000
- SLEDAI-2K= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index  
2000
- SLICC= Systemic Lupus International Collaborating Clinics  
Classification Criteria

UNESP= Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade  
Estadual Paulista

UNIFESP= Universidade Federal de São Paulo

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Dados demográficos e escore de atividade da doença de 1.555 pacientes com LESJ de acordo com intervalo de tempo entre o início dos sinais/sintomas e o diagnóstico do LESJ, em meses.....	15
Tabela 2-	Critérios clínicos e imunológicos de classificação do SLICC de 1.555 pacientes com LESJ de acordo com intervalo de tempo entre o início dos sinais/sintomas e o diagnóstico do LESJ, em meses.....	16

## Resumo

Novak GV. *Características do lúpus eritematoso sistêmico de acordo com o intervalo de tempo entre o primeiro sinal ou sintoma e diagnóstico: um estudo multicêntrico brasileiro* [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Objetivo:** Comparar dados demográficos, características clínicas/laboratoriais e atividade da doença no momento do diagnóstico em três diferentes grupos de pacientes com lúpus eritematoso juvenil (LESJ) de acordo com intervalo de tempo entre início dos sinais ou sintomas e o diagnóstico da doença. **Métodos:** Estudo de coorte multicêntrico incluindo 1555 pacientes com LESJ [segundo os critérios do “*American College of Rheumatology*” (ACR)] acompanhados em 27 serviços de Reumatologia Pediátrica do Brasil. Os pacientes foram divididos em três grupos: A: intervalo de tempo curto (<1 mês), B: intermediário ( $\geq 1$  e < 3 meses) e C: longo ( $\geq 3$  meses) até o diagnóstico. Os dados foram coletados segundo protocolo clínico padronizado que incluiu dados demográficos, características clínico-laboratoriais, critérios de classificação do “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria*” (SLICC) e atividade da doença. **Resultados:** O número de pacientes em cada grupo foi: A=60 (4%), B=522 (33,5%) e C=973 (62,5%). A mediana de idade ao diagnóstico [11,1 (4,2-17) vs. 12 (1,9-17,7) vs. 12,5 (3-18) anos,  $p=0,025$ ] foi significativamente menor no grupo A comparada aos grupos B e C. As medianas do número de critérios diagnósticos de acordo com o SLICC [7 (4-12) vs. 6 (4-13) vs. 6 (4-12),  $p<0,0001$ ] e do índice de atividade da doença SLEDAI-2K [18 (6-57) vs. 16 (2-63) vs. 13 (1-49),  $p<0,0001$ ] foram significativamente maiores no grupo A comparadas aos outros grupos. As frequências de úlceras em palato (25% vs. 15% vs. 11%,  $p=0,003$ ), pleurite (25% vs. 24% vs. 14%,  $p<0,0001$ ), nefrite (52% vs. 47% vs. 40%,  $p=0,009$ ), manifestações neuropsiquiátricas (22% vs. 13% vs. 10%,  $p=0,008$ ), plaquetopenia (32% vs. 18% vs. 19%,  $p=0,037$ ), leucopenia/linfopenia (65% vs. 46% vs. 40%,  $p<0,0001$ ) e anticorpos anti-DNA dupla hélice positivo (79% vs. 66% vs. 61%,  $p=0,01$ ) foram significativamente maiores no grupo A comparadas aos outros grupos. No entanto, o grupo C revelou doença mais leve caracterizada por maior frequência de artrite (61% vs. 66% vs. 71%,  $p=0,032$ ) e menor frequência de serosite (37% vs. 33% vs. 25%,  $p=0,02$ ), proteinúria >500mg/dia (48% vs. 47% vs. 36%,  $p=0,02$ ) e complemento baixo (81% vs. 81% vs. 71%,  $p<0,001$ ) comparados aos grupo A ou B. **Conclusões:** Este estudo multicêntrico brasileiro demonstrou que a maioria dos pacientes apresentaram maior intervalo de tempo para o diagnóstico, provavelmente devido à apresentação mais leve da doença. Em contrapartida, a minoria apresentou intervalo curto de tempo ao diagnóstico com apresentação da doença mais grave e atividade multissistêmica.

**Descritores:** Lúpus eritematoso sistêmico; Pediatria; Diagnóstico; Atividade de doença; Redução do dano; Lúpus eritematoso sistêmico/classificação.

## Abstract

Novak GV. *Characteristics of childhood-onset lupus according to distinct time intervals to diagnosis: a Brazilian multicenter study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

**Objective:** To compare demographic data, clinical/laboratorial features and disease activity at diagnosis in three different groups with distinct time intervals between onset of signs/symptoms and disease diagnosis. **Methods:** A multicenter study was performed in 1,555 cSLE(ACR criteria) patients from 27 Pediatric Rheumatology services. Patients were divided in three cSLE groups: A:short time interval to diagnosis(<1 month), B:intermediate time interval( $\geq 1$  and <3 months) and C:long time interval( $\geq 3$  months). An investigator meeting was held to define the protocol. Demographic data, SLICC Classification Criteria and SLEDAI-2K were evaluated. **Results:** The number of patients in each group was: A=60(4%), B=522(33.5%) and C=973(62.5%). The median age at diagnosis [11.1(4.2-17) vs. 12(1.9-17.7) vs. 12.5(3-18)years, $p=0.025$ ] was significantly lower in the group A compared to B and C. The median number of diagnostic criteria according to SLICC[7(4-12) vs. 6(4-13) vs. 6(4-12), $p<0.0001$ ] and SLEDAI-2K [18(6-57) vs. 16(2-63) vs. 13(1-49), $p<0.0001$ ] were significantly higher in the group A than the other two groups. The frequency of oral ulcers in palate(25% vs. 15% vs. 11%, $p=0.003$ ), pleuritis(25% vs. 24% vs. 14%, $p<0.0001$ ), nephritis (52% vs. 47% vs. 40%, $p=0.009$ ), neuropsychiatric (22% vs. 13% vs. 10%, $p=0.008$ ), thrombocytopenia(32% vs. 18% vs. 19%, $p=0.037$ ), leucopenia/lymphopenia (65% vs. 46% vs. 40%, $p<0.0001$ ) and anti-dsDNA antibodies(79% vs. 66% vs. 61%, $p=0.01$ ) were significantly higher in group A compared to the other groups. In contrast, group C had a less severe disease characterized by higher frequencies of synovitis(61% vs. 66% vs. 71%, $p=0.032$ ) and lower frequencies of serositis(37% vs. 33% vs. 25%, $p=0.002$ ), proteinuria>500 mg/day(48% vs. 45% vs. 36%, $p=0.002$ ) and low complement levels(81% vs. 81% vs. 71%, $p<0.0001$ ) compared to groups A or B. **Conclusions:** Our large Brazilian multicenter study demonstrated that for most cSLE patients, diagnosis is delayed probably due to mild disease onset. Conversely, the minority has a very short time interval to diagnosis and a presentation with more severe and active multisystemic condition.

**Descriptors:** Lupus erythematosus, systemic; Pediatrics; Diagnosis; Disease activity; Harm reduction; Lupus erythematosus, systemic/classification.

## **1. INTRODUÇÃO**

---

---

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) juvenil (LESJ) é uma doença autoimune multissistêmica e inflamatória caracterizada pelo envolvimento de diversos órgãos e sistemas e pela produção de auto-anticorpos.<sup>1-7</sup>

A incidência do LESJ varia de 0,36 a 2,5 casos por 100.000 crianças e adolescentes. Por sua vez, a prevalência varia de 1,89 a 31,1 por 100.000 crianças e adolescentes. Cerca de 15 a 20% dos casos totais de LES ocorrem em crianças e adolescentes, portanto denominado LESJ. A doença é rara em menores de 6 anos e mais frequente entre 12 e 18 anos de idade. Há predileção pelo sexo feminino e a proporção de sexos feminino:masculino varia de 4:3 em pacientes com início da doença durante a primeira década de vida a 9:1 com início durante a segunda década de vida. A incidência do LESJ é maior em negros, polinésios, asiáticos e índios americanos.<sup>1-7</sup>

Ocorre uma desregulação do sistema imune, sendo que essa disfunção envolve linfócitos T e B do sistema imune adaptativo, elementos do sistema imune inato como monócitos e células dendríticas, deficiências do sistema complemento e ainda alterações no processo de morte celular por apoptose. Conseqüentemente, há perda da tolerância imune a vários autoantígenos, produção de auto-anticorpos e deposição de complexos imunes nos tecidos, determinado inflamação e lesão em diversos órgãos e sistemas. Há forte influência da genética na fisiopatogênese do LESJ, sendo que fatores ambientais, mediante influência de mecanismos epigenéticos em indivíduos geneticamente susceptíveis levam ao desenvolvimento da doença.<sup>1-7</sup>

O diagnóstico do LESJ baseia-se em alterações clínicas e laboratoriais específicas, preenchendo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) ou os critérios de classificação do SLICC (Systemic Lupus

---

International Collaborating Clinics). Os critérios do ACR são mais utilizados na prática clínica, sendo necessário quatro dos 11 critérios para o diagnóstico. Os critérios do SLICC são mais sensíveis e específicos comparados ao ACR, sendo necessário pelo menos quatro dos 17 critérios, sendo que pelo menos um critério clínico e um critério imunológico deve estar presente. A presença de nefrite lúpica confirmada por biópsia com presença de FAN e/ou anticorpo anti-DNA positivo também define o diagnóstico de LESJ pelos critérios do SLICC.<sup>1-6</sup>

O escore mais utilizado para mensurar a atividade do LESJ é o SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), mediante critérios clínicos e laboratoriais, sendo que arbitrariamente pontuações acima de 8 sugere doença ativa e acima de 12, atividade grave.<sup>5,6</sup>

As presenças de vários sinais/sintomas e achados laboratoriais podem ocorrer simultânea ou cumulativamente durante qualquer intervalo de tempo em pacientes com LESJ. Vários trabalhos sugerem que a apresentação do LES em pacientes pediátricos é caracterizada por início mais abrupto e maior atividade da doença comparado aos adultos.<sup>9-11</sup>

Recentemente, o Grupo Brasileiro de Registro de Pacientes com LESJ (BRAcSLE – “*Brazilian Childhood Systemic Lupus Erythematosus Registry Group*”), incluindo uma população de 852 pacientes de 10 Serviços de Reumatologia Pediátrica do estado de São Paulo, relatou aspectos clínicos e laboratoriais do LESJ em grupos etários distintos. Pacientes que tiveram a doença com idade precoce (menores de 6 anos) apresentaram maiores escores de atividade do LESJ e maiores taxa de mortalidade comparados com os escolares (7-12 anos) e adolescentes (maiores de 12 anos).<sup>8</sup>

No entanto, é desconhecido na literatura se diferentes intervalos de tempo ao diagnóstico estão associados a uma variabilidade de apresentação fenotípica e/ou gravidade da doença na população de LESJ. O conhecimento desse parâmetro é fundamental para melhor conscientização entre os pediatras, pois já foi demonstrado que a rápida identificação dos sinais e sintomas na apresentação da doença foi fator relevante que influenciou o encaminhamento precoce ao especialista.<sup>12</sup>

## **2. OBJETIVOS**

---

Comparar dados demográficos, características clínicas/laboratoriais e atividade da doença no momento do diagnóstico em três grupos diferentes de crianças e adolescentes com LESJ de acordo ao intervalo de tempo entre início dos sinais/sintomas e diagnóstico da doença.

### **3. MÉTODOS**

---

### 3.1. Delineamento do Estudo

Esse foi um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo incluindo 1.697 pacientes acompanhados em 27 centros terciários de referência de Reumatologia Pediátrica do Brasil. Cento e quarenta e dois pacientes foram excluídos devido a: dados incompletos no prontuário médico (n=43), doença indiferenciada do tecido conectivo com três ou menos critérios de classificação do ACR ou do SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria*) (n=99). Dessa forma, o grupo deste estudo abrangeu 1.555 pacientes com LESJ. Todos estes 1.555 preencheram os critérios do ACR para LESJ<sup>16</sup>, com início de doença antes dos 18 anos de idade<sup>17</sup>.

Os pacientes com LESJ pertenciam às cinco regiões do Brasil, sendo: região norte (n=34); nordeste (n=259); centro-oeste (n=124); sudeste (n=1.075) e sul (n=63). O centro participante da região norte foi: Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal do Pará. Os centros da região nordeste foram: Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Geral de Fortaleza/SUS, Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin, Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Serviço de Reumatologia Pediátrica do Universitário Prof. Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia, Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley, Hospital da Criança Obras Sociais Irmã Dulce; da região centro-oeste foram: Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade de Brasília, Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Criança de Brasília José Alencar, Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de

Mato Grosso do Sul; da região sudeste foram: Serviço de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais, Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Serviço de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Setor de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Setor de Reumatologia do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Disciplina de Reumatologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista (UNESP), Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas, Disciplina de Reumatologia da FMUSP, Unidade de Reumatologia Pediátrica do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus, Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas, Unidade de Reumatologia Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; da região sul foram: Unidade de Reumatologia Pediátrica da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Grupo Hospitalar Conceição.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de cada centro universitário e terciário participante.

Foi realizada uma reunião com os pesquisadores em Brasília, na ocasião do Congresso Brasileiro de Reumatologia, em 2016, para treinamento e padronização da coleta, adequação dos dados de acordo com os parâmetros clínicos definidos e treinamento para aplicabilidade dos escores clínicos do LESJ<sup>8</sup>. Em cada centro, um pesquisador com certificado de especialista em Reumatologia Pediátrica, emitido em conjunto pela Sociedade Brasileira de Pediatria e pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, supervisionou a coleta de dados. As discrepâncias foram analisadas e questionadas por uma ou mais vezes para melhor exatidão e unificação dos dados obtidos. Os dados foram coletados entre setembro de 2016 a maio de 2017.

Os prontuários médicos foram cuidadosamente revisados de acordo com extenso protocolo padronizado analisando dados demográficos, parâmetros clínicos, anormalidades laboratoriais e terapêutica.

Os pacientes foram divididos em três grupos: Grupo A: intervalo de tempo curto até o diagnóstico (<1 mês), Grupo B: intermediário ( $\geq 1$  e < 3 meses) e Grupo C: longo ( $\geq 3$  meses).

### **3.2. Dados Demográficos, Avaliação Clínica e Atividade da Doença no Diagnóstico do LESJ**

Os dados demográficos avaliados foram idade ao diagnóstico do LESJ e sexo. Os grupos étnicos foram classificados em: Brancos (pacientes com ancestrais europeus brancos), Afro-latino-americanos (pacientes nascidos na América Latina com pelo menos um ancestral Africano), Asiáticos (pacientes com antepassados asiáticos) e outros ou desconhecido. O critério do SLICC foi utilizado para as definições de critério imunológico e clínico. Descrição e

definição de atividade do LESJ (“*SLE Disease Activity Index 2000*” - SLEDAI-2K) foi utilizado para cálculo do escore de atividade de doença<sup>14,15</sup>.

Avaliações laboratoriais incluíram hemograma completo, dosagem sérica de uréia e creatinina, proteinúria de 24 horas e relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina. Os níveis séricos de complemento (CH50, C3 e C4) foram avaliados por método de imunodifusão, imunoenensaio turbidimétrico ou imunonefelometria. Os anticorpos antinucleares (ANA) foram testados por imunofluorescência indireta; anticorpo anti-DNA (anti-dsDNA) por imunofluorescência indireta ou pelo ensaio imunoenzimático (ELISA); anti-Sm por hemaglutinação passiva ou ELISA; e anticorpo anti-beta glicoproteína I IgG e IgM por ELISA. Anticardiolipina IgG e IgM (aCL) foram realizados em cada centro, conforme os valores de corte do fabricante. Anticoagulante lúpico foi detectado de acordo com *guidelines* da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.

### 3.3. Análise Estatística

O tamanho amostral do presente estudo forneceu um poder de teste de 80% para encontrar diferenças de 14,4% a 18% nas frequências de manifestações moderadas/graves (como neuropsiquiátrica e nefrite) entre os três grupos (Graphpas StatMate 1.01; GraphPad Software, Inc., CA, USA). Todas as análises estatísticas foram realizadas com a versão 13.0 do SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Os resultados foram apresentados como número absoluto (frequência) para variáveis categóricas e mediana (variação) ou média  $\pm$  desvio padrão (DP) para variáveis contínuas. Para avaliar o número (frequência) nos três grupos, as comparações de

variáveis categóricas foram primeiramente avaliadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson, que exigem que pelo menos 80% das células tenham uma frequência esperada  $\geq 5$  e nenhuma célula deve ter uma frequência esperada  $< 1$ , seguida de uma análise post-hoc utilizando um teste qui-quadrado 2X2 para determinar onde a diferença ocorreu entre os grupos. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar medianas de variáveis contínuas com distribuição não-normal envolvendo três grupos etários (análise de variância não-paramétrica unidirecional - ANOVA), seguida de uma análise post-hoc pelo teste de comparação múltipla de Dunn para determinar onde a diferença ocorreu entre os grupos. O nível de significância adotado em todas as análises foi estabelecido em 5%.

## **4. RESULTADOS**

---

Os sinais e sintomas mais frequentemente relatados na apresentação do LESJ foram: febre (26%), artrite (26%), eritema malar (8%), artralgia (7%), edema (4%), úlceras orais (2%), adenomegalia (2%), convulsão (1,5%) e alteração urinária (1,5%).

O número de pacientes em cada grupo foi: grupo A=60 (4%), grupo B=522 (33,5%) e grupo C 973 (62,5%). No grupo C, o intervalo de tempo máximo entre o início dos sinais/sintomas e o diagnóstico foi de 3 meses a 12 anos (mediana 6 meses). O maior intervalo de tempo foi observado em paciente com LESJ e purpura trombocitopênica idiopática que precedeu o diagnóstico da doença em 12 anos.

A mediana de idade ao diagnóstico [11,1 (4,2-17) vs. 12 (1,9-17,7) vs. 12,5 (3-18) anos,  $p=0,025$ ] foi significativamente menor no grupo A comparada ao grupo B e C (Tabela 1). A mediana do SLEDAI-2K foi significativamente maior no grupo A comparada aos outros grupos [18 (6-57) vs. 16 (2-63) vs. 13 (1-49),  $p<0,0001$ ].

A mediana do número de critérios de acordo com SLICC [7 (4-12) vs. 6 (4-13) vs. 6 (4-12),  $p<0,0001$ ] foi significativamente maior no grupo A em relação aos outros dois grupos (Tabela 2).

As frequências de úlceras orais no palato (25% vs. 15% vs. 11%,  $p=0,003$ ), pleurite (25% vs. 24% vs. 14%,  $p<0,001$ ), nefrite (52% vs. 47% vs. 40%,  $p=0,009$ ), manifestações neuropsiquiátricas (22% vs. 13% vs. 10%,  $p=0,008$ ), trombocitopenia (32% vs. 18% vs. 19%,  $p=0,037$ ), leucopenia/linfopenia (65% vs. 46% vs. 40%,  $p<0,001$ ) e anticorpos anti-DNA dupla hélice (79% vs. 66% vs. 61%,  $p=0,01$ ) foram significativamente maiores no grupo A em comparação aos outros grupos (Tabela 2).

As frequências de úlcera oral (boca) (17% vs. 22% vs. 27%,  $p=0,032$ ) e sinovite (61% vs. 66% vs. 71%,  $p=0,032$ ) foram significativamente maiores no grupo C comparadas aos grupos A ou B. Em contrapartida, as frequências de serosite (37% vs. 33% vs. 25%,  $p=0,002$ ), proteinúria maior que 500mg/dia (48% vs. 45% vs. 36%,  $p=0,002$ ) e complemento baixo (81% vs. 81% vs. 71%,  $p<0,0001$ ) foram significativamente menores no grupo C comparadas com os grupos A ou B (Tabela 2).

Tabela 1– Dados demográficos e escore de atividade da doença de 1.555 pacientes com LESJ de acordo com intervalo de tempo entre o início dos sinais/sintomas e o diagnóstico do LESJ, em meses

Variáveis	Grupo A (<1) (n=60)	Grupo B (≥1 <3m) (n=522)	Grupo C (≥3m) (n=973)	P
<b>Dados demográficos</b>				
Idade ao diagnóstico, anos, n=1.554	11,1 (4,2-17)	12 (1,9-17,7)	12,5 (3-18)	<b>0,025<sup>a</sup></b>
Sexo masculino, n=1.555	10 (17)	82 (16)	144 (15)	0,850
Grupos étnicos, n=1.539				NA
Branco	28/60 (47)	264/517 (51)	494/962 (51)	-
Afro-latino-americano	30/60 (50)	185/517 (36)	311/962 (32)	-
Asiático	0/60 (0)	3/517 (0.6)	5/962 (0.5)	-
Outros/desconhecido	2/60 (3)	65/517 (13)	152/962 (16)	-
<b>Escore de atividade de doença ao diagnóstico, n=1.475</b>				
SLEDAI-2K, n=1.475	18 (6-57)	16 (2-63)	13 (1-49) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.0001</b>

Resultados apresentados em n (%) e mediana (variação). SLEDAI-2K - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*. NA – não aplicável para avaliação por teste de qui-quadrado de Pearson.

<sup>a</sup>análise post-hoc pelo teste de comparação múltipla de Dunn para determinar onde a diferença ocorreu entre os grupos e SLEDAI-2K ao diagnóstico do LESJ ( $P<0,05$ ).

<sup>b</sup> análise pós-hoc utilizando o teste qui-quadrado 2X2 para demonstrar a diferença entre os grupos B e C ( $P<0,05$ ).

Tabela 2– Critérios clínicos e imunológicos de classificação do SLICC de 1.555 pacientes com LESJ de acordo com intervalo de tempo entre o início dos sinais/sintomas e o diagnóstico do LESJ, em meses

Variáveis	Grupo A (<1m) n=60	Group B (≥1 <3m) n=522	Group C (≥3m) n=973	P
<b>Número critérios SLICC (4-17), n=1.555</b>	7 (4-12)	6 (4-13)	6 (4-12)	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>
<b>Critério clínico</b>				
1. Lúpus cutâneo agudo, n=1.555	35 (58)	332 (64)	633 (65)	0,526
Eritema Malar, n=1.555	34 (57)	280 (54)	499 (51)	0,539
Lupus bolhoso, n=1.555	2 (3)	9 (2)	17 (2)	NA
Necrólise epidérmica tóxica, n=1.555	1 (2)	0 (0)	1 (0,1)	NA
Eritema maculopapular, n=1.555	3 (5)	32 (6)	41 (4)	NA
Fotossensibilidade, n=1.555	26 (43)	229 (44)	432 (44)	0,972
Lúpus cutâneo subagudo, n=1.555	0 (0)	12 (2)	21 (2)	NA
2. Lúpus cutâneo crônico, n=1.555	5 (8)	34 (6)	66 (7)	0,866
Lúpus discóide, n=1.555	5 (8)	26 (5)	56 (6)	NA
Lúpus hipertrófico (verrucoso), n=1.555	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,1)	NA
Paniculite lúpica, n=1.555	0 (0)	3 (0,6)	4 (0,4)	NA
Lúpus mucoso, n=1.555	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	NA
Lúpus túmido, n=1.555	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,1)	NA
Lúpus pérvio, n=1.555	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	NA
Superposição, n=1.555	0 (0)	3 (0,6)	2 (0,2)	NA
3. Úlceras orais ou nasais, n=1.555	21 (35)	178 (34)	334 (34)	0,989
Palato, n=1.554	15 (25) <sup>c</sup>	77 (15)	110 (11)	<b>0,003</b>
Boca, n=1.555	10 (17)	113 (22)	263 (27) <sup>d</sup>	<b>0,032</b>
Língua, n=1.555	1 (2)	7 (2)	22 (2)	NA
Nasal, n=1.555	0 (0)	9 (2)	8 (0,8)	NA
4. Alopecia, n=1.555	17 (28)	110 (21)	204 (21)	0,396
5. Sinovite, n=1.555	37 (61)	345 (66)	698 (71) <sup>d</sup>	<b>0,032</b>
6. Serosite, n=1.555	22 (37)	172 (33)	244 (25) <sup>d</sup>	<b>0,002</b>
Pleurite, n=1.555	15 (25) <sup>c</sup>	123 (24)	137 (14) <sup>d</sup>	<b>&lt;0,0001</b>
Pericardite, n=1.555	15 (25)	113 (22)	178 (18)	0,171
7. Nefrite, n=1.555	31 (52) <sup>c</sup>	247 (47)	389 (40) <sup>d</sup>	<b>0,009</b>
Proteinúria > 500mg/day, n=1.555	29 (48)	233 (45)	350 (36) <sup>d</sup>	<b>0,002</b>
Cilindros hemáticos, n=1.555	6 (10)	61 (12)	109 (11)	0,911
8. Neuropsiquiátrico, n=1.555	13 (22) <sup>c</sup>	68 (13)	97 (10)	<b>0,008</b>
9. Anemia hemolítica, n=1.555	17 (28)	118 (23)	203 (21)	0,332
10. Leucopenia ou linfopenia, n=1.555	39 (65) <sup>b,c</sup>	240 (46)	386 (40)	<b>&lt;0,0001</b>
11. Plaquetopenia, n=1.555	19 (32) <sup>b,c</sup>	95 (18)	181 (19)	<b>0,037</b>
<b>Critério Imunológico</b>				
12. Fator antinuclear (FAN), n=1.555	58 (97)	499 (96)	938 (97)	NA
13. Anticorpo anti-DNA dupla hélice, n=1.501	44/56 (79) <sup>c</sup>	332/503 (66)	576/942 (61)	<b>0,01</b>
14. Anticorpo anti-Sm, n=1.367	21/55 (38)	149/452 (33)	301/860 (35)	0,639
15. Anticorpo antifosfolípide, n=1.368	20/54 (37)	129/461 (28)	278/853 (33)	0,146
16. Complemento baixo (C3/C4/CH50), n=1.342	44/54 (81)	364/448 (81)	600/840 (71) <sup>d</sup>	<b>&lt;0,0001</b>
17. Teste de Coombs direto positivo, n=928	13/40 (32)	111/322 (34)	204/566 (36)	0,831

Resultados apresentados em n (%) e mediana (variação).

NA – não aplicável para avaliação por teste de qui-quadrado de Pearson.

<sup>a</sup>análise post-hoc pelo teste de comparação múltipla de Dunn para determinar onde a diferença ocorreu entre todos os grupos em relação ao número de critérios pelo SLICC no momento do diagnóstico (P<0,05).

<sup>b</sup> análise pós-hoc utilizando o teste qui-quadrado 2X2 para demonstrar a diferença entre os grupos A e B (P<0,05).

<sup>c</sup> análise pós-hoc utilizando o teste qui-quadrado 2X2 e com correção de Bonferroni para demonstrar a diferença entre os grupos A e C (P<0,05).

<sup>d</sup> análise pós-hoc utilizando o teste qui-quadrado 2X2 para demonstrar a diferença entre os grupos B e C (P<0,05).

## **5. DISCUSSÃO**

---

Este estudo multicêntrico brasileiro demonstrou que o diagnóstico de LESJ foi tardio na maioria dos pacientes, provavelmente devido à apresentação mais leve da doença. Em contrapartida, a minoria apresentou curto intervalo de tempo ao diagnóstico, com apresentação da doença mais grave e atividade multissistêmica.

Um aspecto relevante deste estudo foi a expressiva população de LESJ de 27 serviços universitários de Reumatologia Pediátrica do Brasil, provenientes de todas as regiões do país. Outra vantagem foi o extenso protocolo padronizado para minimizar os vieses. A desvantagem do estudo foi o desenho retrospectivo com possível perda de dados. No entanto, a supervisão por um pesquisador responsável em cada centro minimizou essa limitação metodológica.

O intervalo de tempo entre início dos sintomas do LESJ e diagnóstico foi variável, em dias até anos, resultando em uma apresentação aguda, intermitente ou crônica da doença<sup>2,16,17</sup>. O maior intervalo de tempo ao diagnóstico do LESJ ocorreu em paciente com doença hematológica prévia, como relatado na literatura por outros estudos<sup>18</sup>.

Trata-se do primeiro estudo a demonstrar que a maioria dos pacientes com LESJ apresentou longo intervalo de tempo do início dos sinais/sintomas da doença e o diagnóstico. São particularidades desse grupo a doença se apresentar mais leve, caracterizada por artrite e menor frequência de proteinúria. Esses achados podem ter contribuído para o atraso do diagnóstico do LESJ, devido à grande variedade de diagnósticos diferenciais de artrite aguda, recorrente ou crônica, como: condições metabólicas, infecções, malignidades e outras doenças autoimunes e autoinflamatórias.

---

Conforme relatado anteriormente, em uma amostra pequena de pacientes com LESJ, o encaminhamento referenciado ao reumatologista pediátrico é tardio, contrastando com outros diagnósticos como: artrite idiopática juvenil, doença de Kawasaki e vasculite por IgA (antigamente conhecida como purpura de Henoch-Schönlein), sendo estes prontamente encaminhados ao especialista. Evidencia-se que doenças com apresentação mais abrupta e sintomas agudos são mais rapidamente referenciados<sup>12</sup>.

Um curto intervalo de tempo ao diagnóstico foi raramente observado neste presente estudo. Também foi demonstrado uma apresentação multissistêmica e grave da doença com manifestações neuropsiquiátricas, renais e hematológicas. Além disso, o grupo de pacientes com LESJ e curto intervalo de tempo ao diagnóstico apresentou maior número de critérios pelo SLICC, anticorpos anti-DNA dupla hélice em altos títulos e elevado escore de atividade da doença. Essa apresentação abrupta, agressiva e aguda da doença poderia ter facilitado o diagnóstico precoce por pediatras gerais e por especialistas pediátricos em doenças crônicas.

Possivelmente os pacientes com LESJ e apresentação aguda e multissistêmica da doença tenham uma expressiva desregulação imunológica e predisposição genética distinta. Futuros estudos multicêntricos com populações internacionais de LESJ, com avaliações sistemáticas clínico-laboratoriais, imunológicas e genéticas, serão necessários.

## **6. CONCLUSÕES**

---

1. A minoria dos pacientes com LESJ apresentam um curto intervalo de tempo entre início dos sinais/sintomas e diagnóstico da doença. Estes pacientes têm apresentação grave e multissistêmica da doença, facilitando o seu rápido reconhecimento;
2. Em contraste, a maioria dos pacientes com LESJ apresentam longo intervalo de tempo entre início dos sinais/sintomas e diagnóstico da doença. Estes pacientes têm manifestações leves da doença que parecem contribuir para o atraso do diagnóstico.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1787-1793.
2. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005; 146: 648-653.
3. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 616-622.
4. Ardoin SP, Schanberg LE. Paediatric rheumatic disease: lessons from SLE: children are not little adults. *Nat Rev Rheumatol* 2012: 444-445.
5. Silva, CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 907-910.
6. 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.
7. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis. *Rev Bras Reumatol* 2015; 55: 1-21.
8. 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.
9. Gormezano NW, Kern D, Pereira OL, et al. Autoimmune hemolytic

- anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus* 2017 26: 426-430.
10. NW, Otsuzi CI, Barros, DL, 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.
11. Gormezano NW, Silva CA, Otsuzi CI, et al. Higher Prevalence and Distinct Features of Herpes Zoster Infection in Children than Adults with Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 905-907.
12. Shapiro, C, Maenz, L, Hossain, A, Pahwa, P, Rosenberg, A. Onset to first visit intervals in childhood rheumatic disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1913-1917
13. Hochberg, MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
14. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
15. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-291.
16. Zulian F, Pluchinotta FR, Martini G, et al. Severe clinical course of systemic lupus erythematosus in the first year of life. *Lupus* 2008; 17: 780-786.
17. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, de Oliveira SK. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus

- erythematous. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 241-247.
18. Lube, GE, Ferriani, MP, Campos, LM, et al. Evans syndrome at Childhood-onset systemic lupus erythematosus diagnosis: a large multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1238-1243.
19. Sakamoto, AP, Silva, CA, Ferriani, MP, et al. Characterization of chronic arthritis in a multicenter study of 852 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1641-1648.