

**FERNANDA JUSAN FIOROT**

**Influência da etnia na apresentação do lúpus eritematoso  
sistêmico juvenil: um estudo multicêntrico brasileiro**

**São Paulo**

**2022**

**FERNANDA JUSAN FIOROT**

**Influência da etnia na apresentação do lúpus eritematoso  
sistêmico juvenil: um estudo multicêntrico brasileiro**

Dissertação 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**

**2022**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fiorot, Fernanda Jusan  
Influência da etnia na apresentação do lúpus  
eritematoso sistêmico juvenil : um estudo  
multicêntrico brasileiro / Fernanda Jusan Fiorot. --  
São Paulo, 2022.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Pediatria.  
Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Reumatologia 2.Lúpus eritematoso  
sistêmico 3.Grupos étnicos 4.Afrodescendentes  
5.Manifestações cutâneas 6.Anticorpos  
antifosfolipídeos

USP/FM/DBD-153/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **DEDICATÓRIA**

A meus familiares, amigos, professores, pacientes e a todos que, de alguma forma, participaram da realização desse sonho.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por me abençoar, por permitir que eu tenha saúde para que esteja hoje aqui presente e pelas oportunidades para que eu possa estar concretizando essa importante etapa da minha vida e por ter permitido, através da minha família, amigos e mestres percorrer essa trilha que sempre sonhei. A Ele e a todos, minha eterna gratidão e amor.

A meus pais Arildo e Katia pelas orientações ao longo da minha vida para a formação da pessoa que sou e por terem me ensinado que o que realmente importa é fazer o bem, sempre com muita responsabilidade e dedicação. Agradeço pelo apoio incondicional em todas as minhas escolhas e por serem meus maiores referenciais de amor, sabedoria, honestidade e caráter. Jamais terei palavras suficientes para agradecer a vocês por tudo.

A minha irmã Marcela e ao meu cunhado Guilherme pelo apoio em todos os momentos da minha vida, mas em especial durante minha permanência em São Paulo. Vocês abriram, não só, sua casa, mas também seus corações e de seus filhos, me recebendo ao longo de todos os anos da minha formação em São Paulo e permitindo que eu exercitasse o meu lado pediatra através dos olhos de uma tia-mãe, enriquecendo ainda mais meus conceitos, minha formação, minha visão, através de um olhar diferente sobre meus pacientes. Vocês, através de Lucas e Luisa me ensinaram isso dentre tantas outras coisas e serei sempre grata.

Ao meu irmão Leonardo e à minha cunhada Luciana por estarem sempre me apoiando, desde o Vestibular quando pensei em desistir, até os dias de hoje,

me dando sugestões e conselhos para que eu me tornasse uma pessoa melhor e uma médica melhor. Agradeço a vocês e às minhas sobrinhas Júlia, Lívia, Taís e Bianca por me ensinarem que a medicina deve ser exercida, claro, pelo aprendizado dos livros, mas, acima de tudo, através das respostas, palavras, anseios, dúvidas ou fé que observamos e adquirimos com os pais dos nossos pacientes e que empatia, superação e pequenos milagres podem e devem fazer parte do nosso dia a dia. Muito obrigada.

Ao meu orientador, mestre, amigo e “pai” dr. Clovis Artur Almeida da Silva minha eterna gratidão por tudo. Você me ensinou muito mais do que Reumatologia Pediátrica. Sua história de vida, sua garra, sua paixão, serão sempre um estímulo para que eu busque o melhor de mim em todos os aspectos da minha vida. Seus ensinamentos estarão sempre comigo e sou eternamente grata por todo apoio, dedicação e carinho. O diferencial do ser humano é de fato o estudo. Mas o diferencial da vida é, em sua caminhada, esbarrar em pessoas brilhantes como você.

Às queridas e admiráveis mestres e amigas Adriana Maluf Elias Sallum, Lucia Maria de Arruda Campos, Adriana Almeida de Jesus por tanto apoio, ensinamentos, atenção, disponibilidade e carinho. Vocês foram essenciais nessa trajetória, mas, acima de tudo, vocês são um exemplo de generosidade, sucesso, sabedoria e competência na minha vida. Muito obrigada.

À professora Eloisa Bonfá por tanto apoio e carinho durante a elaboração do artigo de conclusão da Tese e por ser esse exemplo de competência, sabedoria e força.

Aos responsáveis e a todos da equipe dos 27 centros de Reumatologia Pediátrica que fizeram parte desse projeto.

Aos meus queridos residentes, parceiros e amigos: João, Nádia, Carlos, Katia, Renata, Aline, Clarissa e Roberta meu eterno agradecimento por terem tornado esse período de aprendizado tão maravilhoso e especial.

Aos queridos pós-graduandos, residentes, ex-residentes e amigos da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP pela parceria, carinho e apoio durante essa caminhada.

Ao dr Ulysses Doria Filho pela ajuda nas análises estatísticas com enorme paciência, generosidade e competência, o meu muito obrigada.

À Mariza Yoshikawa por toda a ajuda nas pesquisas bibliográficas.

Ao Nivaldo Rocha pela receptividade, pelo carinho e pela ajuda com as fotocópias.

Aos pacientes e seus familiares que tornaram possível a realização desse estudo.

A todos que participaram direta ou indiretamente da conclusão dessa Tese, o meu muito obrigada.

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. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>23</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>25</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- ACR= American College of Rheumatology
- FMUSP= Faculdade de Medicina da universidade de São Paulo
- IMIP= Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
- ISN/RPS= International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
- LESJ= Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
- NL= Nefrite lúpica
- SLE= Systemic lupus erythematosus
- SLEDAI-2K= SLE Disease Activity Index 2000
- SLICC= Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria
- SPSS= The Statistical Package for the Social Sciences
- UNESP= Universidade Estadual Paulista

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Dados demográficos, escore de atividade da doença e exames laboratoriais em 1.312 pacientes com LESJ de acordo com a etnia..... 16
- Tabela 2 - Definições Clínicas pelo critério do SLICC em 1.312 pacientes com LESJ de acordo com a etnia ao diagnóstico..... 17
- Tabela 3 - Classificação da nefrite lúpica (NL) de acordo com ISN/RPS em 1.312 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil de acordo com a etnia ao diagnóstico... 18

## Resumo

Fiorot FJ. *Influência da etnia na apresentação do lúpus eritematoso sistêmico juvenil: um estudo multicêntrico brasileiro* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Objetivo:** Avaliar a influência da etnia na apresentação de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ). **Métodos:** Este estudo multicêntrico incluiu pacientes com LESJ, diagnosticados pelos critérios do “American College of Rheumatology” e seguidos em 27 serviços de Reumatologia Pediátrica do Brasil. Etnia foi classificada em quatro grupos distintos de acordo com a etnia reportada pelos próprios pais e pela etnia referida dos quatro avós. A análise estatística foi feita usando o índice de correção de Bonferroni ( $p < 0,0027$ ). **Resultados:** 1.537 pacientes com LESJ foram classificados de acordo com os grupos étnicos em: caucasianos ( $n=786$ ), afrodescendentes ( $n=526$ ), asiáticos ( $n=8$ ) e outros/desconhecidos ( $n=217$ ). Comparações entre 1.312 afrodescendentes e caucasianos revelaram mediana de idade ao diagnóstico de LESJ [12,2 (2,6-18) vs. 12,1 (0,3-18) anos,  $p=0,234$ ], intervalo de tempo para o diagnóstico [0,25 (0-12) vs. 0,3 (0-10) anos,  $p=0,034$ ] e índice SLEDAI-2K [14 (0-55) vs. 14 (0-63),  $p=0,781$ ] foram similares em ambos os grupos. As medianas do número de critérios de acordo com o SLICC ( $6,47 \pm 1,911$  vs.  $5,81 \pm 1,631$ ,  $p < 0,0001$ ) e as frequências de eritema maculopapular (8% vs. 3%,  $p < 0,0001$ ), úlceras orais em palato (17% vs. 11%,  $p=0,001$ ), úlceras orais em língua (4% vs. 1%,  $p=0,001$ ) e alopecia (29% vs. 16%,  $p < 0,0001$ ) foram significativamente maiores em afrodescendentes, enquanto eritema malar (45% vs. 58%,  $p < 0,0001$ ) foi mais frequente em caucasianos. As presenças de anticorpo antifosfolípide, (23% vs. 12%,  $p < 0,0001$ ), baixos níveis de complemento (58% vs. 41%,  $p < 0,0001$ ) e teste de Coombs direto positivo (10% vs. 5%,  $p=0,001$ ) também foram significativamente maiores nos afrodescendentes. **Conclusões:** O presente estudo demonstrou que a gravidade da apresentação da doença em afrodescendentes com LESJ foi comparável aos caucasianos. Manifestações mucocutâneas e perfil de autoanticorpos foram os únicos achados distintos entre os grupos. A miscigenação genética presente na população brasileira provavelmente minimizou a diversidade no espectro de apresentação clínica desses pacientes.

**Descritores:** Reumatologia; Lúpus eritematoso sistêmico; Grupos étnicos; Afrodescendentes; Manifestações cutâneas; Anticorpos antifosfolípidos.

## Abstract

Fiorot FJ. *Influence of ethnicity in the presentation of juvenile systemic lupus erythematosus: a brazilian multicentric study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Objective:** To evaluate the influence of ethnicity in presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus(cSLE) patients. **Methods:** This multicenter study included cSLE patients (American College of Rheumatology criteria) followed in 27 Pediatric Rheumatology services of Brazil. Ethnicities were classified in four groups according to the parents' and all four grandparents self-reported ethnicity. The statistical analysis was performed using the Bonferroni's correction( $p < 0.0027$ ). **Results:** According to ethnic groups, 1,537 cSLE patients were classified in: Caucasian( $n=786$ ), African-Latin American( $n=526$ ), Asian( $n=8$ ) and others/unknown( $n=217$ ). Comparisons between 1,312 African-Latin American and Caucasian revealed similar median age at cSLE diagnosis[12.2(2.6-18) vs. 12.1(0.3-18) years,  $p=0.234$ ], time interval to diagnosis[0.25(0-12) vs. 0.3(0-10) years,  $p=0.034$ ] and SLEDAI-2K score[14(0-55) vs. 14(0-63),  $p=0.781$ ] in both groups. The mean number of diagnostic criteria according to SLICC( $6.47 \pm 1.911$  vs.  $5.81 \pm 1.631$ ,  $p < 0.0001$ ) and frequencies of maculopapular lupus rash(8% vs. 3%,  $p < 0.0001$ ), palate oral ulcers(17% vs. 11%,  $p=0.001$ ), tongue oral ulcers(4% vs. 1%,  $p=0.001$ ) and nonscarring alopecia(29% vs. 16%,  $p < 0.0001$ ) were significantly higher in African-Latin American, whereas malar rash(45% vs. 58%,  $p < 0.0001$ ) was more frequent in Caucasian. The presence of antiphospholipid antibody(23% vs. 12%,  $p < 0.0001$ ), low complement levels(58% vs. 41%,  $p < 0.0001$ ) and isolated direct Coombs test(10% vs. 5%,  $p=0.001$ ) were also significantly higher in the former group. **Conclusions:** Our study demonstrated that disease presentation severity of African-Latin American cSLE patients is comparable to Caucasian. Mucocutaneous manifestations and autoantibodies profile were the only distinctive features of the former group. The unique mixed background of Brazilian patients probably minimized race diversity spectrum of these patients.

**Descriptors:** Rheumatology; Systemic lupus erythematosus; Ethnic groups; Afrodescendants; Cutaneous manifestations; Antiphospholipid antibody.

## **1. INTRODUÇÃO**

---

---

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma rara doença autoimune sistêmica caracterizada pela perda da tolerância imunológica a vários autoantígenos e formação de complexos imunes que são depositados nos tecidos e órgãos com consequente inflamação<sup>1-3</sup>. As manifestações clínicas na apresentação do LESJ são extremamente distintas e variam de acordo com órgão ou tecido acometido<sup>4</sup>.

Grupos étnicos, particularmente afro-americanos, hispânicos e asiáticos têm sido relatados como fator de risco e fator prognóstico em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico<sup>5</sup>. Além disso, existem diferenças entre dados demográficos, manifestações clínicas e achados laboratoriais em pacientes com LESJ de acordo com a etnia mundialmente, baseadas em séries e relatos de casos<sup>6-12</sup>. Na América do Norte, América Latina e Europa, o LESJ é mais frequentemente descrito e mais grave em descendentes de africanos quando comparado com caucasianos<sup>6-12</sup>.

Apresentação mais grave da doença, com maior comprometimento de órgãos ao diagnóstico, tem também sido reportada em pacientes com LESJ na África do Sul<sup>7</sup>.

Entretanto, até o presente momento, a influência da etnia em pacientes com LESJ ao diagnóstico ainda não foi avaliada numa grande população de um país da América Latina.

Além disso, este estudo avaliará dados demográficos, manifestações clínicas, alterações laboratoriais e índice de atividade da doença em pacientes com LESJ no momento do diagnóstico, de acordo com diferentes grupos étnicos.

## **2. JUSTIFICATIVA**

---



A ausência de estudos avaliando a influência da etnia nas características demográficas, manifestações clínicas e alterações laboratoriais de pacientes com LESJ distribuídos em dois grupos étnicos distintos: afrodescendentes e caucasianos, estimulou a realização deste estudo multicêntrico no Brasil.

### **3. OBJETIVO**

---

O objetivo do presente estudo foi avaliar dados demográficos, manifestações clínicas, alterações laboratoriais e índice de atividade da doença em pacientes com LESJ no momento do diagnóstico, de acordo com diferentes grupos étnicos.

## **4. MÉTODOS**

---

Este foi um estudo transversal multicêntrico retrospectivo que incluiu 1.697 pacientes de 27 centros de Reumatologia Pediátrica no Brasil. Cento e sessenta pacientes com LESJ foram excluídos devido a: prontuários médicos incompletos (n=61) e presença de três ou menos critérios pelo “*American College of Rheumatology*” (ACR) ou pelo “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria*” (SLICC) (n=99)<sup>13</sup>. Os 1.537 pacientes restantes preencheram os critérios do ACR, com doença iniciada antes dos dezoito anos de idade<sup>14</sup>. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de cada centro universitário e terciário participante.

Os 27 serviços de Reumatologia Pediátrica Brasileiros com seus respectivos responsáveis participantes do presente estudo foram:

1. Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. Responsável: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva;
2. Setor de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UNIFESP. Responsável: Profa. Dra Maria Teresa Terreri;
3. Setor de Reumatologia do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Responsável: Profa. Dra Silvana Brasília Sacchetti;
4. Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Responsável: Profa. Dra Virginia Paes Leme Ferriani;

- 
5. Disciplina de Reumatologia Pediátrica da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Botucatu. Responsável: Profa. Dra Cláudia Saad Magalhães;
  6. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas. Responsável: Prof. Dr. Roberto Marini;
  7. Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável: Profa. Dra Rosa Maria Rodrigues Pereira;
  8. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Responsável: Profa. Dra. Valeria Cristina Santucci Ramos;
  9. Unidade de Reumatologia Pediátrica do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus. Responsável: Profa. Dra. Tania C. M. de Castro;
  10. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas. Responsável: Profa. Dra. Melissa Mariti Fraga;
  11. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal do Pará. Responsável: Prof. Dra. Ana Júlia Pantoja de Moraes;
  12. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Universitário Prof. Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia. Responsável: Profa. Dra. Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi;
  13. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Geral de Fortaleza/SUS. Responsável: Prof. Dr. Marco Felipe Castro da Silva;
  14. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin. Responsável: Prof. Dra. Luciana Brandão Paim;
  15. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral

- 
- Prof. Fernando Figueira (IMIP). Responsável: Prof. Dra. Zelina Barbosa de Mesquita;
16. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Responsável: Prof. Dr. André de Souza Cavalcanti;
17. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade de Brasília. Responsável: Prof. Dr. Luciano Junqueira Guimarães;
18. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Criança de Brasília José Alencar. Responsável: Prof. Dra. Aline Garcia Islabão;
19. Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Responsável: Erica Naomi Naka Matos;
20. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná. Responsável: Paulo Fernando Spelling;
21. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Vale do Rio dos Sinos. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Pediatria - Reumatologia Pediátrica. Responsável: Prof. Dra. Sandra Helena Machado;
22. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Grupo Hospitalar Conceição. Responsável: Prof. Dra. Iloite Maria Scheibel;
23. Serviço de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais. Responsável: Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos;
24. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Responsável: Flávio Roberto Sztajnbock;
25. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Responsável: Sheila Knupp Feitosa de

Oliveira;

26. Serviço de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Responsável: Blanca Elena Rios Gomes Bica;

27. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de Belo Horizonte. Responsável: Prof. Dra. Maria Vitoria Padua de Quintero.

Um encontro entre os investigadores foi realizado para estabelecer os parâmetros de atividade clínica, manifestações clínicas e laboratoriais conforme previamente reportado em outros trabalhos realizados por esse grupo<sup>4,15,16</sup>. Grupos étnicos dos pacientes com LESJ foram determinados pelo médico em função da etnia reportada pelos próprios pais e pelos quatro avós dos pacientes<sup>4,12,17-19</sup>. Pacientes com LESJ foram classificados em quatro grupos como previamente definido: caucasianos (paciente com todos os ancestrais europeus brancos), afrodescendentes (paciente com pelo menos um ancestral africano), asiático (paciente com pelo menos um ancestral asiático) e outros/desconhecido (paciente que não preenchia os grupos anteriores)<sup>4,12,17</sup>. Dados foram coletados entre setembro de 2016 e maio de 2017.

Dados demográficos incluíram idade ao diagnóstico, tempo para o diagnóstico (intervalo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de LESJ) e gênero. Definições de critérios clínicos e imunológicos foram usados baseado.

No SLICC<sup>20</sup>: anemia hemolítica autoimune definida por anemia, reticulocitose e teste de Coombs direto positivo; leucopenia  $<4.000/\text{mm}^3$



pelo menos em uma dosagem na ausência de outras causas como síndrome de Felty, drogas e hipertensão portal, linfopenia  $<1.000/\text{mm}^3$  em pelo menos um a ocasião na ausência de outras causas como corticosteroides, drogas e infecções; trombocitopenia  $<100.000/\text{mm}^3$  em pelo menos uma ocasião na ausência de outras causas como drogas, hipertensão portal e púrpura trombocitopênica trombótica; e hipocomplementenemia com dosagem baixa de C3, C4 e/ou CH50.

Índice de atividade do LESJ definido pelo “SLE (*Systemic lupus erythematosus*) *Disease Activity Index* 2000 (SLEDAI-2K)” foi usado para o escore de atividade da doença<sup>21</sup>. A presença de nefrite lúpica ao diagnóstico foi analisada de acordo com a classificação da “*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*(ISN/RPS)”<sup>22</sup>.

### **Análise Estatística**

O tamanho da amostra forneceu o poder de teste de 80% para encontrar diferenças de 3.9% a 5.0% nas frequências de manifestações clínicas e alterações imunológicas entre os grupos afrodescendentes e caucasianos (Graphpad StatMate 1.01, GraphPad Software, Inc., CA, USA). A versão 13.0 do “*The Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS) foi usada em todas as análises estatísticas. Os dados foram apresentados em números (porcentagem) para variáveis categóricas e a diferença entre os grupos foi analisada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando indicado. Dados foram demonstrados em mediana (valor mínimo ao máximo) ou média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas e comparações adicionais entre os grupos foram conduzidas usando teste de Mann-Whitney ou

teste t-Student. Valores de p menores de 5% foram considerados significantes, porém foi corrigido o valor do p através do teste de Holm-Bonferroni para comparações múltiplas, sendo o novo p ajustado para 0,0027.

## **5. RESULTADOS**

---

Todos os 1.537 pacientes com LESJ preencheram ambos os critérios do ACR e do SLICC (quatro critérios, incluindo ao menos um critério imunológico e um critério clínico). Nenhum deles preencheu o critério isolado de nefrite lúpica confirmada por biópsia e como presença do anticorpo antinuclear ou do anticorpo anti-DNA de dupla hélice.

De acordo com os grupos étnicos, 1.537 pacientes com LESJ foram assim classificados: caucasianos (n=786), afrodescendentes (n=526), outros/desconhecidos (n=217) e asiáticos (n=8).

Comparações entre afrodescendentes (n=526) e caucasianos (n=786) revelaram mediana de idade similares ao diagnóstico de LESJ [12,2 (2,6-18) vs. 12,1 (0,3-18) anos, p=0,234], tempo para o diagnóstico [0,25 (0-12) vs. 0,3 (0-10) anos, p=0,034] e escore SLEDAI-2K [14 (0-55) vs. 14 (0-63), p=0,781] nos dois grupos. A frequência do sexo masculino também foi similar em ambos os grupos (16,5% vs. 16%, p=0,806) (Tabela 1).

A mediana do número de critérios de acordo com o SLICC (6,47±1,911 vs. 5,81±1,631, p<0,0001) foi significativamente maior em afrodescendentes quando comparada aos caucasianos (Tabela 2).

As frequências de eritema maculopapular (8% vs. 3%, p<0,0001), úlceras orais em palato (17% vs. 11%, p=0,001), úlceras orais em língua (4% vs. 1%, p=0,001) e alopecia (29% vs. 16%, p<0,0001) foram significativamente maiores em afrodescendentes comparadas com caucasianos. As presenças de anticorpo antifosfolípide (23% vs. 12%, p<0,0001), hipocomplementemia (C3, C4 e/ou CH50) (58% vs. 41%, p<0,0001) e teste de Coombs direto (10% vs. 5%, p=0,001) também foram significativamente maiores nos afrodescendentes (Tabela 2).

Em contraste, as frequências de lúpus cutâneo agudo (59% vs. 68%,  $p=0,001$ ) e eritema malar (45% vs. 58%,  $p<0,0001$ ) foram significativamente menores em afrodescendentes quando comparados com os caucasianos. Histopatologia renal ao diagnóstico foi avaliada em 143/1.312 (11%). A Tabela 3 mostra a classificação da nefrite lúpica de acordo com a Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) nesses 1.312 pacientes com LESJ de acordo com a etnia ao diagnóstico.

Tabela 1 - Dados demográficos, escore de atividade da doença e exames laboratoriais em 1.312 pacientes com LESJ de acordo com a etnia

Variáveis	Afrodescendentes (n=526)	Caucasianos (n=786)	p
<b>Dados demográficos</b>			
Idade ao diagnóstico, em anos, n=1.311	12,2 (2,6-18)	12,1 (0,3-18)	0,234
Tempo para o diagnóstico, em anos*, n=1.287	0,25 (0-12)	0,3 (0-10)	0,034
Sexo masculino, n=1.312	87 (16,5)	126 (16)	0,806
<b>Escore de atividade da doença</b>			
SLEDAI-2K, n=1.475	14 (0-55)	14 (0-63)	0,781

Resultados estão apresentados em mediana (intervalo de variação); \*Intervalo entre os sintomas iniciais e o diagnóstico de LESJ; SLEDAI-2K – “*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*”; Valor de p ajustado pelo coeficiente de Bonferroni para comparações múltiplas ( $P < 0,0027$ ).

Tabela 2 – Definições Clínicas pelo critério do SLICC em 1.312 pacientes com LESJ de acordo com a etnia ao diagnóstico

Variáveis	Afrodescendentes (n=526)	Caucasianos (n=786)	p
Número de critérios do SLICC (4-17), n=1.312	<b>6,47 (±1,91)</b>	5,81 (±1,63)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Crítérios Clínicos</b>			
1. Lúpus cutâneo agudo, n=1.312	<b>312 (59)</b>	<b>534 (68)</b>	<b>0,001</b>
Eritema malar, n=1.312	<b>237 (45)</b>	<b>458 (58)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Lúpus bolhoso, n=1.312	15 (3)	12 (1)	0,098
Necrólise epidérmica tóxica, n=1.312	1 (0,2)	1 (0,1)	1,000
Eritema máculopapular, n=1.312	<b>45 (8)</b>	<b>26 (3)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fotosensibilidade, n=1.312	217 (41)	374 (48)	0,024
Lúpus subcutâneo subagudo, n=1.312	17 (3)	14 (2)	0,09
2. Lúpus cutâneo crônico, n=1.312	42 (8)	39 (5)	0,026
Lupus discóide, n=1.312	39 (7)	31 (4)	0,006
Lúpus verrucoso hipertrófico, n=1.312	0 (0)	2 (0,3)	0,519
Paniculite, n=1.312	1 (0,2)	7 (0,9)	0,155
Lúpus mucoso, n=1.312	1 (0,2)	1 (0,1)	1,000
Lúpus tímido, n=1.312	1 (0,2)	2 (0,3)	1,000
Lúpus pernio, n=1.312	0 (0)	1 (0,1)	1,000
Sobreposição, n=1.312	3 (0,6)	1 (0,1)	0,308
3. Úlcera orais, n=1.312	186 (35)	245 (31)	0,113
Pálato, n=1.312	<b>91 (17)</b>	<b>86 (11)</b>	<b>0,001</b>
Boca, n=1.312	129 (24)	185 (23)	0,681
Língua, n=1.312	<b>20 (4)</b>	<b>9 (1)</b>	<b>0,001</b>
Nasal, n=1.312	9 (2)	4 (0,5)	0,031
4. Alopecia, n=1.312	<b>155 (29)</b>	<b>130 (16)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
5. Sinovite, n=1.312	359 (68)	539 (69)	0,901
6. Serosite, n=1.312	153 (29)	200 (25)	0,145
Pleurite, n=1.312	103 (20)	130 (16)	0,158
Pericardite, n=1.312	110 (21)	141 (18)	0,180
7. Renal, n=1.312	206 (39)	330 (42)	0,308
Proteinúria > 500mg/dia, n=1.312	199 (38)	305 (39)	0,723
Cilindros hemáticos, n=1.312	55 (10)	89 (11)	0,623
8. Neuropsiquiátrico, n=1.312	65 (12)	79 (10)	0,190
9. Anemia hemolítica, n=1.312	132 (25)	149 (19)	0,008
10. Leucopenia ou linfopenia, n=1.312	228 (43)	321 (41)	0,367
11. Trombocitopenia, n=1.312	117 (22)	131 (17)	0,011
<b>Crítérios Imunológicos</b>			
12. Fator antinuclear, n=1.312	495 (94)	730 (93)	0,380
13. Anticorpo anti-DNA, dupla hélice n=1.312	309 (59)	471 (60)	0,670
14. Anticorpo anti-Sm, n=1.312	139 (26)	164 (21)	0,019
15. Anticorpo antifosfolípide, n=1.312	<b>123 (23)</b>	<b>94 (12)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
16. Complemento baixo (C3/C4/CH50), n=1.312	<b>307 (58)</b>	<b>324 (41)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
17. Coombs direto positivo, n=1.312	<b>52 (10)</b>	<b>39 (5)</b>	<b>0,001</b>

Resultados estão apresentados em mediana (intervalo de variação). Valor de p ajustado pelo coeficiente de Bonferroni para comparações múltiplas ( $p < 0,0027$ ).

Tabela 3 – Classificação da nefrite lúpica (NL) de acordo com ISN/RPS em 1.312 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil de acordo com a etnia ao diagnóstico

Variáveis	Afrodescendentes (n=526)	Caucasianos (n=786)	P
<b>Biópsia renal ao diagnóstico, número</b>	61/526 (12)	82/786 (10)	0,527
NL mesangial mínima (classe I)	7/61 (12)	3/82 (4)	0,098
NL mesangial proliferativa (classe II)	5/61 (8)	19/82 (23)	0,023
NL proliferativa focal (classe III)	8/61 (13)	11/82 (14)	1,000
NL proliferativa difusa NL (classe IV)	33/61 (54)	33/82 (40)	0,090
NL membranosa (classe V)	8/61 (13)	15/82 (18)	0,493
NL esclerose avançada (classe VI)	0/61 (0)	1/82 (1)	1,000

Resultados estão apresentados em mediana (intervalo de variação); Valor de p ajustado pelo coeficiente de Bonferroni para comparações múltiplas ( $P < 0,0027$ ).

## **6. DISCUSSÃO**

---



O presente estudo demonstrou que a gravidade da apresentação do LESJ em afrodescendentes foi comparável aos caucasianos, com uma maior frequência de manifestações mucocutâneas e formação de autoanticorpos nos afrodescendentes.

A força do presente estudo está no tamanho da amostra de pacientes com LESJ seguidos em 27 centros de Reumatologia Pediátrica no Brasil e no uso de um banco de dados padronizado para reduzir viés. A maior fragilidade observada foi a possibilidade do desenho retrospectivo do estudo contribuir com a perda de dados. Além disso, a susceptibilidade genética ao LESJ bem como a influência dos alelos étnicos, também não foram avaliadas<sup>23</sup>.

A definição da etnia, pelos médicos, utilizada no presente estudo e baseada nos ancestrais do paciente foi relevante para homogeneizar os grupos étnicos, como também reportado em outros grupos<sup>4,12,17</sup>. Por sua vez, a autodesignação da etnia pelo paciente é provavelmente menos precisa pois pode não superar o papel da identidade do grupo social<sup>24</sup>.

Este estudo demonstrou que a gravidade da apresentação da doença em pacientes afrodescendentes com LESJ foi comparável aos caucasianos. Ambos os grupos tiveram uma doença multissistêmica com frequências similares de nefrite e de anticorpo anti-dsDNA. O único achado em pacientes afrodescendentes com LESJ na apresentação da doença foi uma maior frequência de manifestações mucocutâneas, que pode ter contribuído para um tempo reduzido para o diagnóstico, apesar de não ter sido estatisticamente significante.

Além disso, alterações em biópsias renais ao diagnóstico foram comparáveis em pacientes afrodescendentes e caucasianos com LESJ. Esses

achados contrastam com estudos em adultos que evidenciaram que a lesão glomerular foi mais grave na apresentação de pacientes afrodescendentes quando comparados com pacientes caucasianos com nefrite lúpica, utilizando o mesmo critério de gravidade histológica<sup>25</sup>. Diferenças entre autoanticorpos e alterações laboratoriais têm sido reportadas em pacientes com LESJ de acordo com a raça/etnia<sup>8,11,12</sup>. O presente estudo confirmou que pacientes afrodescendentes com LESJ manifestam com maiores frequências de anticorpos antifosfolípidos e hipocomplementenemia. Além disso, identificou-se que esses pacientes possuem mais frequentemente teste isolado de Coombs direto.

Idade ao diagnóstico foi similar em afrodescendentes e caucasianos no presente estudo, contrastando com o estudo canadense que reportou que o diagnóstico de LESJ foi realizado em pacientes afrodescendentes numa idade menor quando comparados com caucasianos<sup>9</sup>.

A miscigenação genética nitidamente presente na população brasileira provavelmente minimizou a diversidade no espectro de apresentação clínica desses pacientes.

O número absoluto de pacientes afrodescendentes na nossa amostra foi menor do que o de caucasianos, sendo afrodescendentes (n=526) e caucasianos (n=786), apesar da população brasileira ter mais afrodescendentes em sua composição. Esse dado pode representar um menor acesso dos afrodescendentes aos serviços de saúde, justificando uma maior gravidade à admissão encontrada nessa população.

Além disto uma população restrita de asiáticos (n=8) foi evidenciada na presente amostra, possivelmente pela diversidade dos estados, visto que os orientais predominam na região Sudeste do país.

## **7. CONCLUSÕES**

---

1. A gravidade do LESJ em pacientes afrodescendentes com LESJ foi comparável aos caucasianos ao diagnóstico;
2. Manifestações mucocutâneas e perfil de autoanticorpos foram os únicos achados distintos nesse grupo.

## **8. REFERÊNCIAS**

---

1. Carneiro-Sampaio M, Liphhaus BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH (2008) Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 28:S34-41.
2. Silva, CA (2016) Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol* 12:907-910.
3. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RM, Campos LM (2016) Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 12:301-313.
4. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, Magalhães CS, Sacchetti SB, Marini R, Fraga M, Carvalho LM, Barbosa CM, Carneiro-Sampaio M, Silva CA (2016) Features of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups at diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:1736-1741.
5. Stojan G, Petri M (2018) Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 30:144-1450.
6. Sahin S, Adrovic A, Barut K, Canpolat N, Ozluk Y, Kilicaslan I, Caliskan S, Sever L, Kasapcopur O (2018) Juvenile systemic lupus erythematosus in Turkey: demographic, clinical and laboratory features with disease activity and outcome. *Lupus* 27:514-519.

7. Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N, Phuti A, Kalla AA, Okpechi I, Nourse P, Gajjar P, Faller G, Ambaram P, Reuter H, Spittal G, Scott C (2017) Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa. *Lupus* 26:186-194.
8. Levy DM, Peschken CA, Tucker LB, Chédeville G, Huber AM, Pope JE (2013) Influence of ethnicity on childhood-onset systemic lupus erythematosus: results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care Res* 65:152-160.
9. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, Silverman ED (2009) Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 36:2539-2546.
10. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, Leblanc T, Loirat C, Niaudet P, Piette JC, Prieur AM, Quartier P, Bouissou F, Foulard M, Leverger G, Lemelle I, Pilet P, Rodière M, Sirvent N, Cochat P (2005) Initial presentation of childhood onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 146:648-653.
11. Gedalia A, Molina JF, Molina J, Uribe O, Malagon C, Espinoza LR (1999) Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study of African Americans and Latin Americans. *J Natl Med Assoc* 91:497-501.
12. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, Pons-Estel BA; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM,



- Manni JA, Grimaudo S, Sarano J, Maldonado-Cocco JA, Arriola MS, Gómez G, García MA, Marcos AI, Marcos JC, Scherbarth HR, Marino PC, Motta EL, Drenkard C, Gamron S, Buliubasich S, Onetti CM, Caeiro F, Alvarellos A, Saurit V, Gentiletti S, Quagliatto N, Gentiletti AA, Machado D, Abdala M, Palatnik S, Berbotto GA, Battagliotti CA, Sato E, Sella EM, Souza AS, Costallat LT, Bertolo MB, Coimbra IB, Borba Neto EF, Bonfá E, Tavares JC, Brenol, Xavier R, Mucenic T, Cavalcanti Fde S, Duarte AL, Marques CD, Da Silva NA, de O e Silva AC, Pacheco TF, Molina-Restrepo JF, Molina-López J, Iglesias-Gamarra A, Iglesias-Rodríguez A, Egea-Bermejo E, Guzmán-Moreno RA, Restrepo-Suárez JF, Guibert-Toledano M, Reyes-Llerena GA, Massardo L, Gareca N, Jacobelli S, Neira OJ, Guzmán LR, Garcia-Kutzbach A, Castellanos C, Cajas E, Pascual-Ramos V, Barile-Fabris LA, Miranda-Limón JM, Amigo MC, Silveira LH, De La Torre IG, Orozco-Barocio G, Estrada-Contreras ML, del Pozo MJ, Aranda Baca LE, Quezada AU, Huerta-Yáñez GF, Acevedo-Vásquez EM, Alfaro-Lozano JL, Cucho-Venegas JM, Segami MI, Chung CP, Alva-Linares M, Abadi I, Chacón-Díaz R, Al Snih Al Snih S, Esteva-Spinetti MH, Vivas J (2008) Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 17:596-604.
13. Hochberg, MC (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725.

- 
14. Silva CA, Avcin T, Brunner HI (2012) Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1787-1793.
  15. Novak GV, Molinari BC, Ferreira JC, Sakamoto AP, Terreri MT, Pereira RMR, Saad-Magalhães C, Aikawa NE, Campos LM, Len CA, Appenzeller S, Ferriani VP, Silva MF, Oliveira SK, Islabão AG, Sztajn bok FR, Paim LB, Barbosa CM, Santos MC, Bica BE, Sena EG, Moraes AJ, Rolim AM, Spelling PF, Scheibel IM, Cavalcanti AS, Matos EN, Robazzi TC, Guimarães LJ, Santos FP, Silva CT, Bonfá E, Silva CA (2018) Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Lupus* 27:1712-1717.
  16. Setoue DN, Pitta AC, Fiorot FJ, Nastri MM, Novak GV, Molinari BC, Oliveira JC, Gormezano NW, Sakamoto AP, Terreri MT, Pereira RM, Saad-Magalhães C, Sallum AM, Kozu K, Fraga MM, Piotto DP, Clemente G, Marini R, Gomes HR, Rabelo-Junior CN, Felix MM, Ribeiro MC, Almeida RG, Assad AP, Sacchetti SB, Barros LC, Bonfá E, Silva CA (2018) Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus: A Brazilian multicenter study. *Autoimmun Rev* 17:836-869.
  17. Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, Aikawa NE, Pereira RMR, Terreri MT, Magalhães CS, Ferreira JC, Okuda EM, Sakamoto AP, Sallum AME, Appenzeller S, Ferriani VPL, Barbosa CM, Lotufo S, Jesus A2, Andrade LEC, Campos LMA, Bonfá E, Silva CA (2017) Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus* 26:996-1001.

- 
18. Novak GV, Marques M, Balbi V, Gormezano NW, Kozu K, Sakamoto AP, Pereira RM, Terreri MT, Magalhães CS, Guariento A, Sallum AM, Marini R, Ferriani VP, Barbosa CM, de Castro TC, Ramos VC, Bonfá E, Silva CA (2017) Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 16:132-135.
19. Valões CC, Molinari BC, Pitta AC, Gormezano NW, Farhat SC, Kozu K, Sallum AM, Appenzeller S, Sakamoto AP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Ferreira JC, Barbosa CM, Gomes FH, Bonfá E, Silva CA (2017) Anti-ribosomal P antibody: a multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 26:484-489.
20. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS (2012) Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64:2677-2686.

- 
21. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB (2002) Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-91.
  22. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M (2004) The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65:521-530.
  23. Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, Ghodke-Puranik Y, Garyfallos A, Niewold TB (2018) The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene* 668:59-72.
  24. Bradby H. Describing ethnicity in health research (2003) *Ethn Health* 8:5-13.
  25. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ (2007) Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 18:244-54.