

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM MEDICINA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PEDIATRIA

ADRIANA RODRIGUES DE AZEVEDO SCHLÖMER

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SOBREVIDA EM 5 E 10 ANOS DE 79 CRIANÇAS
E ADOLESCENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO

Niterói
2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ADRIANA RODRIGUES DE AZEVEDO SCHLÖMER

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SOBREVIVÊNCIA EM 5 E 10 ANOS DE 79 CRIANÇAS
E ADOLESCENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *stricto-sensu* em Saúde da criança e do adolescente da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre .

Orientador: Prof. Dr. BENI OLEJ

Co-orientadores: Prof^a MARIA CECÍLIA DOMINGUES DE OLIVAES
Prof. EVANDRO MENDES KLUMB

Niterói
2006

ADRIANA RODRIGUES DE AZEVEDO SCHLÖMER

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SOBREVIDA EM 5 E 10 ANOS DE 79 CRIANÇAS
E ADOLESCENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-graduação *stricto-sensu* em
Saúde da criança e do adolescente
da Universidade Federal Fluminense
, como requisito parcial para obtenção
do Grau de Mestre .

Aprovada em maio de 2006.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. MARCIO MOACYR DE VASCOCELOS
Universidade Federal Fluminense

Prof^a. Dr^a. BLANCA ELENA RIOS BICA
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. EDUARDO ROCHA
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Niterói
2006

Aos que me deram a vida e me ensinaram o significado da família:
meus pais Aníbal e Maria Amélia,
meus avós Artur e Maria, Serafim e Ortelinda,
meu irmão Raphael
pelo amor , incentivo e valores que me ensinaram.

Ao meu marido, Johnny Barrelli Schlömer,
pelos momentos e sonhos ainda não compartilhados,
pelas velejadas ainda não vividas,
e à família que construiremos.

Dedico este trabalho a todas as crianças e adolescentes que tenham LESJ,
em especial aos do ambulatório de Reumatologia Pediátrica
do IPPMG pelo carinho dedicado quando fui residente em Reumatopediatria,
aos do HUAP por terem me mostrado ,quando residente em Pediatria, que
Reumatologia pediátrica era o melhor caminho a seguir...
Estas crianças foram o objetivo maior deste trabalho, principalmente,
Ana Letícia Pimentel, falecida pela doença.

AGRADECIMENTOS

Aos professores da UFF que se dedicam a formar médicos em toda plenitude desta palavra. São estes profissionais os responsáveis pelos médicos humanos e tecnicamente preparados para o compromisso com o paciente. Principalmente, à Profa Maria Cecília Olivaes, da Pediatria, por toda atenção e apoio que me tem oferecido, desde interna na clínica pediátrica, e por sua co-orientação neste trabalho. À Profa Gesmar, cujo empenho e amor à profissão são os principais responsáveis pela pediatria exemplar do HUAP.

Aos Professores Evandro Klumb e Flávio Stanjbok, da UERJ, que me ensinaram muito além de Reumatologia. São estes Mestres que, preocupados com o ensino acadêmico e melhora clínica dos pacientes, humildemente cederam seus esforços e amostragem para a realização deste trabalho.

Ao meu orientador Prof Beni Olej, cuja paciência e calma foram fundamentais na finalização do mestrado e aos co-orientadores Profa Cecília e Prof Evandro pelos inestimáveis conhecimentos. Ao Prof Guillermo Velarde, do departamento de Estatística da UFF pelo apoio e conhecimentos na abordagem estatística deste trabalho.

Ao meu irmão Raphael pela preciosa ajuda na elaboração técnica deste trabalho.

Às alunas de Medicina da UERJ Layla Darze, Bianca Bretas, Julia Kleve Berg e Mariana Nazareno pelo precioso tempo dispendido na leitura dos últimos prontuários.

Aos pacientes do NESA/UERJ com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil, fundamentais na elaboração deste estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS

Acs	Anticorpos
ACL	Anticardiolipina
ACR	American College Rheumatology ou Colégio Americano de Reumatologia
AINE	Antiinflamatórios não-esteróides
ANA	Anticorpos anti-nucleares
Anti-DNA bc,ds	Anti-double-stranded DNA
aPL	Anticorpos antifosfolipídios
AR	Artrite Reumatóide
ARJ	Artrite Reumatóide Juvenil (atualmente: idiopática juvenil)
Atg	antígenos
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AZA	Azatioprina
BAV	Bloqueio átrio ventricular
C-ANCA	Padrão de imunofluorescência em reação à proteinase 3
CFM	Ciclofosfamida
CREST	Variante da esclerodermia: calcinose, Raynaud, alterações esofagianas, esclerodactilia, telangiectasia
CTC	Corticóide
CYA	Ciclosporina
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DIU	Dispositivo Intrauterino
DM/PM	Dermatopolimiosite

DMTC	Doença Mista do tecido conjuntivo
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
EBV	Vírus Epstein Bar
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ESP	Esclerose sistêmica progressiva
FEC – GM	Fator Estimulante de Granulócitos – Macrófagos
FNT	Fator de Necrose Tumoral
FR	Fator Reumatóide
GN	Glomerulonefrite
GNDA-PE	Glomerulonefrite difusa aguda pós estreptocócica
GNPF	Glomerulonefrite proliferativa focal
GNPD	Glomerulonefrite proliferativa difusa
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidores da enzima de conversão de angiotensina
IFP	Interfalangiana Proximal (articulação)
IC	Imunocomplexos
IgG	Imunoglobulina G.
IgM	Imunoglobulina M.
IL	Interleucina
LAC	Anticoagulante lúpico
LE	Lupus Eritematoso
LECA	Lupus Eritematoso Cutâneo Agudo
LECSA	Lupus Eritematoso Cutâneo Subagudo
LED	Lupus eritematoso Discóide (cutâneo crônico)
LEN	Lupus Neonatal
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
Luz UV	Luz ultra-violeta
MGB	Membrana Basal Glomenular
MCF	Metacarpo-falangiana (articulação)
MO	Medula Óssea
MTF	Metatarso-falangiana (articulação)
MTX	Metotrexate

NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NK	Natural-Killers
PAM	Poliangíte microscópica
PAN	Poliarterite nodosa
P-ANCA	Padrão de imunofluorescência de reação à mieloperoxidase
PCR	Proteína C reativa
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PG	Prostaglandina (ex: PGE2 = Prostaglandina E2)
PMN	Leucócitos Polimorfonucleares
PTI	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
PTT	Púrpura Trombocitopênica Trombótica
RCD	rebordo costal direito
RM	Ressonância magenética Nuclear
RN	Recém-nascido
RX	Raios X, Radiografias
SAF	Síndrome do Anticorpo antifosfolípido
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
SNC	Sistema Nervoso Central
SRE	Sistema Retículo Endotelial
SS	Síndrome de Sjögren ou Síndrome seca
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF	Fator de necrose tumoral
US	Ultrassonografia
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

RESUMO.....	13
ABSTRACT	14
1 <u>INTRODUÇÃO</u>	15
2 <u>LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL</u>	19
2.1 ETIOPATOGENIA	20
2.2 PATOGÊNESE NOS DIVERSOS ÓRGÃOS.....	22
2.3 ESPECTRO DE ANTICORPOS NO LES	24
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	27
2.4.1 <u>Sintomas gerais</u>	27
2.4.2 <u>Manifestações Musculoesqueléticas</u>	28
2.4.3 <u>Lesões Mucocutâneas</u>	29
2.4.4 <u>Manifestações Pulmonares</u>	33
2.4.5 <u>Manifestações Cardiovasculares</u>	36
2.4.6 <u>Manifestações Hematológicas</u>	41
2.4.7 <u>Manifestações Renais</u>	43
2.4.8 <u>Manifestações Gastrointestinais</u>	51
2.4.9 <u>Manifestações Neuropsiquiátricas</u>	57
2.4.10 <u>Manifestações Oftalmológicas</u>	63
2.4.11 <u>Manifestações Endocrinológicas</u>	63
2.4.12 <u>Manifestações Gineco-obstétricas</u>	66
2.5 <u>INFECÇÕES NO PACIENTE COM LES</u>	70

2.5.1 <u>Infecções bacterianas no paciente com LES</u>	73
2.5.2 <u>Infecções virais no paciente com LES</u>	74
2.5.3 <u>Infecções fúngicas no paciente com LES</u>	75
2.6 <u>DIAGNÓSTICO</u>	76
2.6.1 <u>Clínica do LES</u>	77
2.6.2 <u>Laboratório do LES</u>	77
2.6.3 <u>SLEDAI (SLE disease activity index)</u>	80
2.7 <u>MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE LÚPICO</u>	81
2.8 <u>EVOLUÇÃO E FATORES PROGNÓSTICOS NO LESJ</u>	91
2.8.1 <u>Fatores de risco que alteram o prognóstico no LES</u>	91
2.8.2 <u>Índices preditores de mortalidade</u>	93
2.8.3 <u>Efeitos do tratamento na mortalidade</u>	94
2.8.4 <u>Causas de morte no LES</u>	94
2.8.5 <u>Neoplasias e LES</u>	94
3 <u>JUSTIFICATIVA</u>	96
4 <u>OBJETIVOS</u>	97
5 <u>METODOLOGIA</u>	98
6 <u>ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	100
7 <u>RESULTADOS</u>	101
8 <u>DISCUSSÃO</u>	104
9 <u>CONCLUSÕES</u>	114
10 <u>OBRAS CITADAS</u>	117
11 <u>ANEXOS</u>	129
11.1 <u>FATORES DE RISCO GENÉTICOS DO LES</u>	129

11.2 FÁRMACOS QUE INDUZEM LUPUS	130
11.3 CRITÉRIOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DO LES	131
11.4 ESPECTRO DE AUTO-ANTICORPOS NO LES	133
11.5 ESPECTRO CLÍNICO DE AUTO-ANTICORPOS NO LES	134
11.6 MANIFETAÇÕES CLÍNICAS NO ADULTO COM LES.....	135
11.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA CRIANÇA COM LUPUS	136
11.8 SINAIS E SINTOMAS SUGESTIVOS DE LES ATIVO	136
11.9 SLE- DISEASE ACTIVITY INDEX.....	137
11.10 SLICC/ACR – MORBIDADE CUMULATIVA.....	138
11.11 NEFRITE LÚPICA	139
11.12 CARACTERÍSTICAS DO LÍQUIDO PLEURAL NO LUPUS	140
11.13 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LESJ - CASUÍSTICA.....	141
11.14 CLASSIFICAÇÃO DA NEFRITE LESJ	142
11.15 SLICC ENTRE ETNIAS.....	143
11.16 SLICC ENTRE PACIENTES QUE FORAM OU NÃO A ÓBITO	143
11.17 SOBREVIDA ATÉ 60 MESES E MAIS DE 60 MESES.....	144
11.18 SOBREVIDA DE PACIENTES ATÉ 12 ANOS E MAIS DE 12 ANOS	144
11.19 SOBREVIDA GLOBAL	145
11.20 SOBREVIDA MENINAS X MENINOS	145
11.21 DESCRITORES DO SLICC E RISCO RELATIVO DE ÓBITO	146
11.22 TABELA DE ÓBITOS	146
11.23 QUESTIONÁRIO	147
11.24 TCLE	151

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença auto-imune rara e grave, havendo poucos estudos acerca de sua epidemiologia e sobrevida de pacientes na população brasileira. **Objetivos :** Determinar as principais características demográficas, clínicas, morbidade cumulativa (SLICC), fatores relacionados ao óbito e sobrevida em 5 e 10 anos. **Métodos:** Análise retrospectiva dos prontuários de 79 pacientes do NESA/UERJ(Núcleo de estudos da saúde do adolescente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro) com LESJ (ACR,1997). As curvas de sobrevida foram estimadas pelo modelo de Kaplan-Meier e foram utilizados a correlação de Spearman, Wilcoxon e modelo de risco proporcional de Cox. **Resultados:**O LESJ foi mais freqüente nas meninas (6,18/1) e nos não caucasóides (3,38/1). A média dos SLICC foi 0,96 (DP 1,38/médiana zero). A média da idade no início dos sintomas foi 12, 6 anos e do tempo para diagnóstico 10,7 meses. Estatisticamente a média de SLICC entre gêneros foi semelhante e o de não caucasóides foi maior do que o de caucasóides ($p=0,032$),apesar de as sobrevidas e as proporções de óbito terem sido semelhantes entre gêneros e raças. Não houve relações entre SLICC e tempo para diagnóstico da doença, SLICC e sobrevida e entre sobrevida e tempo para o diagnóstico da doença. O óbito ocorreu em 12,65% pacientes,60% por infecção.Nos que evoluíram ao óbito,60% apresentava nefrite e 40% comprometimento neurológico. Não houve correlação estatística entre óbito e idade inicial do LESJ, a nefrite ou insuficiência renal. Pacientes com deficit cognitivo,embolia pulmonar e disfunção ventricular tiveram estatística e respectivamente 7,12 e 34 % mais risco de óbito. A média de SLICC foi estatisticamente maior entre pacientes que faleceram ($p=0,018$), ou seja , a morbidade cumulativa foi uma das variáveis relacionadas ao óbito. A sobrevida em 5 e 10 anos foi de 94,2% e 84,7%. As manifestações clínico-laboratoriais mais encontradas foram :artrite (88,6%), fotossensibilidade (57%), alterações hematológicas (53,1%), renais (51,9%), vesperilho (49,4%) e serosite (37,97%). Nos primeiros 6 meses de doença ,o FAN foi reator em 68% casos, mas não houve diferença estatística significativa entre a positividade deste exame e o período para definição diagnóstica. **Conclusões :** A sobrevida aumentou no LESJ, mas para otimizá-la é necessário diagnóstico precoce e terapêutica adequada, atentando para a morbidade cumulativa, principalmente nos não-caucasóides que têm pior prognóstico.

Palavras-chave: LES, sobrevida, morbidade, manifestações clínicas, crianças, adolescentes, prognóstico, SLICC, mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) is a rare autoimmune disease and has a significant fatality rate. There are poor epidemiologic and survival studies in Brazilian children. **Objective:** To evaluate the differences in outcome of JSLE from 1989 to 2004 in a reference center in Brazil. **Methods:** Retrospective analysis of 79 patients diagnosed with JSLE by ACR (American College of Rheumatology) criteria of Adolescent Health Care Unit in Rio de Janeiro State University (NESA/UERJ). Statistic methods used were Kaplan-Meier survival rate, Wilcoxon test and Spearman hazard correlation test. **Results:** Girls outnumber boys in 6,18:1, non-caucasian were 3,38:1 caucasian. The mean age at disease onset was 12,6 years and the period to diagnosis 10,7 months. Ten patients died (12,65%), 60% because of infection (60% had nephritis and 40% neurologic disease). We found no significant sex or race differences related to death. Neither did nephritis or end stage renal disease, neurologic or hematologic abnormalities or the age at first diagnosis. But, SLICC's median in patients who died was higher ($p = 0,018$) and non-caucasians had major morbidity index ($p = 0,032$). The most important risk factors that increased mortality were: ventricular disfunction (RR 34,7), pulmonary embolism (RR 12,1) and cognitive deficit (RR 6,61). The most common clinical manifestations were: arthritis (88,6%), photosensitivity (57%), hematologic abnormalities (53,1%), nephritis (51,9%), malar rash (49,4%) and serositis (37,97%). Antinuclear antibody test (FAN) at onset was positive in 68% of cases, but the negative results did not interfere in diagnosis. **Conclusions:** The survival rate of patients with JSLE has improved, but its morbidity, long-term course, treatment related damage, and refractory disease still impose a considerable burden to patients. A greater attention should be given to non-caucasoid patients to improve less damage.

Keywords: SLE, survival, morbidity, clinical features, children, adolescent, prognosis, SLICC, mortality.

1 INTRODUÇÃO

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, multissistêmica e de etiologia desconhecida que acomete principalmente mulheres jovens em idade fértil. Porém, 15 a 17% dos casos se iniciam em crianças e adolescentes até 16 anos e é rara antes dos 5 anos de idade (APPENZELLER; MARINI; COSTALLAT, 2005; BEZERRA et al., 2005; SATO et al., 2004). Esta enfermidade se caracteriza pela produção policlonal de diversos auto-anticorpos com especificidades diferentes, por vasculite de pequenos vasos e alterações inflamatórias em vários tecidos. As manifestações clínicas dependerão do espectro desses auto-anticorpos em cada paciente, sendo as alterações renais e neurológicas as mais frequentes e graves na população pediátrica (APPENZELLER; COSTALLAT, 2003; BEZERRA et al., 2005; HILÁRIO, 2003; MANGER et al., 2002; MARINI; COSTALLAT, 1999; ZIMMERMANN, 2003).

Quando a doença se inicia com todos os seus comemorativos clínicos, preenchendo quatro ou mais dos critérios diagnósticos do American College of Rheumatology (ACR) descritos por Hochberg (1997, p.1725), de maneira seriada ou simultaneamente e, principalmente, se o paciente for do gênero feminino dos 16 aos 55 anos, torna-se relativamente fácil estabelecer o diagnóstico. Difícil é fazê-lo quando o paciente acometido foge à população alvo e, mais ainda, quando as manifestações clínicas são menos típicas.

O LES, quando acomete indivíduos até 16 anos, chamado lupus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), pode se iniciar isoladamente com artrite ou anemia hemolítica ou púrpura trombocitopênica idiopática (BRAGA et al., 2003) ou ainda síndrome nefrítica ou nefrótica (ZABALETA-LANZ et al., 2003). O pediatra geral

deve estar atento à possibilidade desta doença na presença de tais síndromes clínicas.

O LESJ apresenta um curso geralmente mais agressivo do que LES em adultos e um prognóstico mais reservado (HILÁRIO, 2003, p.S1; MANGER, 2002, p.1068; MARINI; COSTALLAT, 1999, p.255; PETTY; LAXER, 2005, p.380; RUPERTO; MARTINI, 2004, p.566; STICHWEB; ARCE; PASCUAL, 2004, p.577; WEIDEBACH et al., 1999, p.237). Seja pela grande variedade de apresentações clínicas, pela inespecificidade de sintomas no início da doença, pelo tempo ao qual o paciente está exposto à mesma, esta enfermidade tem pior prognóstico quando tem início na infância (*ibid*).

Aproximadamente dois terços de crianças e adolescentes com LESJ apresentarão, segundo Hilário (2003), comprometimento renal durante o curso da doença; em 90% dos casos a nefropatia se desenvolve ainda no primeiro ano. As lesões em 90% são glomerulares e, nos pacientes submetidos à biópsia renal, a glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV da classificação de nefrite lúpica pela OMS/SM/RPS) é a mais freqüente, seguida das classes II (mesangial), III (proliferativa Focal) e V (membranosa). O diagnóstico de nefrite lúpica (LN) tem aumentado nos serviços que realizam biópsia renal rotineiramente, principalmente o de classe V (HILÁRIO, 2003, p.S1). Vários autores reconhecem a importância da biópsia na avaliação de índices de atividade e cronicidade da LN para definir o tratamento mais adequado (BOGDANOVIC et al., 2004, p 41-42; LATORRE et al, 1998, p. 353; MEDEIROS et al., 2004, p.269). Porém, ainda são encontrados resultados controversos quanto à significância prognóstica dos tipos histológicos propostos pela OMS/WHO (MEDEIROS et al., 2004, p.269).

A literatura mundial aponta que crianças, pacientes de cor negra, do gênero masculino e aqueles não submetidos a tratamento imunossupressor (da classe III a V de estadiamento histopatológico) ou que apresentem IRA (insuficiência renal aguda) no curso da doença ou mantenham atividade glomerular ou hipertensão arterial refratária apesar do tratamento têm pior prognóstico (BOGDANOVIC et al., 2004, p.41-42; GOO,et al., 2004, p.203-204; LATORRE et al, 1998, p.353; MAVRAGANI; MATSOPOULOS, 2003, p.797; MEDEIROS et al., 2004, p.274; MORONI; TANTARDINI; PONTICELLI, 2003, p.787, 789). Pacientes que possuam eventos vaso-oclusivos primários associados a SAF (Síndrome do anticorpo

antifosfolípido) secundária ao LES têm ainda menor sobrevida renal pela associação com doença microangiopática (LEE; SCHEVEN; SANDBORG, 2001, p.415-416; MAVRAGANI; MATSOPOULOS, 2003, p.797; MEDEIROS et al., 2004, p.274; MORONI; TANTARDINI; PONTICELLI, 2003, p.787). Wang, Yang, Lu (2004, p.323) descrevem que a sobrevida de pacientes com LN tem aumentado sobremaneira e, em sua casuística a sobrevida renal alcançou 87,82% em 5 anos e 81,06% em 10 anos. Porém, se a nefrite for tratada inadequadamente, a maioria dos pacientes pode evoluir para insuficiência renal crônica terminal (IRCT) em 5 a 10 anos (OLIVEIRA, 2003, p.149; PETTY; LAXER, 2005, p.382).

O sistema nervoso está acometido em 20 a 95% das crianças com LESJ, sendo o maior causador de morbimortalidade nesta população (APPENZELLER; COSTALLAT, 2003, p.21; JUNIOR et al., 2003, p. 9; OLIVEIRA, 2003, p.139; PETTY; LAXER, 2005, p.353). Envolve o sistema nervoso central, periférico, autônomo e junção mioneural (*ibid*). Alguns estudos demonstraram que metade dos pacientes já apresenta manifestações neuropsiquiátricas na abertura do quadro e 40% no decorrer do primeiro ano de doença (APPENZELLER; COSTALLAT, 2003,p.21; JUNIOR et al., 2003, p. 9). O comprometimento neurológico central ou periférico quando associado a eventos microangiopáticos relacionados ou não a anticorpos antifosfolípidos determina pior prognóstico (APPENZELLER; COSTALLAT, 2003, p.24; BORBA; BONFÁ; ASHERSON, 2005, p.377; JUNIOR et al., 2003, p.12; LEE; SCHEVEN; SANDBORG, 2001, p.416; OLIVEIRA, 2003, p.139; PETTY; LAXER, 2005, p. 354).

A sobrevida de pacientes com LES aumentou drasticamente nas últimas 4 décadas, permanecendo as doenças cardiovasculares e infecções como as principais responsáveis pelos óbitos em adultos (COSTALLAT et al., 1997, p.208; MOK; LAU, 2003, p.721). No LESJ, segundo Petty; Laxer (2005, p.382), houve incremento na sobrevida global nos últimos 30 anos, sendo a doença ameaçadora à vida principalmente nos primeiros 2 anos, pela gravidade da atividade de doença e demora no diagnóstico e na instituição terapêutica. Ao longo da evolução clínica, as manifestações que mais influenciam a sobrevida são: nefrite classe IV e V, encefalopatia e AVE (MARINI; COSTALLAT, 1999, p.257; PETTY; LAXER, 2005, p.382). Há 20 anos a hemodiálise era ameaçadora à sobrevivência de crianças com IRCT. Atualmente, em crianças com LESJ, com a melhoria das técnicas dialíticas e

a melhor estabilização hemodinâmica com a diálise peritoneal, tem-se a sepse como principal causa de óbito (PETTY; LAXER, 2005, p.382). Não há grandes séries brasileiras avaliando a sobrevida no LESJ, mas trabalhos da UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo), UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas) e Icr-FMUSP (Instituto da Criança - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) apontam os processos infecciosos como a principal causa de óbito, principalmente se associados a altas doses de corticosteróides e imunossupressores (FACÓ et al., 2005, p.59; LEN; TERRERI; HILÁRIO, 2002, p.221; OPASTIRAKUL; CHARTAPISAK, 2005, p.1753). Costallat et al (1997, p.208) descreveram, em sua casuística, como principal causa de óbito, a sepsis, mas em sua maioria relacionada à atividade da nefrite ou ao grau de imunossupressão pelo tratamento, o que foi ratificado por Facó et al (2005, p.58).

No Brasil encontram-se 15 trabalhos nos últimos 5 anos acerca de sobrevida e fatores prognósticos no LESJ, nenhum no Rio de Janeiro. Por isso, realizamos este estudo, cujo objetivo principal foi avaliar a sobrevida dessa população em 2, 5 e 10 anos de doença, estabelecer os principais fatores relacionados às taxas de sobrevida e identificar as principais manifestações clínicas e laboratoriais iniciais (até 6 meses de início de sintomas) e evolutivas de pacientes portadores de LESJ acompanhados em um serviço universitário no Rio de Janeiro.

2 LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL

O lupus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida na qual os pacientes apresentam anormalidades imunes características, sobretudo anticorpos contra diversos antígenos celulares e nucleares e, ainda, formação de imunocomplexos, vasculite de pequenos vasos e inflamação de diversos tecidos. Leva, clinicamente, a combinações variáveis de febre, erupções cutâneas, alopecia, artrite, pleurite, pericardite, nefrite, anemia, leucopenia, trombocitopenia e alterações no sistema nervoso central. A evolução clínica é marcada por períodos de remissões, recidivas agudas ou cronicidade. Há a produção de anticorpos não órgão específico incluindo o ANA, o anti-ds DNA e anticorpos antifosfolipídios (HAHN, 2001, p.2037). O diagnóstico de LES baseia-se em encontrar, pelo menos, 4 dos 11 critérios estabelecidos pelo American College of Rheumatology desde 1982 e revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997, p.1725) durante qualquer intervalo de observação

A prevalência do LES é estimada em 15 a 124 casos entre 100 mil indivíduos em áreas urbanas dos EUA, sendo mais comum em negros, latinos e asiáticos (HAHN, 2001, p.2037). Mas, a prevalência varia de acordo com o país estudado. Por exemplo, é 12 a 24,7 por 100 mil britânicos, 22 por 100 mil canadenses e 39 por 100 mil suíços. A incidência americana anual varia de 2 a 8 por 100 mil habitantes, a saber 1,8/100 mil/ano em Rochester comparado a 7,6/100 mil/ano em São Francisco, sendo mais de 85% mulheres (GLADMAN ; UROWITZ, 2005, p.417).

O LES é muito mais comum em mulheres em idade fértil (16 a 55 anos), apesar de poder ocorrer em qualquer idade, mesmo em idosos e crianças. A

relação do gênero feminino para o masculino na faixa etária anteriormente citada é de 9:1 e, acima de 55 anos, é de 2:1. A maior incidência do LES é vista nos anos pré menopaúsicos (de 20 a 50 anos), mas alguns trabalhos têm mostrado aumento desta incidência em mulheres acima de 50 anos (BODDAERT, 2004, p.348). A sobrevivência dos homens é reportada por Bezerra et al (2005, p.340); Hahn (2001, p.2038) e Sato et al (2004, p.458), como inferior à das mulheres (em 15 anos 58% dos homens com lupus sobrevivem em comparação a 75% de mulheres).

Antes dos 5 anos, o LES é bastante incomum, aumentando a incidência a partir dos 10 anos. A maioria dos casos é diagnosticada na adolescência. Cerca de 25% dos casos de LES se inicia dentro das 2 primeiras décadas de vida (15 a 17% antes de 16 anos). Em crianças distribui-se semelhantemente entre os gêneros, e na proporção de 3 meninas para cada menino na fase pré-puberal. Após a puberdade, estes valores tornam-se mais distantes, alcançando 7 meninas para cada menino (HAHN, 2001, p.2037).

Todas as raças são acometidas, mas há um predomínio na raça negra, seguida por asiáticos e, finalmente, brancos. Há diferenças também nos comensurativos clínicos do LES: brancos mais freqüentemente apresentam fotossensibilidade; negros têm maior prevalência de lupus discóide (LED), anticorpos anti-Sm, anti-RNP, serosite, nefrite e falência renal (GLADMAN; UROWITZ, 2005, p.417). E, de uma maneira geral, negros têm morbi-mortalidade maior (HAHN, 2001, p.2038; MANGER et al., 2002, p.1066).

No Brasil, um estudo realizado por Vilar; Rodrigues; Sato (2003, p.349), na cidade de Natal (RN), verificou a incidência de LES de 8,7 por 100 mil / ano, a maior já descrita na literatura e o único estudo de incidência de LES no Brasil. Nesta cidade, no estudo posterior de Bezerra et al (2005, p.342) predominaram manifestações mucocutâneas e o principal dano descrito foi alopecia cicatricial. Sauma, Nunes, Lopes (2004, p.196) relataram em Belém do Pará as mesmas características, em área de condições climáticas semelhantes às de Natal. Estes trabalhos mostram que o LES não só depende da genética, mas também do ambiente ao qual o indivíduo pré-disposto esteja exposto.

2.1. ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia do LES permanece desconhecida, apesar de fatores genéticos, hormonais e comportamentais serem relacionados à gênese da doença. Admite-se que vários fatores agindo em um indivíduo geneticamente suscetível levem ao desequilíbrio do sistema imune e deflagrem a doença.

A maior frequência do LES em parentes de primeiro grau, a concordância da doença clínica ou de alterações imunológicas em gêmeos e o aumento da incidência de determinados tipos de HLA entre os pacientes (HLA-DR 2, DR 3), reforçam a suspeita de que um fator genético possa tornar o indivíduo vulnerável ao LES. Já foram identificadas algumas das regiões cromossômicas nas diversas etnias e HLA que propiciariam desenvolver a doença (PETTY; LAXER, 2005, p 344). Tsao, BD (2003) propôs que o locus do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6 e mais seis outros locus nos cromossomos 1, 2, 4 e 16 contribuiriam para a predisposição genética ao LES. Griffing et al demonstraram associação entre HLA e auto-anticorpos específicos e, em 1998, Tan e Arnett descreveram os haplótipos suscetíveis à doença por cada HLA e os anticorpos detectados destes (anexo 11.1) Em afro-americanos HLA-DR2 e 7 estão mais relacionados à doença, nos brancos HLA DRB1 e nos brancos com nefrite HLA DRB1*1501 (PETTY; LAXER, 2005, p.344).

Cada gene afeta, presumivelmente, algum aspecto da regulação imune, degradação de proteínas, transporte de lipídios através das membranas celulares, complemento, sistema monofagocítico (incluindo fagocitose), imunoglobulinas e apoptose. Por conseguinte, as combinações de vários defeitos gênicos podem resultar em diferentes respostas anormais, produzindo processos mórbidos distintos e uma expressão clínica diferente para cada indivíduo. Ocorrem, ainda no LES, polimorfismos nas moléculas de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-10), alterações na função de linfócitos B, T, células dendríticas e há formação de imunocomplexos que deflagram inflamação tecidual ativando a cascata do complemento (PETTY; LAXER, 2005, p.346).

Evidências sorológicas de infecções virais prévias à abertura da doença (como Epstein-Barr, Citomegalovírus, Retrovírus e Parvovírus) demonstram que um estímulo infeccioso poderia deflagrar as desordens imunológicas que determinam a doença.

São indícios da relação do estrogênio com o desenvolvimento do LES: a doença ser mais comum entre mulheres em idade fértil; gravidez e anticoncepcionais relacionarem-se à piora clínica e homens com síndrome de Klinefelter serem “mais suscetíveis” ao LES. O metabolismo dos hormônios sexuais é anormal em pacientes com LES: a testosterona é metabolizada mais rapidamente, enquanto as dosagens séricas do estradiol persistem por mais tempo (OLIVEIRA, 2003, p.132). Alguns pacientes com LES têm níveis de prolactina anormalmente elevados, hormônio este com vários efeitos na resposta imune (OLIVEIRA, 2003, p.132).

Comprovam a relação de fatores ambientais para o aparecimento do Lupus: fotossensibilidade (raios solares relacionam-se ao LES e ao LED) e medicamentos que induzem a síndrome lupus-like ou lupus induzido por drogas (apêndice 11.2).

2.2 PATOGÊNESE NOS DIVERSOS ÓRGÃOS

Na desregulação imune do LES ocorre degradação anormal das células e perda da auto-tolerância; certos antígenos (sobretudo nucleares) são processados por células de apresentação de antígenos (macrófagos, linfócitos B, células dendríticas) em peptídeos. Há expansão de células T auxiliares (CD4) auto-reativas que, através da liberação de citocinas (IL-6, IL-4), posterior ativação, proliferação e diferenciação das células B auto-reativas em células produtoras de anticorpos, com conseqüente produção de quantidades excessivas de anticorpos contra muitos antígenos nucleares. Por conseguinte, surge um perfil imunológico típico no paciente com LES – o desenvolvimento de níveis elevados de anticorpos antinucleares (ANA), sobretudo contra o DNA, Sm, RNP, Ro, La e outros (anexos 11.4 e 11.5). Com o curso da doença, a resposta imune é desviada de anticorpos IgM de baixa afinidade e alta reatividade cruzada – através de (hiper)mutação somática – para anticorpos IgG fixadora do complemento de alta afinidade (principalmente IgG1 e 3) e em epítomos mais limitados nos “auto”-antígenos. Idiotipos peculiares dos anticorpos podem estimular a expansão de células T autoreativas, ajudando assim determinados clones de células B a sofrer expansão, com conseqüente produção de mais ANA específicos com idiotipos peculiares. Os

hormônios femininos promovem a hiperatividade das células B, enquanto os androgênios podem exercer o efeito oposto. Alguns microorganismos (por exemplo, vírus), podem estimular células específicas nesta região imune. Além disso, a luz ultravioleta (UV) – que exacerba as lesões cutâneas do lupus – pode estimular os queratinócitos a secretar mais IL-1 que, por sua vez, estimula as células B a produzirem mais anticorpos. Nem todos os auto-anticorpos provocam doença. Com efeito, todos os indivíduos normais produzem auto-anticorpos, ainda que em baixos níveis (HAHN, 2001, p.2037). Por conseguinte, a variabilidade da doença clínica pode refletir a variabilidade na qualidade e quantidade de resposta imune. Não se sabe ao certo o que provoca exacerbações – embora, clinicamente, ocorram quase sempre após infecções e outros eventos estressantes (NERY; BORBA; NETO, 2004, p.357), perpetuando as anormalidades imunes (GLADMAN; UROWITZ, 2004, p.417).

Os Imuno-complexos (IC) consistem em antígenos nucleares e IgG fixadora do complemento de alta afinidade (especialmente IgG1 e IgG3). Seu potencial patogênico depende do anticorpo (sua especificidade, afinidade, carga e capacidade de ativar o complemento ou outros mediadores da inflamação), da natureza do antígeno (tamanho, carga), da capacidade de o IC ser solubilizado ou ligado a eritrócitos (ambos os sistemas podem estar deficientes no LES), da capacidade de depuração do sistema mononuclear de fagocitose e de outros fatores. São detectados IC na junção dermo-epidérmica em lesões cutâneas, no plexo coróide, no pericárdio, na cavidade pleural e no rim (AZEVEDO, 2001, p.27). Ainda há muito a elucidar quanto às manifestações renais, mas é defendida a hipótese de que a exposição da membrana basal glomerular (MBG) aos IC e a alta ou baixa afinidade das Ig envolvidas determinam maior ou menor lesão glomerular na gênese das nefrites lúpicas, gerando padrões histopatológicos distintos (anexo 11.14)

Há também produção de acs contra antígenos de superfície celular de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, resultando em anemia (hemolítica), leucopenia e trombocitopenia. Os acs contra as células endoteliais foram implicados a vasculites, enquanto os acs contra as neuronais foram associados à doença cerebral orgânica e os contra antígenos tubulares e glomerulares renais à nefrite lúpica. Acs contra o complexo fosfolipídio- β 2-glicoproteína I, desde 1995 despertam interesses. Estes

parecem interferir no efeito anticoagulante normal da β 2-glicoproteína I e, assim, geram trombozes arteriais e venosas, provocando AVE, TVP e infartos placentários (abortos de repetição) complicando o LES com a conhecida SAF (Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido) secundária ao LES (AZEVEDO, 2001, p.30).

Acredita-se que as lesões cutâneas sejam de origem multifatorial. A luz UV leva à formação de ACS e IC. O complemento é ativado e surge resposta inflamatória local, aumentando a ligação de anti-Ro, anti-La e anti-RNP a queratinócitos ativados. Altera-se o metabolismo de fosfolípidos da membrana celular, aumenta a ligação de IL-1 dos queratinócitos e células de Langerhans e afeta as células T supressoras.

O LES exibe poucas características histopatológicas exclusivas. Nos pacientes com artrite, a histopatologia sinovial tende a ser específica, com material superficial semelhante à fibrina e proliferação do revestimento celular local ou difusa. As alterações vasculares incluem células mononucleares perivasculares, obliteração da luz, aumento de células endoteliais e trombos, enquanto a necrose fibrinóide é rara. Biópsias do eritema malar podem revelar algumas anormalidades da camada basal, bem como depósitos de IC na junção dermoepidérmica. Lesões discóides caracterizam-se por hiperqueratose, tampões foliculares e alterações das camadas celulares mais basais, incluindo também IC na junção dermo-epidérmica. A pleura e o pericárdio são infiltrados por células mononucleares. A pneumonite lúpica caracteriza-se por lesão, hemorragia e edema das paredes alveolares, formação de membrana hialina e depósitos de IC. Artérias coronárias quase sempre exibem aterosclerose de início prematuro. A endocardite de Libman-Sacks caracteriza-se por acúmulo de IC, células mononucleares, corpúsculos de hematoxilina e trombos de fibrina e plaquetas. O exame histopatológico do baço quase sempre revela aspecto em “casca de cebola” das artérias esplênicas, que talvez represente arterite subjacente. No cérebro, há microinfartos, infiltração perivascular e alterações vasculares menores. No rim há envolvimento de ACS anti-DNA, IC e microangiopatia pelos aPL determinando a nefrite (AZEVEDO, 2001, p.30).

2.3 ESPECTRO DE AUTO-ANTICORPOS NO LES

Os anticorpos antinucleares (ANA) têm assumido importante papel em reumatologia, sendo, alguns destes, marcadores diagnósticos, como os Acs anti-DNA bc e Sm no LES; Acs anti-Scl-70 na ESP; Acs anti-centrômero na Síndrome CREST e anti-Jo na dermatopolimiosite. O LES é caracterizado por uma multiplicidade de auto-anticorpos (anexos 11.4 e 11.5), com uma ou mais especificidades antigênicas.

Os anti-ds DNA (ou anti-DNA bc, bicatenular, também designado, de dupla hélice e nativo) são muito específicos para LES e detectáveis em altas concentrações durante doença ativa. É marcador da doença, estando presente em 70% casos. Estudos constataram que o controle destes anticorpos diminuía a progressão do dano renal em pacientes com nefrite lúpica, relacionando a importância clínica da titulação deste Ac com atividade da doença (OLIVEIRA, 2003, p.138).

Os anticorpos anti-DNA uc (unicatenular, ou de hélice simples) relacionam-se a antígenos de superfície, por exemplo, contra membranas de hemácias, leucócitos e plaquetas. Anticorpos contra DNA desnaturado são observados em várias doenças, não sendo específicos de nenhuma delas. Entretanto, sua presença no LES parece se relacionar à lesão renal.

Quanto aos Acs de histonas, classicamente relacionados ao Lupus induzido por drogas e não ao LES, formam o nucleossoma e mostram grande afinidade pela MBG, mas não são específicos para nefrite lúpica. Citam-se aqui o H2A-H2B e H3H4.

Anticorpos de ribonucleoproteínas (contra o complexo proteína – RNA) são: anti-Smith (anti-Sm), U1-RNP, U2-RNP, U3-RNP, Ro (SSA), La (SSB), Th, 5s-RNP e anti-Jo (T-RNA sintetase). O Ac anti-Sm é o mais específico para o LES, considerado marcador da doença e é positivo em 30% dos pacientes (OLIVEIRA, 2003, p.142). Mas, há controvérsias quanto ao seu envolvimento nas manifestações do LES no SNC e rim (PETTY; LAXER, 2005, p.371). Acs anti-RNP associam-se a fenômeno de Raynaud e perda da função pulmonar no LES e estão positivos em 19% dos pacientes (*ibid*). Inclusive, se títulos de anti-RNP forem superiores a 1:10000 e, principalmente, se anti-Sm e DNA bc forem negativos, há de se pensar em DMTC como principal diagnóstico. Anti-Ro/SSA é encontrado em 30-40% dos

pacientes com LESJ, associado à lesão de pele, pneumonite intersticial, trombocitopenia idiopática, doença renal, Síndrome de Sjögren e é fator de risco para o desenvolvimento de bloqueio cardíaco completo em 5% das crianças de mães lúpicas, como uma das manifestações do lupus neonatal. O anti-La/SSB é achado em 14-20% dos casos, correlacionando-se negativamente com quadro renal (OLIVEIRA, 2003, p.142; PETTY; LAXER, 2005, p.370).

A pesquisa dos anticorpos antinucleares (ANA) através da imunofluorescência (FAN), constitui um exame de triagem. O FAN é realizado utilizando-se, atualmente, células de carcinoma de laringe (HEp 2) ou hepatócitos de rato. O soro extraído do paciente é diluído e colocado no núcleo de uma destas células. Adiciona-se antiglobulina humana marcada com fluoresceína. O resultado é dado baseado no padrão e no título que representou a maior diluição que evidenciou um padrão discernível. O padrão pode mudar quando se aumenta a diluição, indicando a presença de mais de um anticorpo no soro do paciente. A presença de anticorpos antinucleares no soro não indica, necessariamente, doença reumatológica. Um a 2% da população mundial têm teste positivo sem esboçar doença e 12% das crianças saudáveis têm FAN reator. As chances de positividade aumentam com a idade (20 a 25% dos maiores de 60 anos têm teste positivo). E, estes números são mais altos quando há doença reumatológica na família. No padrão homogêneo do FAN todo o núcleo se cora, demonstrando estarem aí os antígenos de DNA. O padrão salpicado é o mais visto e menos específico e é determinado por reação de anticorpos contra antígenos nucleares extraíveis (AZEVEDO, 2001, p.32; MCGHEE; KICKINBIRD; JARVIS, 2004, p.5).

Os ANA podem ser positivos em uso de medicamentos (procainamida, betabloqueadores, anticonvulsivantes, penicilina e sulfas), hepatopatias crônicas, púrpura hiperglobulinêmica, miastenia gravis, timoma, leucemias, linfomas, tumores sólidos, tireoidite de Hashimoto, anemia perniciosa, colite inespecífica, glomerulonefrite membranosa primária, alveolite fibrosante criptogênica, asbestose, mononucleose infecciosa, dermatite herpétiforme, esquistossomose, tripanossomíase, tuberculose, hanseníase, salmonelose, infecções pelo HIV e klebsiela, e pode ser positivo em outras doenças auto-imunes. Alguns daqueles acs citados anteriormente também podem ser positivos em vigência destas doenças (AZEVEDO, 2001, p.32).

Os Acs antifosfolipídios, encontrados em 50% dos pacientes com LESJ, estão associados à trombose de vasos de diferentes tamanhos, levando a diferentes espectros clínicos, desde livedo reticular até trombose venosa, êmbolos pulmonares, abortos espontâneos recorrentes, AVE e mielite transversa. O PTT destes pacientes é prolongado pela interferência deste Ac com o complexo ativador de protrombina (fatores V e X ativado, fator plaquetário III e cálcio), in vitro. Esta anticoagulação in vitro não é corrigida completamente pelo plasma normal, por isso, a designação de ac anticoagulante lúpico (LAC). Este ac parece estar mais envolvido com trombozes. O reconhecimento de antígenos-alvo cardiolipina-colesterol-fosfatidil colina, rico em fosfolipídios, torna o exame VDRL falsamente positivo pela presença dos acs (aCL) anticardiolipina. (OLIVEIRA, 2003, p.144; MCGHEE; KICKINBIRD; JARVIS, 2004, p.5).

A fenômeno das célula LE, na verdade é uma reação de anticorpo no soro do doente (IgG), com constituintes do núcleo da célula (DNA-Histona) em presença do complemento. O fenômeno ocorre, necessariamente, quando o doente produz IgG que fixe o complemento, induzindo à fagocitose. Mas, quando houver leucopenia intensa, pode ser negativo. Assim, se negativo não impede o diagnóstico de LES. E, quando positivo, não é patognomônico da doença, já que pode ocorrer em outras collagenoses, hepatite crônica ativa e pelo uso de algumas drogas. Desde a revisão dos critérios diagnósticos de 1982 pelo ACR em 1997, não mais se considera a positividade de células LE como um critério para o LES (anexo 11.3). Esta técnica foi substituída pela dos anticorpos antifosfolipídeos, que é mais fácil, barata e específica (HAHN, 2002, p.2040)

2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O LES possui início e evolução altamente variáveis. Acomete múltiplos sistemas orgânicos e, inicialmente, pode envolver, por meses, ou anos, apenas um órgão sem a caracterização sistêmica do LES. Isto explica a dificuldade no diagnóstico.

2.4.1 Sintomas gerais

Febre, indisposição e emagrecimento são achados comuns no início do LESJ e durante as exacerbações. Mal estar e perda de peso são freqüentemente identificados pelos pais. Há fadiga em praticamente todas as crianças, mas a subjetividade deste sintoma pode torná-lo subdiagnosticado.

Febre é o sinal mais usual no início da doença, sendo relatada em 60 a 90% dos casos à época do diagnóstico. Pode ser contínua ou intermitente, de grau elevado ou moderado (OLIVEIRA, 2003, p.132). Às vezes, o diagnóstico de LESJ advém da investigação de uma febre de origem obscura. Apesar de ser comum na exacerbação da doença, deve suscitar investigação cuidadosa de infecção, visto serem tais pacientes imunossuprimidos (*ibid*).

2.4.2 Manifestações musculoesqueléticas

Observa-se ocorrência de artralgia e artrite em 95% dos adultos com LES (SATO et al., 2004, p.456). Dentre as crianças, constituem as manifestações mais freqüentes à época do diagnóstico, cerca de 70 – 80% dos casos, em séries nacionais de Marine; Costallat (1999, p.254), Machado et al. (2002, p.86) e Oliveira (2003, p.138) e internacionais de Falcine (2004, p.77), Mok; Lau (2003, p.719) e Stichweh; Arce; Pascual (2004, p.578).

O padrão de comprometimento é muito variável. Pode ser migratória, atingindo grandes articulações e mimetizando febre reumática. Quando acomete pequenas articulações, principalmente interfalangianas (IFP e IFD) e metacarpofalangianas (MCF) de maneira simétrica e com duração mais prolongada, leva a diagnóstico diferencial com AIJ. Outras vezes, o envolvimento articular se manifesta por períodos recorrentes de artrite e artralguas (*ibid*).

Os sintomas em pacientes mais velhos tendem a ser assimétricos e migratórios, com queixas em uma determinada articulação que desaparecem em um a 3 dias. Ocorre comprometimento das mãos e dedos, punhos, joelhos e, com menos freqüência dos tornozelos, cotovelos, ombros e quadris. Em geral, a rigidez matinal é de alguns minutos em contraste com a duração de horas na AIJ (*ibid*).

Embora deformidades articulares sejam consideradas características da artrite reumatóide do adulto e da AIJ FR positivo, a lesão periarticular pode provocar deformidades em flexão, desvio ulnar, frouxidão dos tecidos moles e deformidades de pescoço em cisne, particularmente nos pacientes com doença de longa duração que recebem corticosteróides. A artrite deformante acomete pequenas articulações das mãos e a coluna cervical. É raro haver erosões articulares. A artrite do LES não costuma ser deformante. A alteração mais comumente descrita no LES com artrite deformante é a artropatia de Jaccoud por frouxidão ligamentar, conseguindo o examinador restaurar a articulação (*ibid*). Mas, já foram descritas em adultos deformidades em flexão das articulações MCF, com desvio ulnar e dedos de cisne que parecem estar relacionadas a Ac anti-U1 RNP. Tenossinovite ocorre em 10 a 13% dos pacientes. Os derrames sinoviais são raros e, em geral, pequenos (AZEVEDO, 2001, p.33).

Necrose avascular óssea pode ocorrer, sobretudo na cabeça femoral e, com menos freqüência, na cabeça humeral, platô tibial e escafóide navicular. Em 25% das crianças com LES, pode haver necrose óssea avascular que, mais freqüentemente, acomete joelhos, cotovelos e ombros. Seu início é insidioso, podendo ser confundido com sinovite lúpica. As alterações radiológicas são tardias, até vários meses após o aparecimento dos sintomas, sendo a RMN ou cintigrafia com gallium ou tecnésio, exames úteis na detecção precoce desta complicação. O comprometimento é quase sempre bilateral. Os fatores de risco incluem altas doses e uso prolongado de esteróides. O primeiro sintoma de comprometimento do quadril pode consistir em dor na virilha (NAGASAWA et al., 2005, p.386; SELLA; CARVALHO; SATO, 2005, p.3). A osteoporose é comum, a freqüência de osteopenia é alta e pode ser agravada pelos corticosteróides (LILLEBY et al., 2005, p.2058).

A fraqueza muscular pode representar miosite (raramente) ou pode ser devida ao uso de medicações (corticosteróides, antimaláricos). Até sintomas de miastenia gravis podem ocorrer, mas são raros, relacionados a Acs contra receptor de acetilcolinesterase. A mialgia é a manifestação mais comum do envolvimento muscular (PETTY; LAXER, 2005, p.373).

2.4.3 Lesões Mucocutâneas

Tais manifestações podem ser agudas (fotossensibilidade, rash malar), subagudas (lupus cutâneo subagudo) ou crônicas (LED). Ocorrem manifestações de pele em 70 a 90% das crianças com LES, sendo muito variadas. A mais comum é a erupção em asa de borboleta, acometendo um terço das crianças. Cerca de 25% apresenta eritema macular em tronco, mãos e pés, derivadas da vasculite cutânea. Eritema periungueal também é comum, traduzindo as anormalidades (dilatação e tortuosidade) das alças capilares ao redor das unhas, semelhantes às lesões da dermatomiosite e da esclerodermia. Outras alterações encontradas são: ulceração de pele, urticária e eritema nodoso (WALLACE, HAHN, 1997).

A fotossensibilidade resulta em erupção cutânea após exposição à luz UVB (por exemplo, luz solar e luz fluorescente), ocorre em mais de 50% dos pacientes (WALLACE, HAHN, 1997). Alguns pacientes, segundo Azulay (1997, p.305) também são sensíveis à luz UVA – erupção cutânea após exposição ao sol filtrado através do vidro. Pode surgir a qualquer momento, varia na sua intensidade durante a evolução do LES e pacientes de pele clara tendem a ser mais suscetíveis (PETTY; LAXER, 2005, p.372).

O rash em asa de borboleta, eritema nas bochechas e no nariz, ocorre após exposição UV em mais de 50% dos pacientes. A pele pode ficar quente e ligeiramente edematosa. A aplicação de álcool, presente em muitos protetores solares, pode causar vasodilatação e, conseqüentemente, pode causar mais reação eritematosa. A erupção cutânea pode ter duração de várias horas ou dias e quase sempre sofre recidiva. Pode ocorrer erupção maculopapular com escamas finas de maior duração, embora haja, geralmente, cicatrização sem qualquer resíduo (WALLACE, HAHN, 1997).

O LED é observado em 25% dos pacientes com LES, mas é incomum em crianças e pode ocorrer isoladamente. As lesões discóides caracterizam-se por placas isoladas ligeiramente infiltradas, redondas, anulares e eritematosas recobertas por uma escama aderente bem formada que se estende nos folículos pilosos dilatados. A obstrução folicular é proeminente. As lesões sofrem lenta expansão com inflamação ativa na periferia, deixando cicatrizes deprimidas, telangiectasia e despigmentação, principalmente em negros. A cicatriz central com

atrofia é típica. As lesões tendem a ocorrer na face, couro cabeludo, pescoço, pavilhão auricular e ombros e, menos comumente em tórax e braços. Algumas lesões podem ser hiperkeratóticas, podendo ser confundidas com psoríase. Os pacientes com lúpus discóide isolado apresentam uma probabilidade de cerca de 10% de desenvolver LES (MARÇON et al., 2004, p.335). Quando no couro cabeludo, estas fibroses podem levar à perda permanente do cabelo (alopécia cicatricial). A nomenclatura do LED, por Azulay (1997, p.308) inclui as formas: localizada (acima do pescoço), generalizada (ao ultrapassar o pescoço – apresenta um maior risco de comprometimento sistêmico), profunda (há um comprometimento da derme profunda, com atrofia, mas é rara) e verrucosa (variante bastante rara no adulto e mais ainda na criança, caracterizada por lesões hiperkeratóticas).

Ocorre lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA) em cerca de 10% dos pacientes com LES. As lesões consistem em pequenas pápulas eritematosas e ligeiramente escamosas que evoluem para formas anulares ou psoriasiformes. Tipicamente, as lesões aparecem nos antebraços e na parte superior das costas; raramente ocorrem atrofia ou fibrose, embora se observe a presença de telangiectasia (WALLACE, HAHN, 1997). Existe uma forte associação com HLA-DR3 e anticorpos anti-Ro (HAHN, 2002, p.2038). Na criança, Azulay descreve que esta lesão pode evoluir com despigmentação.

O lúpus profundo/paniculite lúpica constitui uma rara manifestação do LES. Tipicamente, verifica-se o desenvolvimento de nódulos dolorosos sob uma lesão cutânea no couro cabeludo, rosto, braços, tórax, costas, coxas e nádegas, cicatrizando na forma de depressão. É raro haver ulcerações. A presença de depósitos de IC na junção dermoepidérmica ajuda a distinguir as lesões daquelas observadas na síndrome de Weber-Christian (WALLACE, HAHN, 1997).

As lesões bolhosas são raras e podem ser distinguidas de outras doenças bolhosas pela diferença nos níveis séricos de anticorpos e depósitos imunes na derme. São manifestações agudas após exposição solar com formação de bolhas tensas, de conteúdo estéril (WALLACE, HAHN, 1997).

A perda dos cabelos, tanto no couro cabeludo quanto em outros locais, é observada em 71% dos pacientes com LES. O quadro mais comum consiste em perda prematura dos cabelos (*telogen effluvium*), caracterizada por adelgaçamento difuso do couro cabeludo. Pode ocorrer após exacerbação do LES, estresse,

gravidez ou uso de esteróides. Em geral, os cabelos voltam a crescer. Alguns pacientes apresentam “pêlo do lúpus”, um pêlo fino, que facilmente quebra (OLIVEIRA, 2003, p.140).

Petty; Laxer (2005, p.351) relatam envolvimento de mucosas em 20 a 50% das crianças lúpicas. Podem surgir lesões discóides nos lábios. O palato mole e o palato duro podem ser afetados por placas discóides, áreas de eritema, púrpuras e, sobretudo, úlceras não dolorosas. Essas lesões devem ser distinguidas de: líquen plano, candidíase, estomatite aftosa, mordeduras, leucoplaquia e neoplasias malignas, se necessário, através de biópsia. Ulceração de lábios, gengivite e hemorragia gengival são descritas na criança com LES. Podem ocorrer, ainda, úlceras em genitais e região perineal. Úlceras nasais são observadas em até 20% dos casos, podendo localizar-se em septo nasal anterior e determinar lesões perfuradas no palato (WALLACE, HAHN, 1997).

Lesões tipo vasculite ocorrem com freqüência. O livedo reticular e o fenômeno de Raynaud têm forte associação com anticorpos antifosfolípidios. O livedo reticular é um fenômeno vasoespástico das arteríolas, caracterizado por manchas cutâneas eritematosas dispostas num padrão reticulado. É raro ocorrer gangrena no adulto, mas, na criança, inclusive com aCL, pode haver comprometimento vascular mais intenso (WALLACE, HAHN, 1997).

Ocorre fenômeno de Raynaud em 17 a 30% dos pacientes. Caracteriza-se por despigmentação dos leitos ungueais, dedos das mãos e dos pés e, em certas ocasiões, orelhas, nariz e língua. O vasoespasmo das artérias de pequeno e médio calibres pode ser induzido por frio, tabagismo, cafeína, uso de descongestionantes, estresse e outros fatores. Após isquemia, pode surgir uma tonalidade azulada e acinzentada, seguida de vasodilatação com aquecimento e vermelhidão. O vasoespasmo pode ser induzido em consultório, pedindo-se para o paciente colocar as extremidades em água fria. É mais específico da síndrome CREST (WALLACE, HAHN, 1997).

É comum o achado de telangiectasias na face e em outras áreas do corpo. Representam vasos sangüíneos dilatados e não uma lesão inflamatória ativa. As telangiectasias são mais proeminentes quando o paciente fica ruborizado, encontra-se em ambiente quente (chuveiro) ou faz uso de vasodilatador (p.ex. álcool, bloqueador dos canais de cálcio). As telangiectasias também podem estar

associadas com lesão solar, envelhecimento, hipertensão, diabetes e outras doenças reumáticas, além do uso crônico de corticóides (WALLACE, HAHN, 1997).

A vasculite das vênulas pós-capilares com acúmulo de neutrófilos ou linfócitos, que se desenvolve em 20% dos pacientes, manifesta-se na forma de urticária ou de púrpura. No LESJ é comum em regiões tenar e hipotenar, nas extremidades dos dedos e regiões plantares. Quando as pequenas artérias estão afetadas, podem ocorrer microinfartos das pontas dos dedos das mãos e pés, cutículas das unhas, antebraços ou tornozelos. As lesões nos tornozelos podem ulcerar. Devido à vasculite lúpica, podem ocorrer oclusões arteriais e gangrenas. Tipicamente, os vasos sanguíneos apresentam necrose fobrinóide, trombose e infiltrado celular variável (WALLACE, HAHN, 1997).

Outras lesões vasculares menos comuns que podem ocorrer: manchas de Janeway nas palmas das mãos, Gottron, nódulos de Osler na ponta dos dedos das mãos, atrofia branca e lupus pérmio nos dedos das mãos e pés (WALLACE, HAHN, 1997).

Até 5% dos pacientes podem desenvolver nódulos semelhantes aos reumatóides e sua presença se relaciona à atividade da doença, segundo Azulay (1997). Ocorrem, geralmente, nas pequenas articulações das mãos, mas podem acometer tendões de palma das mãos e punhos. É importante distingui-los, em crianças, do *granuloma anulare*.

2.4.4 Manifestações pulmonares

Ocorre comprometimento pulmonar na maioria dos pacientes, manifestando-se na forma de pleurite, tosse, dispnéia, provas de função pulmonar e Rx de tórax alterados. Pode ser manifestação inicial do lupus em adultos e crianças. Na infância, a manifestação pleuro-pulmonar se verifica em 13 a 67% dos casos, desde alterações assintomáticas (só evidenciadas pelas provas de função pulmonar) até sintomáticas do LES. É impressionante o diagnóstico diferencial com infecções (WALLACE, HAHN, 1997).

Pleurisia ocorre em mais de 50% dos pacientes, cuja causa pode ser dor na parede torácica ou pleurite. É a mais comum manifestação pulmonar do lupus,

podendo manifestar-se como dor pleurítica recorrente em 56% ou efusão pleural em 16% dos adultos. Em crianças, a pleurite acomete 36% da população. Pode ser diagnosticada pelo atrito pleural ou até presença de derrame assintomático. Episódios recorrentes podem ocorrer em 13% dos pacientes (WALLACE, HAHN, 1997). Tipicamente, os derrames apresentam baixos níveis de complemento e proteína, poucos leucócitos (a pleura apresenta células mononucleares), níveis de glicose que se aproximam de níveis plasmáticos (enquanto estão baixos na artrite reumatóide) e células LE (anexo 11.12).

Dor pleurítica pode ser uni ou bilateral, sendo, usualmente, localizada nas margens costofrênicas anterior e posteriormente. A dor pode permanecer dias, mas, havendo derrame, pode perdurar por semanas. O derrame conseqüente a anasarca por síndrome nefrótica pode ser assintomático e pode resultar de infecção, a exemplo, pneumonias bacterianas e, principalmente, no Brasil, tuberculose (*ibid*).

O tratamento depende da gravidade do quadro: AINES para casos menos complicados e, corticóides nos mais refratários. Imunoglobulina mostrou-se de valor limitado nos casos de efusão pleural refratária, sendo necessários pleurectomia ou pleurodese. Nos casos de derrame pleural de difícil controle ou recidivante a imunossupressão, geralmente com ciclofosfamida, se torna necessária (PETTY; LAXER, 2005, p.355; WALLACE, HAHN, 1997).

A pneumonite aguda do lupus é observada em 5 a 12% dos adultos. Nas crianças, acomete 1 a 10%, sendo rara. Caracteriza-se por febre, tosse (ou mesmo hemoptise), pleurisia e dispnéia. O Rx revela infiltrados acinares difusos, sobretudo nos lobos inferiores, comprometendo a função pulmonar. Posteriormente, podem ocorrer infiltrados intersticiais e fibrose. E já foi constatada SARA na evolução destes pacientes, segundo Wallace e Hahn, 1997. O prognóstico torna-se desfavorável, sendo requeridas altas doses de corticóides, apesar de os estudos controlados não terem ainda demonstrado a eficácia desta estratégia. Raramente há pneumonite intersticial crônica no LES, após anos de doença, o que clinicamente se caracteriza por tosse seca não produtiva, dor torácica e dispnéia de esforço (OLIVEIRA, 2003, p.140). A espirometria mostra o padrão restritivo que se instala e Wallace e Hahn descreveram, em 1997, que dos pacientes que sobrevivem à pneumonite aguda, 50% desenvolvem doença intersticial pulmonar. Boulware e Hedgpeth demonstraram maior precipitação de anticorpos anti-Ro/SSA em

pacientes com pneumonite crônica. Outros estudos demonstraram aumento de anti-U1 RNP, mas, ao que tudo indica, esta manifestação parece acometer pacientes com sobreposição de LES e esclerodermia ou com DMTC - doença mista do tecido conjuntivo (WALLACE; HAHN, 1997). O tratamento depende de altas doses de corticóides por 6-8 semanas e, mediante piora do quadro clínico, torna-se necessário adicionar ciclofosfamida ou azatioprina. O tratamento não está bem estabelecido por trials clínicos (PETTY; LAXER, 2005, p.355).

A hipertensão pulmonar pode complicar o LES, porém é mais freqüente na esclerodermia ou DMTC ou nos casos que associam LES a SAF (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.165), sendo raro em crianças (PETTY; LAXER, 2005, p.355). É comum haver fenômeno de Raynaud levando a vasoconstrição pulmonar. Os achados tardios incluem dispnéia, hipoxemia, doença pulmonar restritiva e redução da capacidade de difusão do CO₂. O envolvimento do leito vascular pulmonar pode ser tão grave que resulte em hipertensão pulmonar importante, mesmo sem fibrose (isto ocorre principalmente na esclerodermia). Ocorre raramente após anos de doença (WALLACE; HAHN, 1997; BONFANTE et al., 1998, p.93).

A hemorragia pulmonar é rara, porém potencialmente fatal do LES. Clinicamente, pode ser pronunciada por dor torácica e hemoptise, mas pode não haver qualquer uma delas. A patogênese permanece obscura. É sugerido que haja deposição de imunocomplexos, como na injúria vascular, o que pode levar à destruição da membrana alvéolo-capilar. Foram identificados por Wallace; Hahn (1997) e Bonfante et al (1998, p.93) fatores de risco para hemorragia pulmonar como diátese hemorrágica, infecção, uremia e “Pulmão de Choque”. Apesar do tratamento com altas doses de corticóides combinadas a agentes citotóxicos, o prognóstico ainda é grave.

A “síndrome do pulmão evanescente” foi descrita por Wallace e Hahn em alguns pacientes. É a diminuição do volume pulmonar, provavelmente em decorrência de elevação do diafragma, por fraqueza muscular, sendo bastante rara em crianças (OLIVEIRA, 2003, p.140).

Outras alterações descritas são infecções pulmonares (relativamente comuns com a terapia imunossupressora); polisserosite; tromboembolismo pulmonar, por desvio de trombos dos membros inferiores ou alteração microangiopática local e SAF, levando a dor torácica e falência respiratória sendo a angiografia fundamental

no diagnóstico diferencial. Em geral, a tosse representa alguma infecção. Todavia, deve-se considerar a possibilidade de edema pulmonar secundário à insuficiência cardíaca ou renal ou à sobrecarga hídrica no paciente tratado com corticóides. Pode haver, ainda, insuficiência respiratória aguda por obstrução alta: artrite da articulação cricoaritenóidea (WALLACE; HAHN, 1997)

2.4.5 Manifestações Cardiovasculares

O envolvimento cardíaco na criança lúpica ,por Oliveira (2003, p.139-140) é observado em 30 a 40 % das crianças, sendo as mais comuns: pericardite (25 a 30%), miocardite (25%), endocardite, comprometimento valvular (principalmente mitral) e coronariopatia.

A pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, variando sua prevalência de 6 a 45% em adultos (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.162) e 30% em crianças (PETTY; LAXER, 2005, p.354). Apresenta manifestações clínicas (dor torácica subesternal, atrito pericárdico e alterações eletrocardiográficas) em 30% dos casos. Pode ser assintomática, observada pelo eco somente (M-Mode ou Bidimensional). São raros tamponamento cardíaco (0.8% a 1%) e pericardite restritiva e o líquido do derrame pericárdico tem as mesmas características das do derrame pleural (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.162). A patogênese, segunda Wallace e Hahn, provavelmente envolve o depósito de imunocomplexos e ativação das vias clássica e alternativa do complemento. Antes do advento da terapêutica com corticosteróides, as autópsias revelavam fibrose difusa e a predominância clínica de pericardite constrictiva era mais freqüente (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.162).

O tamponamento pericárdico é descrito como manifestação inicial da doença em raros casos de LESJ (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.163). Casos fatais têm sido atribuídos às complicações anticoagulantes da heparina na hemodiálise e nos pacientes que apresentam pericardite urêmica pela instalação de falência renal progressiva. Histologicamente, observa-se vasculite em veias do epicárdio, com áreas de hemorragia circundantes, provavelmente induzidas pela heparina (WALLACE; HAHN, 1997).

A pericardite constrictiva resulta de fibrose cicatricial na parede do saco pericárdico. Dentre os poucos casos descritos, a maioria dos pacientes era masculina (WALLACE; HAHN, 1997). Têm sido relatados casos de serosite (derrames pleural ou pericárdico) em pacientes com lupus farmaco-induzido, principalmente, por procainamida e hidralazina, casos evidenciados em adultos (GLADMAN; UROWITZ, 2004, p.427).

Anticorpos anti-miosina e pericárdio têm sido detectados no soro de pacientes lúpicos com pericardite. Estes desaparecem após a resolução da serosite e com a introdução de corticóide. Mas sua aplicabilidade clínica ainda permanece incerta (WALLACE; HAHN, 1997).

O tratamento da pericardite no LESJ depende da severidade do quadro. Pode-se empregar AINES (preferencialmente Indometacina) , associá-los a anti-maláricos e, nos casos graves e recidivantes, doses imunossupressoras de corticóide e citostáticos são a terapêutica preconizada. Em circunstâncias ameaçadoras à vida , pulso de corticóide e ,até, gamaglobulina endovenosa podem ser utilizadas (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.163).

A pericardiocentese é importante nos casos de pericardite infecciosa, o patógeno mais freqüentemente associado é o *Staphilococcus aureus* e a metade dos casos se apresenta com tamponamento pericárdico. Podem estar relacionados, raramente, dentre os agentes infecciosos da pericardite infecciosa no LES: *Salmonella sp.*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Candida albicans*. A pericardiocentese deverá ser realizada em centro cirúrgico, cautelosamente, evitando lacerações miocárdica e de artérias coronárias e o líquido pericárdico enviado à cultura para definição do agente etiológico (WALLACE; HAHN, 1997).

A miocardite ocorre em 25% dos adultos e 15% das crianças com LES. O envolvimento primário do miocárdio é incomum. A clínica é semelhante à miocardite viral, apresentando-se sob a forma de taquicardia, anormalidades inespecíficas das ondas ST-T no ECG, insuficiência cardíaca congestiva com cardiomegalia e arritmias. O paciente pode apresentar dispnéia, palpitações, taquicardia sinusal, arritmia ventricular, ritmo de galope. O diagnóstico é dificultado pelos vários outros fatores no lupus que podem levar à insuficiência cardíaca congestiva, tais como: anemia, hipertensão de difícil controle, infecção sistêmica, doença valvular, retenção hidrossalina (pela nefropatia ou uso de corticóide). Deve-

se lembrar no diagnóstico diferencial, de cardiomiopatia por cloroquina (AZEVEDO, 2001, p.50).

Em necropsias, a miocardite é muito mais diagnosticada (40% dos casos) do que clinicamente. In vivo, pode ser confirmada por biópsia endomiocárdica. Nos pacientes submetidos a tal procedimento no Johns Hopkins Hospital, visualizaram-se depósitos perivasculares de IgG e C3. Os pacientes responderam clinicamente aos corticóides e, ao serem repetidas as biópsias, foi demonstrada resolução do processo inflamatório e presença de fibrose focal cicatricial (WALLACE; HAHN, 1997).

A patogênese da lesão miocárdica parece, pois, ser mediada por depósito de imunocomplexos e ativação do complemento. Anticorpos anti-U1-RNP parecem estar aumentados nestes pacientes, o que explica maior risco de miocardite em pacientes com DMTC. Anti-Ro e anti-La estão associados a distúrbios de condução e miocardite em adultos com LES e especificamente o anti-Ro relacionado ao bloqueio átrio-ventricular na Síndrome do Lúpus Neonatal (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.164). A maioria dos casos tem boa resposta ao repouso e prednisona (*ibid*). Embora, em alguns casos, segundo Wallace e Hahn, haja necessidade de agentes citotóxicos como azatioprina e, nos mais graves, plasmaférese pode ser necessária.

A endocardite implica envolvimento das válvulas cardíacas com aparecimento ao ECO de regurgitações e espessamento de folhetos valvares. As vegetações de Libman-sacks, também chamadas “Endocardite verrucosa atípica”, correspondem à deposição de imunocomplexos e células degeneradas e proliferadas e depósitos de fibrina, dado de necrópsia. Podem ser visualizadas ao ECO-doppler e sua importância clínica é predispor à endocardite bacteriana e à rotura de cordoalha (OLIVEIRA, 2003, p.140). A participação de anticorpos antifosfolipídios na patogênese de lesões valvulares no LES ainda não está clara, mas em vários casos há aumento de anticorpo anticardiolipina (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.164; WALLACE; HAHN, 1997).

As válvulas mitral e aórtica são as mais comumente envolvidas e o grau de comprometimento varia, sendo mais freqüente o prolapso de mitral. Este último é mais comum em pacientes com LES do que na população geral, podendo apresentar-se por dor torácica. Inclusive, profilaxia antibiótica é recomendada nestes pacientes, quando se submeterem a quaisquer procedimentos cirúrgicos.

Existe associação entre lesão valvular, principalmente regurgitação mitral, e os anticorpos anti-Ro e anti-La. Os aCL e LAC estão sendo envolvidos nesta gênese (PEREZ-VILLA et al., 2005, p.461; SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.163). Petty e Laxer, em 2003, relatam correções cirúrgicas valvares realizadas em várias crianças com LESJ, mostrando a gravidade que podem alcançar tais lesões.

A descompensação hemodinâmica de pacientes com lesão valvar está associada a: ruptura de cordoalha tendínea, estenose aórtica, doença tromboembólica e êmbolos cerebrais. Muito raramente, vegetações podem mimetizar tumor intracardíaco.

Provavelmente, há subdiagnóstico das lesões valvares no LESJ no Brasil, já que são solicitados exames de imagem quando há queixa do paciente ou ausculta cardíaca compatível, pelas limitações da rede pública. Além disso, algumas alterações talvez só fossem visualizadas no ECO transtorácico, o que pressupõe anestesiá-la a criança, dificultando mais ainda sua realização (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.164).

A doença arterial coronariana (DAC) promove angina, infarto do miocárdio e ICC precocemente, em pacientes jovens que têm LES. Angiografias identificaram, em alguns pacientes, aneurismas saculares, que promovem obstrução significativa destes vasos. Em 1964, Dubois já descrevera infarto agudo do miocárdio em mulher de 35 anos, sendo achada, na autópsia, uma vasculite de artéria coronária. Outros casos têm sido relatados, inclusive arterite coronariana levando a óbito uma menina de 16 anos. Vários casos já foram descritos de pacientes lúpicos que apresentaram doença isquêmica coronariana, mesmo crianças menores de 5 anos (WALLACE; HAHN, 1997).

Além de arterite, os pacientes lúpicos são sujeitos a aterosclerose precoce por vários motivos: nefrose (glomerulonefrite membranosa), e hipercolesterolemia secundária a ela, hipertensão (pelas outras formas de nefrite lúpica), ou a própria terapêutica com esteróides (levando à hipertensão, obesidade e trombose venosa), microangiopatia e outras alterações. Nas necropsias, aterosclerose precoce é mais observada do que arterite coronariana. Isto demonstra que tais pacientes têm de ser acompanhados de perto e avaliados quanto a estes fatores de risco (SELLA; SATO, 2004,p.260). Wallace e Hahn descrevem infarto agudo do miocárdio (IAM) em um menino de 8 anos com lupus e anticorpo antifosfolípídeo, em cuja autópsia havia

displasia fibromuscular de coronárias e trombose de algumas artérias, sugerindo que a SAF contribui para o evento trombótico fatal.

A diferenciação entre aterosclerose e arterite de coronárias é vital ao paciente, mas depende de exames pouco acessíveis, como angiressonância, arteriografia e cineangiocoronariografia. A arteriografia coronariana demonstra, nas arterites, lesões focais discretas com dilatação aneurismática e mudança abrupta de áreas sãs para aquelas com a vasculite. Na presença destas anormalidades, o tratamento de vasculite deve ser instituído: altas doses de esteróides e/ou agentes citotóxicos e, em casos selecionados, angioplastia coronária transluminal percutânea pode ser necessária (GORMAN; ISEMBERG, 2004,p.944). O deslocamento de trombos ateroscleróticos pode levar ainda a acidentes vasculares encefálicos isquêmicos. São resultantes da vasculopatia lúpica e da aterosclerose formando placas nas carótidas, o que pode ser acelerado pelos esteróides, principalmente em adultos (SOUZA et al., 2005, p.137).

Defeitos na condutibilidade elétrica não são incomuns no lupus. A prevalência não está bem estabelecida, mas alguns estudos o cogitam em aproximadamente 10% dos pacientes, sendo representados por: bloqueio átrio-ventricular, bloqueio cardíaco completo e contração atrial prematura. O bloqueio cardíaco de primeiro grau é incomum em pacientes com LES, sendo mais característico da febre reumática aguda (SOUZA et al., 2005, p.137). A patogênese desta lesão parece ser vasculite da pequena artéria que nutre o nodo sinusal. Bharati et al estudaram as características do sistema de condução em uma menina de 12 anos falecida por bloqueio cardíaco total, nefrite lúpica e falência renal: os nodos sinoatrial e sinusal estavam totalmente banhados por células mononucleares e fibroblastos e havia degeneração e necrose em pequenas veias e capilares. O distúrbio, pois ,está associado a dano estrutural inflamatório do sistema de condução. No lupus neonatal, a relação de auto-anticorpos anti-Ro e anti-La está bem estabelecida na patogênese do bloqueio cardíaco congênito total (WALLACE; HAHN, 1997).

Hipertensão arterial sistêmica não é rara, relacionada ao uso de esteróides e à nefropatia. A hipertensão associada ao corticóide ocorre pela retenção de sódio e água, aumento da sensibilidade às catecolaminas endógenas e um incremento na produção de angiotensinogênio. Dentre as complicações que advêm da HAS citam-

se a ICC (para a qual é o principal fator de risco) e maior risco de falência renal a longo prazo. Hipertensão maligna com papiledema pode ocorrer. Algumas vezes, é necessário adicionar agentes citotóxicos ao tratamento, poupando corticóide. Quanto ao tratamento da HAS, procura-se evitar hidralazina, metildopa ou beta-bloqueadores associados à síndrome lúpus-like. Bloqueadores do canal de cálcio (como Nifedipina) são seguros e, IECA também, apesar de alguns pacientes desenvolverem hipercalemia pelo IECA (WALLACE; HAHN, 1997).

Quanto às causas cardíacas de dor torácica no paciente lúpico, citam-se além de todas as entidades acima faladas, as causas extracardíacas: pleurisia, derrame pleural, trombose de veia renal (no paciente com síndrome nefrótica, pode apresentar-se como dor pleurítica), tromboembolismo pulmonar (principalmente quando há anticorpos antifosfolípidos), dor musculoesquelética (fibromialgia, costrocondrite) e, pelo uso de antiinflamatórios esteroidais ou não, deve-se ainda pensar em doença péptica, que causa dor retroesternal (WALLACE; HAHN, 1997).

2.4.6 Manifestações Hematológicas

Há, em 50% dos pacientes, anemia por doença crônica, de características normocíticas e normocrônicas. Esta anemia, devida ao aumento de citocinas, acomete 65 a 70% das crianças lúpicas. O tratamento da atividade inflamatória restaura os níveis de hemoglobina. A contagem de reticulócitos apresenta-se baixa e as reservas de ferro adequadas (OLIVEIRA, 2003, p.141). A anemia pode refletir ,ainda, perda crônica de sangue pelo TGI (devido à doença ou uso de AINES).

Freqüentemente, segundo Wallace e Hahn, devido aos Acs contra membrana de hemáceas, ocorre anemia hemolítica com reticulocitose e/ou teste de Coombs positivo e os níveis de haptoglobina baixam. Este padrão de anemia hemolítica é critério diagnóstico de LES, mas é mais rara que a anemia de doença crônica.

A maioria das anemias responde a corticóides, à exceção daquelas determinadas por insuficiência renal, quando é necessário repor eritropoetina. Nos casos associados à plaquetopenia (Síndrome de Evans) pode ser necessária

imunossupressão. Ocasionalmente, pode haver hipoplasia medular, pancitopenia e síndrome hemofagocítica (PETTY; LAXER, 2005, p.358).

A leucopenia (<4.000) se dá por mecanismos imunes ou uso de medicação (principalmente ciclofosfamida, mielotóxica). Os granulócitos são mais afetados que os linfócitos. Em geral, leucocitose ou excesso de neutrófilos refletem infecção ou uso de esteróides. Em mais de 50% dos pacientes, temos leucopenia, mas contagens inferiores a 4 mil (em pelo menos 2 episódios) só ocorrem em 17% dos casos. Linfopenia (<1500 cels/mm³) é comum e, geralmente, devida a anticorpos linfocitotóxicos, correlacionando-se com a atividade do LES e, provavelmente, a um pior prognóstico (PETTY; LAXER, 2005, p.358).

A trombocitopenia (<150.000 plaq/mm³) tem sido observada em mais de 50% dos pacientes. Em 10% dos casos, há contagens inferiores a 50 mil. A PTI pode ser a primeira manifestação do LES (Braga et al., 2003). A maioria dos pacientes com anemia hemolítica e PTI (síndrome de Evans) possui LES. Petty, Laxer (2004, p.358) relatam que 3 a 16% dos pacientes com PTI podem desenvolver LES até dez anos mais tarde. Na PTI do LES há plaquetas sensibilizadas por Acs IgG que se ligam a receptores Fc de macrófagos esplênicos que as fagocitam. A esplenectomia pode ser o tratamento aventado para a plaquetopenia refratária do LES e na SAF primária, levando à remissão dos sintomas em 70 a 80% (NUNES et al., 1999, p.193). Contagens plaquetárias abaixo de vinte mil podem levar a petéquias, púrpuras, e, com menos de 10 mil, pode haver sangramento gengival (OLIVEIRA, 2003, p.141).

Púrpura trombocitopênica trombótica ocorre em raros casos, mas encerra prognóstico desfavorável: além dos agentes imunossupressores, plasmaferese diariamente e infusão de plasma fresco congelado são necessários (SAKARCAN; STALLWORTH, 2001).

Linfadenopatia ocorre em até 50% dos pacientes, sendo ainda mais comum na criança. Encontram-se linfonodos pequenos, móveis, indolores à palpação, isolados no pescoço, áreas axilares ou inguinais nos adultos. Algumas vezes, os gânglios podem estar tão aumentados que levam à hipótese inicial de linfoma, representado histologicamente por hiperplasia de células plasmáticas e vasculite.

Esplenomegalia ocorre em 10 a 20% dos adultos com doença ativa, principalmente em associação com linfadenopatia e costuma associar-se a

leucopenia. Em crianças, o aumento do baço é moderado e não doloroso à palpação. É um achado freqüente da doença ativa. Raramente se estende à crista ilíaca. A asplenia funcional (com corpúsculos de Howell-Jolly em sangue periférico) é uma complicação rara, potencialmente fatal. Estes doentes têm maior propensão a desenvolver infecções, principalmente por pneumococo e, devido à alta mortalidade por sepsis pneumocócica, a vacinação deve ser considerada. É importante assinalar que a ação imunológica da vacina é menor no paciente lúpico que na população geral, mas, apesar da disfunção esplênica, pode-se adquirir nível protetor de anticorpos (WALLACE; HAHN, 1997).

Já foram descritos anticorpos dirigidos contra numerosos fatores da coagulação em pacientes com LES, incluindo fatores VIII, IX, XI, XII, XIII. Estes anticorpos podem induzir sangramentos. Observam-se, ainda os anticorpos antifosfolípidos (aPL) em 25% dos adultos com LES e há estimativas de 65% na população pediátrica (LEE; SCHEVEN; SANDBORG, 2001, p.418). A importância dos aPL tem sido definida no diagnóstico das trombofilias. A prevalência de SAF secundária ao LES varia de acordo com as populações estudadas e deve ser suspeitada no paciente que apresente prolongamento no tempo de tromboplastina parcial com trombozes arteriais e venosas, trombocitopenia, VDRL falso positivo e abortos recorrentes do 2º trimestre (*ibid*). Pacientes com SAF em menos de 1% dos casos podem apresentar a Síndrome de Asherson - Síndrome Antifosfolípide Catastrófica, caracterizada por múltiplas complicações trombóticas na presença de aPL. Há apenas 6 casos de pacientes com LES e SAF catastrófica (BORBA; BONFÁ; ASHERSON, 2005, p.376) descritos.

2.4.7 Manifestações Renais

O comprometimento renal no LESJ é bastante freqüente, acometendo 60 a 90% dos pacientes. Wallace e Hahn cogitam que, se fossem realizadas biópsias renais em todos os pacientes, ao menos à microscopia eletrônica seria notada alguma alteração. Além do comprometimento glomerular tão cogitado na população pediátrica (70% dos LESJ), ainda há, menos comumente, doença tubular.

A nefropatia lúpica pode se apresentar clinicamente pouco expressiva (caracterizada por tênues alterações dos sedimentos urinários- EAS) ou, mais comumente, com diferentes graus de comprometimento da função renal, podendo o EAS apresentar-se telescopado e o paciente vir a apresentar clínica de insuficiência renal aguda ou, até, crônica. Os glomérulos são os principais alvos e, clinicamente, podem-se desenvolver quaisquer das síndromes glomerulares conhecidas, incluindo: hematúria e/ou proteinúria isoladas e síndromes nefrítica ou nefrótica ou superposição de ambas. O diagnóstico laboratorial da lesão glomerular é baseado no EAS (hematúria glomerular, com dismorfismo eritrocitário, cilindros hemáticos, gordurosos, leucocitários e céreos) e na proteinúria de 24 horas (definida por: maior que 0,5g/dia em crianças ou maior que 3,5g/dia em adultos ou ainda pela faixa nefrótica maior que 50 mg/kg/dia ou 40 mg/m²/dia). Os níveis aumentados de uréia e creatinina e a diminuição do clearance de creatinina alertam sobre o comprometimento da taxa de filtração glomerular. Pode ocorrer hipercalemia e diminuição da concentração urinária como resultado de injúria túbulo-intersticial por imunocomplexos (AZEVEDO, 2001, p.54).

Apesar da agressão imune, a função renal da criança se mantém por mais tempo que no adulto. Inclusive, quando há falência renal aguda, com o tratamento imunossupressor e terapia dialítica, esta função pode ser recuperada. A deteriorização aguda da função renal, por este motivo, é indicação absoluta de pulsoterapia de esteróide, no sentido de rapidamente controlar o processo inflamatório e diminuir a formação de imunocomplexos (PETTY; LAXER, 2005, p.362).

A hipertensão é o sintoma da nefrite que mais ameaça a vida da criança: se não for controlada, pode haver falência renal mais precocemente, além do comprometimento multissistêmico da HAS. Os IECA previnem a encefalopatia hipertensiva, AVE, oclusão coronária e melhoram a TFG (PETTY; LAXER, 2005, p.362).

Na gênese da nefrite lúpica estão os auto-Acs anti-DNA bc e, deposição de IC. Para a determinação do padrão histológico, é necessária a biópsia, que determinará um dos padrões propostos pela OMS/WHO (Organização Mundial de Saúde) e descritos a seguir. A classificação é baseada nos achados histológicos dos glomérulos à microscopia óptica (MO), imunofluorescência (IF) e microscopia

eletrônica (ME). Os padrões morfológicos variam de I (normalidade) a V. A classificação de 2003 da Nefrite Lúpica da *International Society of Nephrology* e da *Renal Pathology Society* (ISN/RPS) descreve em separado um sexto grupo onde a alteração proeminente é a esclerose glomerular (anexo 11.11). Um conceito que deve ser atentado é o de que classes histológicas distintas podem ser encontradas em um mesmo paciente, o que o caracteriza dentro de uma é a maior porcentagem de glomérulos acometidos dentro desta classe. E pode haver evolução de uma classe para a outra (AZEVEDO, 2001, p.55).

A nefrite CASSE I é representada por glomérulo normal à MO, sem evidência de deposição de imunocomplexos à IF ou ME. Esta é rara no LES, especialmente em crianças, talvez porque a indiquemos mais tardiamente em nosso meio ou a criança é referenciada ao reumato e nefropediatras quando já há alterações várias na função renal (*ibid*).

Na CLASSE II, nefrite mesangial, tem-se imunocomplexos vistos à ME, restritos ao mesângio. Divide-se em dois subtipos: CLASSE II A – com glomérulo normal à MO, mas já visualizados Ig G e C3 à IF; CLASSE II B - à MO apresenta expansão da matriz mesangial e/ou áreas de hiper celularidade, e à IF deposição de Ig G e complemento no mesângio. A glomerulonefrite mesangial pode ser a manifestação inicial da nefrite lúpica, refletindo a falha das células mesangiais na degradação e eliminação de depósitos imunes (*ibid*).

A CLASSE III – glomerulonefrite proliferativa focal (GNPF) – à MO revela hiper celularidade, proliferação endotelial e mesangial e infiltrado de polimorfonucleares com diminuição da luz capilar. São comuns cariorexis nuclear, necrose fibrinóide, crescentes celulares e inflamação intersticial. Estas alterações são observadas em alguns segmentos dos glomérulos, comprometendo menos de 50% deles. A IF evidencia IgG, às vezes IgM e Ig A, e C3 no mesângio, podendo também acometer a parede capilar nas áreas de proliferação. Na ME há depósitos densos mesangiais e subendoteliais (*ibid*).

A nefrite CLASSE IV – glomerulonefrite proliferativa difusa (GNPD) – à MO é observada obstrução da luz capilar, pela acentuada hiper celularidade mesangial, com numerosos polimorfonucleares e mononucleares dentro e fora dos vasos. Muitas células apresentam degeneração, necrose fibrinóide e crescentes celulares com maior freqüência que na classe III. Alguns segmentos das alças capilares

podem estar acentuadamente espessados, assumindo aspecto de alça de arame, que é a presença de grandes depósitos subendoteliais. Trombos hialinos (depósitos subendoteliais maciços que se projetam na luz dos vasos) são freqüentes. Lesões esclerosantes atróficas e fibrosantes nos glomérulos e túbulos são vistos. Corpos hematoxilínicos (patognomônicos do LES) são observados ocasionalmente nas áreas de necrose do mesângio ou na luz dos capilares (corresponde às massas basófilas da célula LE a nível tecidual); à IF constatam-se depósitos de múltiplas Igs, componentes do complemento, fibrinogênio e properdina; à ME evidenciam-se abundantes depósitos eletrodensos predominantemente subendoteliais e mesangiais. Muitas vezes, há depósitos epimembranosos. E estas alterações acometem mais de 50% dos glomérulos (*ibid*).

Uma variante da classe acima é a glomerulonefrite membranoproliferativa, que apresenta hiperplasia mesangial, determinando interposição de células mesangiais entre a membrana basal das alças capilares periféricas e as células endoteliais, e proeminente espessamento da parede capilar. A semelhança de achados entre as GNPF e GNPD sugere que estas duas classes sejam variantes de uma mesma lesão imunopatológica em diferentes estágios (*ibid*).

A CASSE V – nefropatia membranosa - é caracterizada por espessamento difuso e uniforme das alças capilares à MO. Na IF há deposição de Ig e complemento difusamente ao longo das paredes dos capilares glomerulares e na ME depósitos imunomesangiais, subepiteliais e/ou intramembranosos. As lesões desta classe são semelhantes às da nefropatia membranosa idiopática, exceto por expansão mesangial mais proeminente e depósitos mesangiais, além do consumo do complemento (*ibid*).

Esclerose glomerular (CLASSE VI) é o quadro final, resultante da cronificação de lesões graves, mas pode ocorrer como resposta primária à lesão glomerular. Neste caso, a lesão predominante é a glomeruloesclerose e fibrose. Clinicamente, é a insuficiência renal terminal (AZEVEDO, 2001, p.56).

A classificação da OMS restringe-se às lesões glomerulares. No entanto, lesões vasculares e túbulo-intersticiais também ocorrem. A nefrite intersticial geralmente é secundária às graves alterações glomerulares, mas pode ser primária pelo LES, levando a nefrite intersticial e acrescentando ao paciente vários defeitos tubulares específicos, assim como insuficiência renal. Lesões das arteríolas e

artérias interlobulares com depósitos imunes são encontradas nas camadas íntima e média destes vasos. Trombos de fibrina são observados particularmente em doentes com anticorpos antifosfolipídios no soro relacionados a microangiopatia (AZEVEDO,2001,p.57). Tem sido reconhecida a importância dos aPL como complicadores da nefrite lúpica devido à microangiopatia, mas já se fala em SAF renal como entidade isolada ou associada ao LES (GOO, et al., 2004; MANGER et al., 2002; MAVRAGANI; MOUTSOPOULUS, 2003)

As mais freqüentes nefropatias na criança com LES são as do tipo III e IV, principalmente esta última. Estas são as mais graves, necessitando de tratamento, podendo a GNPF evoluir para GNPD. São síndromes nefríticas caracterizadas por hematúria nefrítica (com cilindros hemáticos e dismorfismo eritrocitário e até cilindros céreos, quando houver lesão cicatricial), edema por retenção hídrica e diminuição da filtração glomerular, devido à glomerulite e HAS. Geralmente, há proteinúria não nefrótica associada desde o início do quadro nefrítico ou se inicia posteriormente, podendo alcançar níveis nefróticos. Quando há nefrite apenas, com história sugestiva de infecção estreptocócica, o diagnóstico de LES é subvalorizado, considerando-se mais a glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica (GNDA-PE) como principal hipótese diagnóstica. Esta última só é excluída quando aparecem sinais de doença sistêmica, ocorre proteinúria (na faixa nefrótica ou não) ou os níveis de complemento permanecem baixos por mais de 8 semanas. Tanto são importantes estes achados que se constituem em indicações de biópsia renal nos pacientes com suposta GNDA-PE que os apresentem (OLIVEIRA,2003,p195).

Na GNPF, é freqüente a ocorrência de hematúria microscópica e proteinúria, que pode ser moderada. Pode ocorrer síndrome nefrótica inicialmente, em alguns casos. Ocasionalmente, desenvolvem HAS e insuficiência renal. Mas, a evolução clínica e o EAS podem ser idênticos aos dos pacientes com classe IV, distinguindo-se apenas pela biópsia renal (BOGDONOVIC et al., 2003; OLIVEIRA, 2003). Na dificuldade em realização da biópsia renal trata-se agressivamente a classe III, da mesma forma que a IV. Nas exacerbações da doença, pode ser mantido este mesmo padrão histológico ou progredir para GNPD. A GNPD, classicamente, impõe alterações renais mais graves, os pacientes apresentam proteinúria que pode ser moderada ou nefrótica. O EAS apresenta cilindros de todos os tipos. Na ausência de terapêutica agressiva, há progressão para insuficiência renal (*ibid*).

Os pacientes que desenvolvem nefrite mínima ou mesangial (tipo II) podem apresentar algumas anormalidades urinárias. A TFG geralmente está normal e os níveis do complemento podem estar ligeiramente diminuídos, enquanto os anticorpos anti-ADN podem estar um pouco elevados. O prognóstico deste padrão histopatológico é geralmente favorável. Em 15% dos casos, ocorre nefrite proliferativa focal. O quadro clínico assemelha-se ao da doença mesangial (tipo IIB), porém é um pouco mais grave. O prognóstico ainda é favorável (AZEVEDO, 2001, p.60).

A nefrite membranosa, anteriormente rara em crianças, tem sido descrita mais frequentemente e, nos serviços que realizam a biópsia renal rotineiramente, varia de 2° a 4° padrão histológico mais comum. É a única caracterizada por síndrome nefrótica pura, geralmente. A síndrome nefrótica é a ocorrência inicial na maioria ou se desenvolve a curto prazo (HILARIO, 2003, p.S1). Hematúria microscópica, HAS e insuficiência renal podem ocorrer nas formas mais crônicas. As alterações sorológicas são variáveis. Muitas vezes, os títulos de anti-DNA nativo não estão elevados e o complemento pode até estar normal. A glomerulonefrite membranosa com proteinúria leve possui prognóstico satisfatório; entretanto, a síndrome nefrótica com edema persistente e níveis elevados de lipídios apresenta prognóstico sombrio. Esta nefropatia costuma ter um curso mais lento, razoavelmente benigno, desde que se controle a síndrome nefrótica. Entretanto, em alguns casos, a doença é mais grave, evoluindo logo para insuficiência renal. E, outros casos que tenham clínica mais benigna, podem sofrer transformação para formas mais graves de nefrite (AZEVEDO, 2001, p.60).

Alguns doentes podem progredir de uma doença mais leve para uma mais grave. Portanto, a classificação histológica de uma biópsia renal não indica, necessariamente, um diagnóstico definitivo. A biópsia mostra-se útil em pacientes com poucas manifestações clínicas renais para determinar o tipo histopatológico de nefrite, a presença de inflamação ativa (com possibilidade de reversão) versus fibrose e esclerose e distinguir a nefrite lúpica de outras formas de doença renal, principalmente se só houver manifestação renal (*ibid*).

Assim sendo, a informação obtida da classificação morfológica da biópsia renal é ampliada pela verificação das características histológicas específicas indicadoras de lesão ativa e crônica. São consideradas lesões ativas à biópsia:

proliferação celular glomerular, exsudato de leucócitos, necrose fibrinóide/cariorexis, crescentes celulares, trombos hialinos e inflamação intersticial. As lesões crônicas são: esclerose glomerular, crescentes fibrosas, atrofia tubular e fibrose intersticial. As lesões são graduadas numa escala de zero a três, na qual: (0) é ausência de alterações, (1) é leve alteração, com menos de 25% dos glomérulos acometidos, (2) é moderada com 25 a 50% dos glomérulos acometidos e (3) é alteração grave com mais de 50% dos glomérulos acometidos (*ibid*).

Considerando-se as lesões agudas, a definição do índice de atividade dependerá da gravidade dos achados, que encerram um maior ou menor índice de atividade (IA). Necrose fibrinóide/cariorexis e crescentes celulares são lesões graves e o resultado de seus pontos é multiplicado por 2, o que faz o IA variar de zero a 24 pontos. Já o somatório dos pontos das lesões crônicas determina o índice de cronicidade (ICr) que varia de zero a 12 pontos(*ibid*). .

O importante de mensurar o índice de cronicidade é que lesões antigas com fibrose não mais respondem ao tratamento. Logo, alto ICr encerra prognóstico desfavorável, tal como alto IA com formação de crescentes. Diferentemente, IA leve a moderado indica uma lesão mais suscetível ao tratamento, com potencial de reversibilidade maior, logo melhor prognóstico. Alguns autores questionam a utilidade destes índices, alegando serem muito subjetivos, havendo falha na concordância de seus resultados, quando analisados por diferentes patologistas. Entretanto, a verificação de lesões ativas e crônicas nos auxilia quanto à necessidade ou não de um tratamento mais agressivo (*ibid*).

A avaliação clínica do comprometimento renal é essencial em toda criança com LES, pois a lesão renal é grave e muito freqüente, podendo ser a primeira manifestação do LES ou desenvolver-se ao longo da evolução da doença.

O exame do sedimento urinário (EAS) deverá ser realizado no diagnóstico clínico de LES e, mesmo que sem alterações, deverá ser repetido periodicamente a fim de detectar doença renal inicial. A presença de leucocitúria sem infecção ou hematúria microscópica, com pelo menos traços de albumina, já sugere nefrite ativa. Progredindo o processo, o número de hemácias e leucócitos aumenta, assim como a quantidade de proteína. Com a doença mais avançada, podem-se observar cilindros de todos os tipos e um sedimento telescópado. Proteinúria é o achado mais comum, variando de graus mínimos a maciços (*ibid*). .

A verificação da proteinúria de 24 horas deve ser efetuada e, como leucocitúria sem infecção é comum nestes doentes, tem de ser realizada uma urinocultura para excluir infecção urinária. Também são importantes: verificação da função renal (creatinina plasmática e clearance na urina de 24 horas), determinação dos níveis de ac anti-DNAbc (que, em geral, estão aumentados nos pacientes com comprometimento renal em atividade) e do complemento plasmático, que freqüentemente tem, na nefrite lúpica em atividade, diminuição das frações C3 e C4. É interessante lembrar aqui que a azotemia (de grau leve) pode resultar do uso de AINE (PLIVEIRA, 2003, p.196).

A biópsia renal constitui um assunto de muita controvérsia na literatura de nefrite lúpica. Algumas referências indicam-na para todos os pacientes com LES a fim de detectar os raros casos que apresentam lesão renal sem evidências clínicas ou laboratoriais. Outras, a maioria, recomendam sua realização em todos os pacientes que preenchem os critérios renais, principalmente quando pouco sintomáticos clínica e laboratorialmente (AZEVEDO, 2001, p.61). Petty e Laxer (2005,p.365) recomendam o procedimento nos seguintes casos: síndrome nefrótica na qual esteja difícil diferenciar GNPD de GN membranosa, para mudar a estratégia terapêutica dos pacientes nos quais, apesar do tratamento, continue deteriorando a função renal e nos pacientes com HAS refratária, ou como requisito em protocolos de estudos clínicos e terapêuticos.

De uma forma geral, a biópsia renal fornece com segurança a extensão da lesão e sua gravidade, o que, muitas vezes, não é possível por dados clínicos ou laboratoriais. A avaliação das lesões ativas e crônicas ajuda na elaboração do melhor esquema terapêutico.

A nefrite intersticial é, geralmente, secundária às graves alterações glomerulares. Entretanto, raramente, pode ocorrer, na ausência das anormalidades glomerulares, sendo causa predominante ou exclusiva de insuficiência renal. Acidose tubular renal é descrita em alguns doentes. Lesões nas arteríolas e artérias interlobulares com depósitos imunes são encontradas nas camadas íntima e média destes vasos.

Pacientes do sexo masculino, crianças, com maiores níveis pressóricos e de cor negra, com anemia hemolítica grave, plaquetopenia e hipoalbuminemia têm sido aventados como em risco para IRCt e óbito por vários estudos (MANGER et al.,

2002, p.340). A HAS refratária contribui com a diminuição da TFG, tal como a anemia e a plaquetopenia devida à SAF. O grau de proteinúria é descrito em alguns trabalhos (BOGDONOVIC et al., 2004, p.42) como relacionado a mau prognóstico.

2.4.8 Manifestações Gastrointestinais

Pode haver comprometimento do trato gastrointestinal em 50% dos pacientes. Os sintomas podem ser parte da doença de base (LES) ou representam alguma intercorrência da terapia instituída. Nas crianças, 31% dos casos apresentam-se por dor abdominal intermitente (WALLACE:HAHN,1997).

O envolvimento subclínico do TGI também é comum. Por exemplo, um grupo do Children's Hospital de Los Angeles verificou inflamação crônica da mucosa gastrointestinal em 96% das crianças biopsiadas com LES. Quanto mais jovens os pacientes, mais suscetíveis a alterações do TGI (*ibid*).

Até 25% dos pacientes apresentam queixas esofágicas, incluindo dificuldade na deglutição, especialmente os que apresentam fenômeno de Raynaud. Apesar de 5% dos pacientes com LES apresentarem disfagia, 25% dos pacientes lúpicos apresentam algum grau de alteração na peristalse esofagiana (em comparação com 67% dos pacientes com esclerodermia). Na presença de anormalidades à cintilografia esofagiana, deve-se considerar a possibilidade de síndrome de esclerodermia-superposição ou DMTC, principalmente se há altos títulos de anti-RNP. A disfunção motora esofágica no LES pode resultar em dor torácica e ser resultante de inflamação e vasculite das artérias que irrigam o plexo de Auerbach. O tratamento para tal circunstância é o mesmo do "Esôfago de Raynaud", ou seja, pequenas e freqüentes refeições, antiácidos, antagonistas H₂ ou parassimpaticomiméticos. A disfagia também pode resultar de hérnia de hiato e de refluxo gástrico (*ibid*).

É comum haver dispepsia, sobretudo em caso de estresse e uso de AINE e esteróides. A incidência de doença ulcerosa péptica é desconhecida e, quando ocorre, é conseqüente do uso de AINES. Entretanto, já foi relatado um caso na literatura de LES associado a Zollinger-Ellison (WALLACE; HAHN, 1997).

Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia são comumente causados por medicamentos como salicilatos, AINES, anti-maláricos, corticóides e citotóxicos. Quando ocasionadas pelo LES, estas manifestações são freqüentes e inexplicadas por outros fatores (OLIVEIRA, 2003).

Anorexia ocorre em 49 a 82% dos pacientes, especialmente se não tratados do LES. Náuseas têm sido relatadas em 8% dos casos excluindo todas as outras causas. Vômitos (7% dos casos) podem ser proeminentes e diarreia acomete de 4 a 22% dos pacientes. Recentemente, tem sido descrita constipação intestinal no LES. A doença de Hirschprung foi verificada em duas crianças que nasceram com lupus neonatal. A dor abdominal, a náusea e os vômitos são mais comuns em crianças que em adultos com lupus (WALLACE; HAHN, 1997).

Tem sido encontrada dor abdominal em 8 a 37% dos pacientes. Na ausência de úlcera péptica e efeitos adversos de medicações, determina-se, raramente, a etiologia. A dor pode ser totalmente inespecífica, inclusive um pequeno incômodo abdominal pode ser a manifestação inicial do LES. Por outro lado, deve-se considerar sempre a possibilidade de vasculite mesentérica, caracterizada por dor intermitente na porção inferior do abdome, que acaba evoluindo para abdome agudo (CHRISTMAN et al., 2003). O diagnóstico costuma ser confirmado pela angiografia ou laparotomia. Deve-se considerar também a possibilidade de pancreatite (8% dos pacientes) quando o paciente apresenta dor abdominal superior, náuseas e vômitos. A pancreatite pode refletir a vasculite pela doença e/ou o uso de esteróides. Assim, a dor abdominal pode variar de um incômodo (o que é trivial, autolimitado) e, até, ser a primeira manifestação de um desastroso abdome agudo cirúrgico. O difícil é distinguir entre estes dois extremos. Há, ainda, os pacientes com alterações psiquiátricas do LES, que podem mascarar os reais sintomas de uma isquemia intestinal, por exemplo (WALLACE; HAHN, 1997).

Assim, Wallace e Hahn (1997) advertem que o paciente com dor abdominal merece uma avaliação mínima: hemograma completo, amilase, lipase, rotina de abdome agudo, até mesmo avaliação radiológica. Caso haja pneumoperitônio, peritonite com hiperamilasemia e acidose, é necessária laparoscopia diagnóstica. Antibióticos de amplo espectro devem ser iniciados associados a uma dose de esteróides antes da cirurgia (dose de estresse).

A ascite está presente em 8 a 11% dos pacientes com LES. Pode ser um transudato indolor, causado por cirrose, nefrose e ICC. As causas exsudativas podem ser dolorosas e incluem inflamação da serosa (WALLACE; HAHN, 1997). Ela pode ser a manifestação inicial do lupus, principalmente quando causada por síndrome nefrótica. E, peritonite bacteriana espontânea pode ser conseqüente a ela. Em um estudo atual sobre ascites no LES, Schousboe et al classificaram as causas de ascite em agudas ou crônicas. As primeiras incluem: peritonite lúpica, infarto, perfuração visceral, pancreatite, vasculite mesentérica, peritonite hemorrágica ou bacteriana. Ascites crônicas podem ser causadas por peritonite lúpica, nefrose, ICC, síndrome de Budd-Chiari, enteropatia perdedora de proteínas, cirrose, tuberculose e doença maligna oculta. O líquido ascítico pode ser classificado em inflamatório (exsudato) ou não (transudato). O primeiro é geralmente doloroso, mas não obrigatoriamente. Anticorpos antinucleares, anti-DNA e diminuição do complemento podem ser detectados no líquido ascítico retirado por paracentese. Ascite causada por peritonite lúpica responde a corticóides. Outras causas com fibrose podem necessitar de terapia adicional com azatioprina ou ciclofosfamida. Há ainda ascite fetal, vista em RN de mulheres com anticorpos anti-Ro, conseqüente a ICC e vários outros mecanismos presentes nestas crianças (*ibid*).

A pancreatite pode ser manifestação inicial do LES e pode ocorrer na infância. É uma séria complicação do lupus, apesar de rara, associada a vasculite pancreática, atividade do LES em outros sistemas e, raramente, ocasiona necrose de gordura subcutânea. Pode haver formação de pseudocistos pancreáticos que ao dissecarem para cavidade abdominal geram abdome agudo cirúrgico. O evento patogênico pode ocorrer também por trombose de artérias pancreáticas, principalmente quando há aumento de anticorpos antifosfolipídios (*ibid*). Mas, a pancreatite pode ser causada por corticóides, azatioprina e diuréticos tiazídicos usados no tratamento do lupus. E, também em última instância, condições que acometem a população geral também podem acometer o paciente lúpico, tais como, hipovolemia, isquemia, colecistite e infecções virais. E, em adultos, listam-se ainda alcoolismo e carcinomas. Em um estudo realizado por Dubois, 35% das crianças analisadas apresentavam aumento do tripsinogênio catiônico, indicando disfunção pancreática subclínica. É interessante ressaltar que pode haver pequenos

aumentos da amilase em pacientes lúpicos, independente de pancreatite associada. Níveis altos de amilase e presença de lipase sugerem pancreatite e indicam urgência de tratamento. Esteróides são a escolha, e deve-se retirar medicamentos que possam tê-la deflagrado, instituir hidratação venosa, dieta zero, analgesia e antibióticos, se necessário (WALLACE; HAHN, 1997).

É raro haver hepatomegalia no adulto com LES, diferente da criança. Em 10 a 32% dos casos, pode haver aumento discreto de 2 a 3 cm, abaixo do RCD. Este pode ser visto em até 50% das necrópsias. Eventualmente, pode ser volumosa alcançando a crista ilíaca. Um fígado sensível é incomum, a não ser que haja hepatite viral associada ou peritonite. Entretanto, as anormalidades bioquímicas do fígado (desidrogenase láctica [LDH], glutamato-piruvato transferase sérica [TGP] são comuns, sobretudo em pacientes com doença ativa ou que estão tomando AINE ou MTX). Por outro lado, hepatomegalia pode estar presente com função hepática normal. E o fígado pode estar aumentado, mas histologicamente inalterado. Entretanto, alterações patológicas no fígado variam desde ICC até hepatite crônica ativa (WALLACE; HAHN, 1997). Icterícia ocorre em 1 a 4% dos pacientes, resultante, principalmente, de anemia hemolítica e hepatite viral. Causas menos comuns incluem: cirrose, obstrução de vias biliares e massa pancreática. Em algum momento da vida, 30 a 60% dos pacientes com LES apresentará anormalidades no hepatograma. A persistência das anormalidades laboratoriais pode sugerir cirrose, hepatite crônica ativa ou persistente, hepatite granulomatosa, colestase, infecção (p.ex., hepatite) ou toxicidade farmacológica, podendo justificar a realização de biópsia hepática (KAKEASI et al., 1999, p.354).

Em um estudo, foi verificada elevação de enzimas associada à doença ativa e auto-anticorpos contra membrana de hepatócitos. Runyon et al, 1997, observaram alterações enzimáticas em 124 de 206 adultos com LES, identificando doença hepática em 43 deles. Biópsias instituídas em 33 destes demonstraram: 12 apresentavam esteatose, 4 cirrose, 3 hepatite crônica ativa, 3 hepatite granulomatosa crônica, 3 necrose centrolobular, 2 hepatite crônica persistente, 2 microabscessos e, 3 morreram de falência hepática. Nenhum deles era positivo para antígeno de superfície de hepatite B (AZEVEDO, 2001, p.70). Um terço dos pacientes com LES do Johns Hopkins Hospital tinham, em um estudo publicado, grande aumento das enzimas hepáticas, tendo obtido decréscimo com o uso de

corticóides. É importante ressaltar, por outro lado, que pode haver doença hepática severa com alterações mínimas do hepatograma. Ropes avaliou 58 necrópsias de pacientes lúpicos, cujas provas de função hepática eram normais, porém 50% tinham hepatomegalia, 47% congestão portal, 44% grande esteatose hepática e havia um caso de arterite e outro de hemossiderose. Vários casos já foram relatados na literatura de regeneração nodular e hiperplasia no LES. Os corticóides, cabe aqui lembrar, estão usualmente associados a esteatose hepática no contexto da síndrome plurimetabólica. Resumidamente, os pacientes com LES podem ter provas de função hepática alteradas e isto raramente significa hepatite crônica ativa (AZEVEDO, 2001, p.72).

Hepatite auto-imune tipo I é definida, histológica e sorologicamente, como uma forma de hepatite crônica ativa: apresentando pequenas necroses periportais, infiltrado denso linfóide e presença de ANA, anticorpos contra musculatura lisa (anti-smooth muscle antibodies) e níveis elevados de gamaglobulinas. Chama-se lupóide, pois em 1955 encontrou-se o fenômeno das células LE em pacientes com “aparente hepatite viral”. Acreditava-se que fosse manifestação do LES, exclusivamente. Mas, hepatite crônica ativa é associada ao HLA-B8, DR3 e DR4 e tem várias causas, incluindo: hepatite viral (B e C) e droga-induzida, doença de Wilson, alcoolismo, cirrose biliar primária e deficiência de alfa-1-antitripsina. Apenas 10% dos casos de “hepatite lupóide” preenchem os critérios do ACR para o diagnóstico de LES. A hepatite auto-imune acomete preferencialmente a mulher jovem ou de meia idade. Tem início insidioso, com fadiga, anorexia, febre baixa, sem alterações ao exame físico, no início. Depois, aparecem icterícia, cirrose e falência do órgão. As anormalidades laboratoriais incluem: níveis aumentados de gamaglobulina, bilirrubina, TGO, TGP, FA, gama-GT, diminuição de albumina e prolongamento do tempo de protrombina (AZEVEDO, 2001, p.72).

Quanto ao espectro de auto-anticorpos, 10% dos ANA são positivos em pacientes com hepatite crônica ativa não auto-imune e até em 20% dos casos pode haver positividade para o anti-DNA uc. Na hepatite auto-imune (do LES ou não), até 5% dos pacientes apresentam positividade para anticorpos anti-Sm, RNP, Ro/SSA, La/SSB e anticardiolipina. Parece, sim, haver relação entre anticorpos anti-ribossomal P e desenvolvimento de doença hepática. E 5% dos pacientes com hepatite auto-imune têm anticorpos falso positivos para hepatite C. Atualmente,

cogita-se a presença, na hepatite pelo LES, de anticorpos antimitocondriais levando a reação cruzada com anticorpos anticardiolipina e leitura falso-positiva deste último. Quanto aos acs anti-músculo liso, foi sugerido que seriam anti-vias biliares, mas isto não foi confirmado. E vários estudos constataram a presença de nefrite sobreposta à hepatite auto-imune no LES. Resumidamente, para diagnosticar hepatite pelo lupus, precisa-se dos critérios da doença, sorologias para hepatites virais negativas, anticorpos antimitocondriais e anti-músculo liso positivos. Caso contrário, mesmo com ANA positivos e outros auto-acs vistos no LES positivos, diagnostica-se, apenas, uma “hepatite crônica ativa” de qualquer etiologia (AZEVEDO, 2001, p.73).

Quanto às lesões vasculares hepáticas, listam-se aqui vasculite hepática (bastante incomum, com poucos casos associados à rotura de aneurismas) e infarto hepático (relacionado à gravidez em lúpicas). Hipertensão portal e alterações veno-oclusivas decorrem de complicações da síndrome de anticorpo antifosfolípideo, sendo as mais relatadas: (1) síndrome de Budd-Chiari (trombose de veias hepáticas com aumento do fígado, extenso comprometimento de vasos colaterais, ascite intratável e hipertensão porta intensa); (2) doença veno-oclusiva hepática; (3) hiperplasia nodular, (4) infarto hepático; (5) aumento transitório de enzimas hepáticas resultante de múltiplos trombos de fibrina (*ibid*).

Há, ainda, doença hepática neonatal. Lee et al descreveram doença hepática em 4 de 35 casos de lupus neonatal. Rara e transitória, porém freqüentemente severa, colestase era o principal achado e não havia auto-anticorpos específicos contra o fígado. No acompanhamento destes casos, verificou-se fibrose hepática, juntamente com transformação em células gigantes, obstrução ductal e colestase.

A doença biliar não é mais comum no paciente com LES que na população geral. Vasculite de artéria do ducto cístico é vista nas poliarterites (PAM e PAN). Mas somente três casos foram relatados até hoje em concomitância com LES. Cirrose biliar é descrita em mulheres com síndrome CREST e anticorpos antimitocondriais. Na literatura, apenas 3 casos foram descritos em associação com LES (AZEVEDO, 2001, p.73).

A vasculite mesentérica, com ou sem infarto, é uma das mais sérias complicações do LES. Usualmente, acompanha a piora sistêmica da doença. O tratamento requer altas doses de esteróides e a intervenção cirúrgica é necessária

quando há infarto (com ou sem hemorragia) ou perfuração intestinal. A maior frequência de infartos está relacionada à titulação dos anticorpos antifosfolípidios. Vasculite mesentérica e outras entidades (divertículos colônicos, ruptura de aneurismas e trombocitopenia) induzem perfuração intestinal e, conseqüentemente, levam a um hemoperitônio secundário. A distribuição da vasculite é semelhante à da poliarterite nodosa: envolvimento de submucosa do cólon e intestino delgado, levando a edema de parede, ulceração, necrose e infarto. Foram relatados, ainda, dois casos de arterite do apêndice. *Pneumatosis cystoides intestinalis* pode coexistir com vasculite e causar perfuração (AZEVEDO,2001,p.73).

Enterite lúpica pode produzir gastrite, ulceração mucosa, edema de parede intestinal, ileíte hemorrágica, invaginação intestinal, perfuração e infarto. Ileíte regional por concomitância entre Crohn e LES é raríssima. Pode haver colite ulcerativa associada ao LES, manifestando-se por diarreia persistente. Na experiência da clínica Mayo, relatou-se a associação em 4% dos pacientes lúpicos, que manifestaram clinicamente o LES após a implementação de sulfassalazina. Colite da Colagenose é uma desordem distinta caracterizada por um infiltrado linfocítico colônico na superfície do epitélio. Esta recente descrição causa uma diarreia osmótica responsiva a esteróides e sulfassalazina (AZEVEDO, 2001, p.73).

Enteropatia perdedora de proteínas e má-absorção são caracterizadas por atrofia mucosa, infiltrado inflamatório e edema submucoso, sem vasculite. Mais comum em crianças do que adultos com LES, leva a diarreia severa e hipoalbuminemia sem proteinúria, mas responde a corticóides. A razão específica da perda de proteínas é desconhecida, mas há várias teorias que a tentam explicar: dano vascular, crescimento bacteriano excessivo, anormalidades na excreção da bile e má-absorção de gorduras, trombozes e venulite mesentérica. Estudos recentes atribuem esta entidade a uma alteração da permeabilidade vascular e há associação com um aumento do anti-RNP e com síndrome de Sjögren (AZEVEDO, 2001, p.73).

2.4.9 Manifestações Neuropsiquiátricas

Estes sintomas são observados em praticamente todos os pacientes. Nas crianças, o comprometimento do SNC representa aspecto importante na morbimortalidade, sendo sua incidência bastante variável (13 a 49%). Alguns estudos mostram que manifestações neurológicas são mais comuns numa fase tardia da doença. As manifestações mais freqüentes são cefaléia, convulsões, neuropatias, psicose e coréia (AZEVEDO, 2001, p.73).

Adultos e adolescentes podem manifestar ansiedade e/ou depressão, quase sempre em resposta à doença (AYACHE; COSTA, 2005, p.313) ou ao tratamento ou à ameaça da perda da saúde, da família e do emprego, desfiguração, dependência e morte. Os sintomas podem incluir queixas psicossomáticas, como: insônia, anorexia, constipação, mialgia, artralgia, fadiga, palpitações, diarreia, crises de vertigem, hiperventilação, perda da memória, labilidade emocional, confusão, diminuição da concentração, cefaléias e defeitos cognitivos. Pode-se verificar o desenvolvimento de psicose franca com comportamento compulsivo obsessivo, fobias e até mesmo suicídio (ZIMMERMANN, 2003, p.50). Esses sintomas também podem preceder em vários anos o diagnóstico de LES, produzindo frustração, em termos de diagnóstico correto, tanto no paciente quanto no médico. O déficit cognitivo também pode gerar transtornos psiquiátricos (APPENZELLER; FUJISAWA; COSTALLAT, 1999, p.72) sendo úteis os testes de função cognitiva e os testes psicossociais (p.ex. o Minnesota Multiphasic Personality Inventory [MMPI]). Outros exames, como RMN, EEG com potenciais evocados, tomografia de emissão de pósitrons, SPECT e determinação dos anticorpos anticerebrais e antiproteína P ribossomal, também podem ser úteis nos diagnósticos diferenciais (JUNIOR et al., 2003, p.10; ZANARDI et al., 2003, p.5). A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é extremamente útil para excluir infecções e, avaliar eventos desmielinizantes associados ou não à doença (APPENZELLER; COSTALLAT, 2003).

Há vinte anos, achava-se que as manifestações neuropsiquiátricas do lupus fossem ocasionadas por uma vasculite no SNC, entretanto não foi marcante a presença de “cerebrite lúpica” nas necrópsias. A teoria sustentada hoje é a de anticorpos reativos contra neurônios, cuja presença já foi documentada (WALLACE; HAHN, 1997).

Explicariam os quadros neuropsiquiátricos a presença de anticorpos anti-membrana neural (que reagem contra células neurais intactas), anticorpos contra antígenos intraneuronais (Acs anti-citoplasma neuronal) e Acs antiproteína P ribossomal (acs contra região terminal da proteína P ribossomal). Recentemente, após a detecção de anticorpos anti-neurofilamentos, tem-se procurado estipular seu mecanismo de ação nas manifestações neurológicas e psiquiátricas do LES. Setenta e cinco por cento dos pacientes apresenta anticorpos anti-neurônio. Os anticorpos anti-citoplasma neuronal e antiproteína P ribossômica são vistos mais freqüentemente em lúpicos com envolvimento difuso cerebral, e não naqueles com alterações focais. Os acs antiproteína P ribossomal são encontrados em 45 a 90% dos pacientes, estando maior a titulação quando em fase ativa da psicose e depressão pelo LES (OLIVEIRA, 2003, p.143). Lesões focais estão mais associadas a Acs antifosfolídeos, apresentando-se como: AVE, convulsões e também trombozes arteriais e venosas intracranianas, coréia e mielite transversa aguda (OLIVEIRA, 2003, p.144).

Sustenta-se que a psicose ocorra em cerca de 24% dos pacientes pelo LES. Mas, deve-se considerar, dentre as etiologias de “quadros psicóticos”, o *Delirium*, que tem causa orgânica, podendo ser provocado por insuficiência renal (encefalopatia urêmica) e anormalidades metabólicas ou infecção. Hipertensão deve ser lembrada, já que pode gerar múltiplos infartos cerebrais. Há, ainda, de se excluir os fármacos (tranqüilizantes, antidepressivos, narcóticos, beta-bloqueadores, AINE, cimetidina, antimalários, álcool, cafeína, benzoazepínico e outros) que podem gerar *Deliria*. Os esteróides podem provocar uma psicose ou ajudar a eliminá-la, sugerindo que tenha etiologia orgânica. A síndrome orgânico-cerebral, geralmente, manifesta-se por variados graus de deteriorização da memória, apatia, desorientação. Deteriorização intelectual lenta e progressiva pode ocorrer e resultar em demência. A diminuição do rendimento escolar pode ser o primeiro sinal do LES, melhorando com a instituição do tratamento. Não há um substrato histopatológico para a psicose lúpica. Clinicamente, ela pode se manifestar por agitação psicomotora, quadros maníacos a depressão maior. Deve-se considerar o LES como diagnóstico diferencial nas síndromes catatônicas (AZEVEDO, 2001, p.80).

As cefaléias, que constituem uma queixa freqüente, são geralmente devidas a estresse e tensão, principalmente em adolescentes e adultos, mas difícil o diagnóstico diferencial dentre os tantas causas de cefaléia. Foi observada a ocorrência de enxaqueca em 10 a 37% dos pacientes, mesmo crianças, não melhorando com a administração de analgésicos comuns, mas somente com corticoterapia, é esta a característica da cefaléia do lupus. Quando persistente, e principalmente acompanhada de distúrbio de comportamento, pode ser pródrômo de doença neuropsiquiátrica grave. Outras causas de cefaléia incluem sinusite, doença dentária ou ocular e neoplasias malignas (PETTY, LAXER, 2005, p.360).

Convulsões ocorrem em 15 a 20% dos pacientes, incluindo *grand mal*, crises do lobo temporal, focais e jacksoniana. As convulsões podem refletir uma antiga lesão focal ou algum episódio inflamatório agudo, ou podem ser por desequilíbrio metabólico, uremia, hipertensão, infecção, tumores, traumatismo craniano ou vasculopatia. Quando associadas a outros aspectos de exacerbação do lupus, deve-se suspeitar de neurolupus, aumento de provas de atividade inflamatória. É menos comum haver vasculite do SNC (AZEVEDO, 2001, p.81; PETTY, LAXER, 2005, p.360).

Convulsões podem ser transitórias ou recorrentes. As do tipo grande mal podem aparecer durante o curso do lupus ou precedê-lo como manifestação isolada. Wallace; Hahn (1997) relatam convulsões precedendo a doença lúpica em um a vinte anos. Durante este período, excluídas as demais causas, a criança é tratada como tendo epilepsia, de acordo com os traçados eletroencefalográficos. A convulsão também pode ser sinal de síndrome lúpica induzida por droga. Neste caso, há aumento dos títulos de Acs anti-histona e, ao retirar o medicamento, há melhora clínica (AZEVEDO, 2001, p.81; PETTY, LAXER, 2005, p.360).

Neuropatias cranianas ou periféricas ocorrem em 10 a 15% dos pacientes. Em geral, ocorrem concomitantemente com alguma outra exacerbação do lupus. As cranianas podem afetar os músculos oculares, causar neuralgia do trigêmeo, fraqueza facial e vertigem. O LES pode causar neuropatia óptica isquêmica anterior. Paralisias de III e VI pares cranianos podem ocorrer de maneira isolada e temporariamente (AZEVEDO, 2001, p.81; PETTY, LAXER, 2005, p.360).

Em geral, a neuropatia periférica é assimétrica e afeta mais de um nervo (mononeurite múltipla). Geralmente, as neuropatias aparecem na doença com maior

tempo de evolução, sendo raramente, manifestações iniciais do LES. Podem, ainda, apresentar-se simetricamente, com progressiva paralisia motora, até simulando Guillian-Barré. Atualmente, tem sido encontrada clínica indistinguível da polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, com ENM compatível com polineuropatia axonal difusa (AZEVEDO, 2001, p.83). As polineuropatias vasculíticas do LES e PAN desenvolvem-se tão rapidamente quanto Guillian-Barré, sendo feito o diagnóstico diferencial por testes eletrofisiológicos e, idealmente, pela biópsia do nervo acometido. Em alguns pacientes, a síndrome assume distribuição assimétrica. Há relatos de SAF secundária ao LES associada a neuropatias periféricas graves associadas a vasculites, trombozes ou ambas (XAVIER et al., 1997, p.171).

Ocorrem acidentes vasculares encefálicos em até 15% dos pacientes com LES, secundariamente a hemorragia ou trombose, APL, hipertensão e trombocitopenia. Múltiplos infartos cerebrais por anticorpos antifosfolípidios podem levar à demência (LEE; SCHEVEN; SANDBORG, 2001, p.417).

Os distúrbios do movimento (p.ex.ataxia, coreoatetose, hemibalismo) e a mielite transversa são menos comuns. Raramente, há mielopatia vacuolar semelhante à da AIDS. O LES pode simular esclerose múltipla, aventada no diagnóstico diferencial principalmente quando há neurite óptica como primeira manifestação. É interessante citar que, em 5 a 10% dos pacientes com esclerose múltipla, há um aumento nos títulos de anti-DNA bc, bem como de todos os outros auto-anticorpos. Pode haver, então, uma associação de outras doenças auto-imunes com a esclerose múltipla (WALLACE; HAHN,1997). Deve ser mencionada, ainda, a mielite isolada recorrente que acomete o paciente que tem LES, DMTC e síndrome de anticorpo antifosfolípido (OLIVEIRA; GAVIOLI; TOURINHO, 1998; p.26).

A coréia não é uma manifestação comum do LES. Somente 70 casos foram descritos por Wallace; Hahn (1997), a maioria em crianças. Em onze casos, foi manifestação solitária clínica e, após 3 anos, surgiram outras manifestações do LES. Quando ocorre isoladamente, pode levar ao diagnóstico errôneo de febre reumática. Não se tem conseguido provar a existência sólida de vasculite nos gânglios da base, mas parece haver depósitos de imunocomplexos. Esta manifestação responde a haloperidol e corticóides. Alguns pacientes com Acs

antifosfolipídeos e coréia, sem qualquer outro sinal de LES, respondem ao tratamento apenas com anticoagulantes, já que ela pode ser manifestação isolada de SAF (PETTY; LAXER, 2005, p.353).

Mielite transversa ocorre de 0,4% a 1,7%, sendo rara, mas grave e é mais comum no adolescente com LES do que no adulto. Geralmente ocorre nos 2 primeiros anos de doença e se manifesta por diminuição da força, parestesia dos membros inferiores, retenção urinária e incontinência fecal (OLIVEIRA et al.1998, p.28). Paraplegia ocorre na maioria dos pacientes, apesar de alguns terem apenas paraparesia. A diminuição da glicorraquia é a manifestação inicial marcante da mielopatia. Em autópsias tem-se visto vasculite isquêmica cordonal posterior. O tratamento imediato com prednisona é justificável, mesmo sem o diagnóstico definitivo, já que, tardiamente, o efeito do tratamento possa ser muito pouco. Atualmente, tem-se instituído plasmaferese e ciclofosfamida nestes pacientes (WALLACE; HAHN,1997).

O líquido no LES pode se mostrar inteiramente normal ou com pleiocitose linfocítica. Geralmente, a proteinorraquia apresenta pequeno aumento, mas pode estar grandemente aumentada quando houver neuropatia periférica ou mielopatia, raras no LES. Deve sempre ser solicitado para excluir infecções e hemorragia. A celularidade e proteinorraquia estão aumentados em metade dos pacientes com LESJ e manifestações neurológicas (OLIVERA, 2003, p.144). A meningite, que não é rara, pode ser causada por microorganismos ou medicamentos, sendo a microscopia, gram e cultura do LCR fundamentais neste diagnóstico diferencial, já que infecções em SNC encerram péssimo prognóstico no LESJ (COSTALLAT et al., 1997, p.134).

Episódios de aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral) podem ocorrer como manifestação de vasculite meníngea pelo LES ou como consequência do tratamento por esteróides, azatioprina ou, ainda, por trombose venosa cerebral. O aumento da pressão intracraniana responde à terapêutica com prednisona. Raramente, pode haver estenose aquedutal, necessitando da implantação de um shunt para diminuir a pressão (OLIVERA, 2003, p.144).

Certos medicamentos podem causar outros problemas: meningite asséptica causada por azatioprina, ibuprofeno e outros AINES e, raramente, cefaléias,

alucinações, confusão mental, psicose, crises convulsivas e neuromiopia com uso de antimaláricos (WALLACE; HAHN,1997).

Neuroimagem pode ajudar no diagnóstico diferencial, mas não se deve esquecer que as infecções precisam ser excluídas sempre. A TC cerebral revela importante atrofia cortical em muitos pacientes (COSTALLAT et al., 1997, p.134). A atrofia cerebral também é encontrada em pacientes submetidos a corticoterapia (OLIVEIRA, 2003, p.144). Este método também é útil para analisar coleções subdurais. Quanto à ressonância magnética nuclear (RMN), esta é útil na localização de lesões focais, como microinfartos e lesões medulares (TOTOLIAN, 2005, p.42).

2.4.10 Manifestações oftalmológicas

Os olhos, quase sempre, são afetados por erupção das pálpebras, conjuntivite ou ceratoconjuntivite. Um achado característico consiste em exsudatos retinianos esbranquiçados (corpúsculos citóides), geralmente perto do disco. Refletem uma microangiopatia dos capilares retinianos e microinfarto localizado nas camadas superficiais de fibras nervosas da retina. Embora Wallace; Hahn (1997) tenham citado uma frequência de 10 a 25%, estes exsudatos são raramente observados hoje em dia. Na fase aguda do LES pode haver conjuntivite, episclerite, hemorragia subconjuntival ou retiniana, oclusão da artéria central da retina e uveíte. Sintomas objetivos mais citados por pacientes no estudo de Porto et al (1996, p.28) foram: ardência ocular, fotofobia e hiperemia ocular. No exame oftalmológico apenas 21,7% dos pacientes apresentavam normalidade. Há alta prevalência de ceratoconjuntivite seca em LESJ, sendo necessário o exame oftálmico em pacientes sintomáticos e assintomáticos (PORTO et al., 1996, p.28).

2.4.11 Alterações Endocrinológicas

Wallace ;Hahn (1997) descrevem que vários estudos isolados constataram a relação do LES com doenças endócrinas, mas não foram elaborados *trials* clínicos,

com intervalos confiáveis, que demonstrem alterações específicas do lupus nas diversas glândulas que aqui serão citadas.

Muitos estudos apontam a relação do LES com tireoidite de Hashimoto, já que este paciente tem a produção de anticorpos antitireoglobulina aumentada. Além desta, outras evidências defendem tal relação: (1) o lupus farmaco-induzido que sucede à medicação antitireoidiana nos pacientes com hipertireoidismo da hashitoxicose, (2) 46% dos pacientes com Hashimoto terem ANA positivos e (3) um novo anticorpo antimicrosomal – o anti-Mic 1 – tem sido descrito em pacientes com LES e hipertireoidismo. Os pacientes lúpicos têm uma alta concentração de TSH, o que sugere haver anticorpos contra o receptor de TSH nas células dos folículos tireoidianos. Anticorpos anti-TSH já foram identificados e descritos na literatura. Também as desordens de tireóide, pelas revisões bibliográficas já feitas, são maiores na população lúpica que na geral, tanto hiper quanto hipotireoidismo. E todos esses achados acompanham a criança com LES.

Resumidamente, 9% das crianças com LES desenvolvem hipotireoidismo, em comparação com 6.6% dos adultos. E pacientes com associação de LES com doenças de tireóide têm maiores chances de desenvolver SS e as manifestações neoplásicas que a podem acompanhar.

Com relação às paratireóides, relataram-se associações com hipofuncionamento da glândula. Já, na insuficiência renal do LES, há hiperparatireoidismo secundário, como em qualquer insuficiência renal de curso crônico, levando à rarefação óssea.

Quanto à glândula supra-renal: a insuficiência adrenal tem como principal causa a retirada abrupta dos glicocorticóides pelo doente. Mas ela pode ser secundária ao infarto no córtex dos pacientes com Acs antifosfolípídeos. Raramente se associa à hemorragia ou deposição de amilóides no LES. Não foi evidenciada adrenalite auto-imune. Em contrapartida, foi relatado, na literatura, um paciente lúpico que apresentou síndrome adrenogenital secundária à hiperplasia adrenal (WALLACE; HAHN, 1997).

A medula adrenal pode apresentar-se falida. É o hipoadrenalismo da síndrome de Schmidt tipo II. É uma rara apresentação do LES, caracterizada por poliserosite, hipotireoidismo e falência adrenal. O pronto reconhecimento é

fundamental para o tratamento precoce e evita complicações cardíacas (WALLACE; HAHN, 1997).

A associação de lupus com diabetes ocorre. O paciente com LES produz anticorpos contra as células beta-pancreáticas, podendo levar a diabetes insulino-dependente. Este mecanismo imunológico é diferente do DM tipo I, em que a desordem é causada por influxo de linfócitos T citotóxicos, destruindo as mesmas células. Além disso, há uma porcentagem de DM tipo I com ANA positivo. Diabetes tipo II ocorre em pacientes com resistência insulínica provocada pelo corticóide e/ou aumento de peso (WALLACE; HAHN, 1997).

A Síndrome seca (de Sjögren) combina xerofthalmia e xerostomia. É rara na criança. São descritas duas formas: SS secundária após vários anos ao LESJ, que ocorre em crianças mais velhas e adultos; e a forma primária da doença. Na criança com LES, deve-se pensar nesta associação e perguntar sobre os sintomas na anamnese dirigida, pois raras vezes os relatará espontaneamente. A cintilografia de parótidas ajuda no diagnóstico de SS, além dos testes de Schirmer e Rosa Bengala para avaliação da secreção ocular. Além da importância do tratamento sintomático, o diagnóstico da SS alerta para uma maior tendência de o paciente desenvolver linfoma e outras neoplasias da linhagem de linfócitos B. Apesar de não terem sido descritas tais apresentações na criança, o risco seguramente existe pela hiperreatividade de linfócitos B (WALLACE; HAHN, 1997).

A maioria das crianças com SS tem a forma primária. Destas, muitas têm ou desenvolverão LES e ,até, a DMTC. A maioria das parotidites recorrentes antes dos 5 anos de idade não são SS. Secreção salivar insuficiente recorrente em crianças maiores de 5 anos (síndrome de Mikulicz), sem o complexo seco, pode ser a primeira manifestação de doença reumatológica na criança, perdurando por anos antes do diagnóstico. A AIDS, inclusive, também pode ter parotidite recorrente como primeira manifestação.

Foi observado que em 20% dos pacientes lúpicos há hiperprolactinemia. Naqueles que apresentarem clínica, deve ser instituído tratamento com bromocriptina.

Ainda se encontram relatos de anormalidades de hormônios que medeiam o equilíbrio hidroeletrólítico: secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH) acomete pacientes com mais de dois anos de LES, clínica e sorologicamente ativos.

Parece ser secreção primária da neurohipófise. O hipoaldosteronismo hiporreminêmico pode ocorrer num defeito tubular renal mediado por imunocomplexos, diminuindo a secreção de potássio e, conseqüentemente, levando à hipercalemia. Em contrapartida, uma perda de potássio pode ocorrer na acidose tubular renal. Na ATR, há inabilidade em secretar ácidos livres, levando à acidose hiperclorêmica. Esta alteração tubular renal pode ser vista no LES com ou sem acometimento clínico.

2.4.12 Alterações Gineco-Obstétricas no LES

Cerca de 25 a 30% das gestações em mulheres com LES terminam em abortos; e há maior probabilidade de apresentar parto prematuro. A taxa de mortalidade fetal é (3X) maior que na população geral quando há comprometimento de órgãos importantes, sobretudo rim. SAF predispõem à perda fetal no segundo trimestre.

A adolescente grávida com LES, além do maior risco de doença hipertensiva específica da gravidez devido à sua faixa etária, ainda tem o LES como fator complicador. A distinção entre DHEG e uma exacerbação do lupus durante a gravidez é difícil.

Quanto ao medo de infertilidade, os relatos de gestações sobrepostas ao LES ativo sugerem manutenção inalterada da fertilidade nestas pacientes. Porém, estudos têm demonstrado falência ovariana precoce em lúpicas, seja pela própria produção de Acs levando a comprometimento vascular ovariano ou seja pela citotoxicidade imposta pelos esquemas imunossupressores no tratamento do LES, em especial a ciclofosfamida. Existe significativa toxicidade ovariana na terapia feita com ciclofosfamida: 27,2% das pacientes desenvolvem amenorréia permanente. Seria fator de risco para tal manifestação clínica uma dose cumulativa alta de ciclofosfamida. A ação da ciclofosfamida no ovário pode não ser totalmente destrutiva. Wallace;Hahn (1997) relataram que 14 de 23 mulheres tratadas da amnorreia induzida pela ciclofosfamida conseguiram engravidar. Destas, nasceram 15 neonatos saudáveis e houve 2 abortos. A falência ovariana prematura no LES ainda pode ser devida a autoimunidade da doença: auto-anticorpos que levam à

depleção de folículos ovarianos. Há várias evidências que sugerem etiologia autoimune na falência ovariana prematura do LES: (1) infiltrado inflamatório linfocítico e alteração de células T, (2) autoanticorpos circulantes contra antígenos ovarianos, (3) associação com outras desordens auto-ímmunes, (4) recuperação da função ovariana após regressão do estatus de auto-ímmunidade. O mecanismo desta autoímmunidade ovariana é desconhecido, porém é corroborado a tendências genéticas individuais e fatores ambientais, como a ciclofosfamida (CHOON, WANG, BOSCO, 1995, p.12).

Pacientes com LES são mais suscetíveis a doenças malignas principalmente a carcinoma de cérvix (BLUMENFELD et al., 1994, p.62). Este fato deve-se à perda da auto-tolerância pelo próprio comprometimento ímmune e ao maior risco de adquirir HPV (papilomavírus humano) pelo uso de agentes ímmunossupressores (principalmente azatioprina e ciclofosfamida). Com isto, estas pacientes são predispostas a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) pela maior facilidade de serem infectadas pelo HPV e pela disfunção do linfócito T supressor variável de acordo com a gravidade da doença. Geralmente estas NIC são diagnosticadas no estágio III, podendo o tratamento ser instituído com conização, preservando a capacidade de a paciente gestar.

Além do problema da infertilidade, as probabilidades de a paciente lúpica manter a gravidez são reduzidas frente à população não doente. A incidência de perdas fetais mostra-se aumentada, sendo relacionados ao LES uma maior incidência de abortamentos espontâneos, óbito intra-uterino e prematuridade. Piatto (1998) coloca que alguns estudos sugerem baixo peso do recém-nascido e outros, peso adequado, não se tendo chegado a qualquer conclusão a respeito disto.

Há diversas propostas dos mecanismos possíveis de perdas fetais no LES: (1) vasculite decidual, no LES ativo, o que compromete o suplemento sangüíneo placentário, levando a sofrimento fetal, (2) presença de anticorpos linfocitotóxicos reativos a trofoblasto e (3) presença de anticorpos anti-Ro e anti-La associados à destruição do sistema de condução cardíaca fetal e conseguinte bloqueio completo como causa de morte neonatal ou intra-uterina. A vasculopatia decidual não é observada uniformemente nas pacientes lúpicas gestantes; mas, naquelas que o possuírem, a dopplerfluxometria pode ser útil no prognóstico e o feto deve ser muito bem monitorado durante toda a gestação, evitando-se óbitos intra-útero e perdas

perinatais. Estas alterações placentárias devem-se a anticorpos antifosfolipídios no LES. A presença de anticorpos linfocitotóxicos reativos a trofoblastos parece relacionar-se à perda fetal recidivante sob forma de aborto espontâneo na paciente, mesmo sem qualquer outro indício clínico de LES. A relação entre o lúpus ativo na mãe e o prognóstico fetal é controversa, mas há esforços para que a paciente lúpica somente engravide quando controlada clinicamente (AZEVEDO, 2001, p.90).

Mostrou-se que níveis elevados de anticorpo anticardiolipina não estão apenas relacionados a abortos, mas foram previsores muito mais poderosos de sofrimento e óbito fetais entre pacientes grávidas com LES do que se pensava. Bucato; Franchiestini; Buyon (1997) defendem o uso de corticosteróides (prednisona) associados a salicilato (aspirina) em pacientes com alterações vasculares placentárias que desejem gestar, até o feto, ao menos, estar maduro. Não existem dados sobre o prognóstico de gestações bem sucedidas em mulheres com atividades anticoagulantes do lúpus. Atualmente, a decisão é anticoagular qualquer paciente com história obstétrica de abortos recidivantes associados a anticoagulante lúpico ou anticardiolipina, mas isto precisa ser avaliado individualmente, em face dos efeitos adversos dessas medicações (AZEVEDO, 2001, p.93).

Além destes acs, outros como anti-Ro e anti-La atravessam a placenta e ocasionam lesão fetal. O Lupus Neonatal (LEN) é uma rara condição caracterizada por dermatite, bloqueio átrio-ventricular completo ou não e uma variedade de anomalias sistêmicas (principalmente hematológicas e hepáticas). O eritema anular pode aparecer pela exposição à luz do berçário, ou após os 2 meses em áreas expostas ao sol, resumindo-se o tratamento à fotoproteção. Graves são as manifestações cardíacas, caracterizadas por defeito de condução até BAV completo, ICC, miopericardite, ascite, hidropsia fetal e óbito ainda fetal. Pode haver malformações cardíacas associadas. BAV ocorre em 15 a 20 mil nascidos vivos, sendo o LEN responsável por 90% casos. O tratamento depende da gravidade clínica e idade gestacional ao diagnóstico: No RN institui-se CTC sistêmico, mas a mortalidade é alta e no feto, até marcapasso cardíaco intra-útero. Os que sobrevivem têm de ser acompanhados toda a vida pelo risco de desenvolver LES ou LED posteriormente. Importante ressaltar que o BAV é mais dependente do Ac anti-Ro e que mais de 50% das gestantes com este ac são assintomáticas ao

nascimento do primeiro filho com LEN. Podem posteriormente abrir LES ou LED ou SS. A chance de se repetir a síndrome na próxima gestação é de 15%.

Quanto aos efeitos da gravidez sobre o LES, a exacerbação da doença pela gravidez tem sido relatada desde 1952. Em 1962, foi levantada a hipótese de que, durante as 20 primeiras semanas de gravidez e 8 primeiras semanas após o parto, haveria incidência aumentada de flar de lupus. Em 1975, concluiu-se que a lúpica tem, com frequência, exacerbação da atividade mórbida, seja durante a gravidez ou no pós-parto imediato e, principalmente, no puerpério. Porém, Piatto (1998) coloca que se a paciente estiver com a doença sob controle, antes e durante a gravidez, o agravamento incidirá em menores proporções. Porém, a presença de doença ativa e/ou perda significativa da função renal estão intimamente relacionadas à maior morbidade materna pelo LES e suas complicações e a maior facilidade de perda fatal. O início do edema e de hipertensão na gravidez em uma paciente com LES dá origem a um importante diagnóstico diferencial de pré-eclâmpsia ou agravamento de nefrite por lupus. A ocorrência dessas manifestações, na ausência de outros sinais de LES e quaisquer anomalias sorológicas, deverá falar a favor de um diagnóstico de pré-eclâmpsia. Entretanto, a presença de anomalias sorológicas, tais como uma queda no complemento sérico, um nível de anticorpo anti-DNA dupla hélice elevado ou a presença de outros aspectos sistêmicos de LES, é favorável a uma piora clínica do lupus. O próprio lupus aumenta a incidência de pré-eclâmpsia.

Quanto à terapêutica na gravidez da paciente com LES, corticóide ainda é pedra fundamental, a menor dose necessária para controle dos sintomas. Piatto (1997) salienta que o tratamento com doses elevadas de corticosteróides durante a gravidez não parecem prejudicar o feto e AINES podem ser suficientes quando pacientes se queixam apenas de artralguas e mialgias durante a gravidez. Mas, devem ser utilizados moderadamente durante o 1º trimestre. Não são aconselháveis, durante a gravidez, os antimaláricos e medicamentos citotóxicos.

É necessário planejar a gravidez no LES, que é idealmente permitida se o LES estiver inativo em 20mg/dia de prednisona ou se estiver em remissão por 1 ano. Desde o diagnóstico de gravidez, administram-se 10mg prednisona/dia. No caso de anticorpos antifosfolípeos, adicionam-se 100mg/dia de aspirina substituída por hiparina no período de pré-parto. Um monitoramento acirrado,

durante toda a gravidez, é fundamental para controlar complicações materno-fetais. O parto transvaginal não apresenta qualquer contra-indicação.

2.5 INFECÇÕES NO PACIENTE COM LES

Infecções têm extrema importância na morbi-mortalidade de pacientes com LES. Estes desenvolvem infecções comunitárias, tal como a população geral, com clínica clássica de infecção bacteriana ou viral, que pode se exacerbar pela imunodeficiência secundária à doença. O tratamento apropriado de infecções comuns evita o uso desnecessário de antibióticos de largo espectro, que podem determinar toxicidade, potencializando anormalidades renais e dermatológicas do próprio LES. Os sítios mais comumente afetados são o respiratório e o urinário.

Por causa das variadas apresentações clínicas da doença, os sintomas da recidiva do LES e de uma infecção podem ser clinicamente indistinguíveis. Na dúvida, devem ser colhidos: cultura precocemente, incluindo para fungos; soro para amostragens seriadas de fase aguda e convalescença; Anti-DNA_{bc}. Outro aspecto a ser analisado é que a própria doença, por motivos que serão considerados adiante, causa imunodepressão. E, dependendo da clínica que se imponha, mais ainda: por exemplo, no paciente com nefrose, a proteinúria e a diminuição de imunoglobulinas pioram o estatus imunológico, as serosites permitem infecção bacteriana espontânea e, no paciente com leucopenia intensa, associada à neutropenia, tem-se risco absurdo de infecções bacterianas e oportunistas. Há de se lembrar do importante papel dos corticóides e citotóxicos que, enquanto agentes imunossupressores, facilitam infecções oportunistas. Os patógenos mais cogitados são *Herpes sp*, *Candida sp*, *Salmonella sp*, *Cryptococcus sp* e *Toxoplasma sp* (WALLACE; HAHN, 1997).

Então, o diagnóstico diferencial entre recidiva lúpica e infecção acentada é difícil, mas pistas diagnósticas importantes de infecção no paciente lúpico são: calafrios, leucocitose (a não ser que estejam sendo administrados corticóides), granulações grosseiras em neutrófilos à hematoscopia, ausência de manifestações

do LES em outros sistemas (que não o infectado) e ausência de alteração sorológica compatível com reativação lúpica (anti-DNAbc).

O LES interfere na imunidade, pois apesar de haver uma gamopatia policlonal, na verdade, nele há uma inespecificidade imunológica na resposta humoral. Há uma tendência em apresentar infecções de repetição pela deficiência de imunoglobulinas específicas e eficazes na memória imunológica. Além disso, no LES há: aumento da atividade do linfócito T supressor, diminuição da do B, defeitos de quimiotaxia, da atividade fagocítica, hipersensibilidade e deficiência do complemento. A diminuição da defesa humoral aumenta a suscetibilidade às infecções por bactérias encapsuladas, patógenos entéricos (como *Salmonella sp* e *Campylobacter sp*) e protozoários (como *Giardia intestinalis*). Somam-se aqui os pacientes com asplenia funcional, nos quais o risco de septicemia por microorganismos encapsulados é importante ser prevenida. Logo, as vacinações contra o pneumococo, haemophilus e meningococo são fundamentais (WALLACE; HAHN, 1997).

Quanto à imunidade celular, também deficiente, tanto pelo LES, quanto por tratamento quimioterápico, podemos apontar a *Escherichia coli* como o mais freqüente causador de sepsis. O padrão bacteriológico é diferente do de pacientes com defeito de fagocitose, sendo freqüente infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. A incidência de BK é a mesma da população geral, mas com tendência a maior gravidade e, até, disseminação sistêmica. *Nocardia asteroides*, bactéria gram positiva, pode causar pneumonias e, ocasionalmente, lesões em SNC, incluindo múltiplos abscessos. Outras espécies, como a *N. brasilienses* e *N. caviae* podem ser encontradas e levar a manifestações clínicas, desde inaparente, até forma sistêmica fulminante. A *Listeria monocytogenes* determina meningite sem clínica clássica e, mesmo o LCR, pode ter valores normais (apesar de ser mais comum: pleocitose, com predomínio de neutrófilos, aumento nos níveis de proteína e diminuição dos de glicose). Cita-se, ainda, dentre agentes infecciosos na diminuição da imunidade celular, *Pneumocistis carinii* (lembrar aqui que ao instituir seu tratamento, concomitante ao MTX, pode ser induzida neutropenia).

O consumo do complemento é típico do LES. Componentes específicos do complemento têm seu papel reconhecido na imunidade. Por exemplo, a fixação de C3 na parede celular das bactérias é essencial para fagocitá-las; o produto ativado

de C3 é fundamental na opsonização das bactérias antes da fagocitose. A fração 5 do complemento (C5) tem atividade de quimiotaxia. Logo, as deficiências de C3 e C5 predispõem a infecções bacterianas de repetição (WALLACE; HAHN, 1997).

Além de tudo já abordado das defesas secundárias, estudos recentes demonstraram que há diminuição na atividade de macrófagos tanto no LES, quanto no lupus apenas cutâneo. Falando do LED, neste há perda da barreira cutânea, ou seja, há alteração na primeira defesa do organismo. A pele, quando íntegra, controla o número de bactérias e fungos residentes, através de mecanismos de defesa locais. Quando lesada, há perda de tais mecanismos e, pior, a rica vascularização dissemina rapidamente tais patógenos, principalmente se, como no caso do LES, as defesas secundárias estiverem deficientes. Mostra-se o quão importante é o cuidado na manipulação de catéteres nestes pacientes. Catéteres de polietileno devem ser trocados a cada 48 horas, nestes pacientes, já que, mesmo em imunocompetentes, podem facilitar a infecção por *Staphilococcus epidermidis*. Profissionais de saúde que forem manipular tais pacientes deverão proceder à lavagem criteriosa das mãos, visto serem reservatórios de germes gram-negativos e possíveis vetores das infecções hospitalares que podem acometer tais pacientes. Além disso, a partir das lesões cutâneas, *Streptococcus* do grupo A e *Staphilococcus aureus* podem se disseminar (WALLACE; HAHN, 1997).

Torna-se ímpar a diferenciação entre lesões primárias da pele ou secundárias à disseminação hematogênica de germes que acometem, principalmente, os imunocomprometidos. Cita-se o ectima gangrenoso, ocasionado pela *Pseudomonas aeruginosus*, mas lesões semelhantes podem ocorrer por bactérias gram-negativas, ou fungos (como *Fusarium sp*). Lesões cutâneas podem ocorrer por germes pouco virulentos e levar a infecção sistêmica grave (WALLACE; HAHN, 1997).

A cavidade oral é densamente colonizada por aeróbios e anaeróbios. A rotura da barreira mucosa, seja por atividade do LES ou quimioterápica (mucosite), pode ocasionar invasão na corrente circulatória, especialmente por *Streptococcus alfa-hemolíticos (viridans)*, logo a higiene oral é fundamental (WALLACE; HAHN, 1997).

Granulocitopenia devida ao uso de ciclofosfamida, por exemplo, leva a maior suscetibilidade a infecções, quanto maior a velocidade de queda no número

absoluto de neutrófilos. Quando abrupta (associada a pulsoterapia, por exemplo), leva a um maior risco de desenvolver infecções por agentes da microbiota endógena (mais de 80%) e exógena (*pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias). Dentre as bactérias gram-positivas, o *Streptococcus alfa hemolítico* tem sido o mais descrito, enquanto, dos negativos, *Pseudomonas* ainda é a mais comum. Pacientes granulocitopênicos podem apresentar ainda celulites por germes pouco comuns, a especificar: enterobactérias, pseudomonas e anaeróbios e germes oportunistas como criptococo e cândida (WALLACE; HAHN, 1997).

Quimioterápicos podem interferir no crescimento celular do TGI, provocando ulcerações e diarreia. A partir destas úlceras, podem invadir a circulação: *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas sp*, e enterobactérias. Em pacientes neutropênicos, a destruição da barreira mucosa também pode levar a infecções graves, como enterocolite neutropênica ou Tiflíte (WALLACE; HAHN, 1997).

2.5.1 Infecções bacterianas no paciente com LES

Afetam mais freqüentemente os tratos urinário, respiratório e a pele. Os mais freqüentemente vistos em cultura são *Staphilococcus aureus*, *E coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*. Bacteremia é comum, principalmente em pacientes lúpicos hospitalizados. *Neisseria gorrhoeae* é um patógeno comumente encontrado no LES, principalmente em jovens sexualmente ativos.(WALLACE; HAHN, 1997).

Bactérias que infectam indivíduos saudáveis parecem acometer o indivíduo com LES em sítios incomuns. Foi descrito um caso de pericardite purulenta por gonococo que evoluiu para tamponamento (WALLACE; HAHN, 1997).

As infecções bacterianas oportunistas mais comuns são por *Salmonella*. Também são encontradas por *S. enteritidis* e *S. typhimurium*. Ocasionalmente, a salmonelose pode coincidir com o início clínico do LES e, inclusive, alguns aspectos desta infecção podem mimetizar manifestações da doença. Pacientes com LES têm maior risco de desenvolver infecção por salmonela, não só sob a forma disentérica, mas como abscessos gasosos em pernas, artrite séptica, osteomielite e

espondilodiscíte. Pacientes que tenham glomerulonefrite tem maior risco cronicamente de serem portadores de *Salmonella*.

Infecção por *Listeria monocytogenes* é incomum no adulto são com LES, ocorrendo predominantemente em crianças pequenas. Em um estudo, observou-se que a clínica mais comum era de meningite ou bacteremia sem foco conhecido. Neste estudo, a população atingida era de crianças com LES ativo, em uso de corticóides ou outras drogas imunossupressoras em doses altas.

Tuberculose ativa pode mimetizar manifestações do LES, retardando seu pronto diagnóstico e tratamento. Em um estudo citado por Wallace; Hahn (1997), apresentações de tuberculose pulmonar disseminada e miliar eram comuns. Micobacterioses atípicas são raras e tendem a acometer, preferencialmente, a pele no paciente com LES.

Outros acometimentos bacterianos mais raros, que já foram relatados nos pacientes com LES, incluem: doença do legionário, endocardite por *Campylobacter*, síndrome do choque tóxico, meningite por *Pseudomonas*. Wallace; Hahn (1997) sugeriram que colonização por *Mycoplasma* no aparelho genitourinário de mulheres lúpicas era comum; destas, 63% tinham cultura positiva para *Ureaaplasma urealyticum* ou *Mycoplasma hominis*. (WALLACE; HAHN, 1997).

2.5.2 Infecções virais no paciente com LES

Herpes Zoster é a infecção viral mais comumente encontrada no paciente com LES, sendo mais incidente nos pacientes em tratamento com citotóxicos ou corticóides. Já foram descritos, por Wallace e Hahn (1997) dois casos de Zoster no SNC, simulando clinicamente neurolupus. Em um deles, houve amaurose com melhora do quadro, quando foi instituído Aciclovir.

Herpes simplex é infecção comum, particularmente apresentando-se por lesões perianais e esofagianas. Não sendo tratada, a virose pode progredir para cirrose, necrose hepática, coma e morte (WALLACE; HAHN, 1997).

Citomegalovirose é raramente vista, mas Wallace; Hahn (1997) descreveram um caso fatal por acometimento pulmonar e Santos et al (1998) relataram a

dificuldade do diagnóstico diferencial entre flair da doença e/ou infecção aguda pelo CMV.

Outro vírus bastante cogitado, particularmente nas mulheres sexualmente ativas com LES, é o HPV, cujos subtipos 16 e 18 são associados ao câncer de colo uterino, principalmente nos pacientes em esquema de citotóxicos, que induzem a mais mutações.

2.5.3 Infecções fúngicas no paciente com LES

Infecção por cândida é a mais comum, apresentando-se, na maioria dos casos, como aftas orais. A extensão da lesão até o esôfago ou invasão de mucosa ocorre em pacientes em uso de esteróides ou citotóxicos. As lesões de esôfago podem coexistir com herpes simplex.

AZEVEDO exemplifica (2001) infecções fúngicas importantes, por *Candida* e *Cryptococcus*. Até pericardite com tamponamento cardíaco e insuficiência hepática foram relatadas na literatura.

Infecções por *Cryptococcus* não são incomuns e usualmente produzem meningismo terminal com ou sem infecção pulmonar. Zigomicose é uma infecção severa associada a complicações do SNC, púrpura trombocitopênica e aumenta a taxa de mortalidade do paciente com LES.

Infecção por *Aspergillus* freqüentemente envolve os pulmões, apresentando-se por tosse e febre em pacientes imunossuprimidos. Meningite fatal e sepsis já foram documentadas. Coccidioidomicose foi descrita em quatro pacientes por complicações do tratamento com corticóide e também foram relatadas histoplasmose disseminada e meningoencefalite, pneumonite e laringite por *Nocardia* (WALLACE; HAHN, 1997).

Facó et al (2005) colocam a importância de necrópsias no diagnóstico das infecções fúngicas em pacientes lúpicos que evoluem a óbito.

Dentre as infecções parasitárias, a superinfecção por *Strongyloides stercoralis* pode ocorrer em imunossuprimidos, caracterizando-se por profunda má-absorção, diarreia, distúrbio hidroeletrólítico e sepsis por fungos ou gram-negativos, coma e morte. Podem mimetizar a recidiva lúpica, com ausência de eosinofilia

resultante do tratamento com esteróides, por isso a importância de desinfecção antes de iniciar tal esquema terapêutico (WALLACE; HAHN, 1997).

Quanto às infecções por protozoários, tem-se descrito, desde 1960, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, em pacientes lúpicos quase exclusivamente em doses altas de corticóides ou citotóxicos. Toxoplasmose tem sido encontrada em pacientes linfopênicos e imunossuprimidos até com manifestação de SNC. O diagnóstico pode ser difícil porque a sorologia pode ser falsamente positiva (WALLACE; HAHN, 1997).

2.6 DIAGNÓSTICO

Em geral, o LES começa com os sinais e sintomas inespecíficos ou específicos isolados, além de equimoses, esplenomegalia, neurite periférica, miocardite e endocardite, pneumonite intersticial e meningite asséptica. O teste de Coombs pode ser positivo, até o fator reumatóide pode ser positivo em 5 a 10% dos casos. Deve-se suspeitar também de LES em pacientes com anemia (71%), leucopenia (56%), trombocitopenia (11%), proteinúria, hematúria/piúria, azotemia, hipergamaglobulinemia, IC, crioglobulinas, APL e teste sorológico falso-positivo para sífilis (VDRL). Ao serem examinados pela primeira vez, os pacientes quase sempre parecem ter outros distúrbios do tecido conjuntivo, reumáticos ou imunes. As crianças tendem a apresentar mais doença renal, enquanto os pacientes com início da doença numa idade mais avançada apresentam menos erupções cutâneas, artrite e doença renal, porém mais “sicca”. Homens tendem a ter mais serosite e menos artrite. O diagnóstico é clínico, sugerido e confirmado por exames de laboratório, quando a doença apresenta caráter sistêmico. Quando os sinais e sintomas são gradativos, demorando longos períodos antes do comprometimento sistêmico, pode haver confusão diagnóstica com outras afecções, principalmente as do colágeno (artrite idiopática juvenil, dermatomiosite, esclerodermia, vasculites), febre reumática, doenças infecciosas, renais, hematológicas e neoplásicas. É importante que o pediatra geral inclua o LES no diagnóstico diferencial e realize os testes laboratoriais apropriados.

2.6.1 Clínica do LES

A maioria dos médicos utiliza os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para a classificação do LES (anexo 12.3). É preciso assinalar que esses critérios foram desenvolvidos para classificação do LES no adulto e foram copiados para a pediatria, sendo que o diagnóstico antes de 16 anos caracteriza o LESJ (lupus Juvenil). A sensibilidade e a especificidade desses critérios são de cerca de 96%. Para selar o diagnóstico de LES é preciso que os pacientes apresentem quatro desses 11 critérios. O diagnóstico em pacientes com três critérios deve consistir em LES “provável”. Enquanto pacientes com dois critérios devem ser considerados com LES “possível”. Estes mesmos critérios são aplicados na criança, apesar de a frequência de alguns deles variar em relação ao adulto (anexos 11.6 e 11.7) Algumas crianças podem se apresentar com apenas três critérios preenchidos na fase inicial. Nestes casos, elas deverão ser seguidas periodicamente com exames clínicos cuidadosos e laboratoriais específicos, pois o LES poderá ser confirmado futuramente.

2.6.2 Laboratório no LES

O teste do ANA constitui uma prova de triagem útil. Se o resultado for negativo, o paciente tem 0,14% de probabilidade de apresentar LES. Um teste positivo possui um valor de previsão de LES de 15 a 35%. A obtenção de baixos títulos (isto é, 1/40 a 1/80) tem menos valor de previsão. Se o resultado for positivo, convém investigar a presença de anticorpos contra o DNA de filamento duplo (ADN-bc) e as proteínas de RNA nuclear Sm, RNP, Ro (SS-A) e La (SS-B).

O FAN (anticorpo antinuclear fluorescente), por sua sensibilidade (mais de 98%), é usado como teste de triagem, quando o pediatra se depara com uma clínica sugestiva de LES. Entretanto, este teste é extremamente inespecífico podendo ser positivo em várias outras doenças que não o LES, a exemplificar: esclerodermia (em 90% dos casos, onde se apresenta com padrão nucleolar, que sugere Ac anti-

RNA nucleolar), síndrome de Sjögren (70% dos casos), artrite reumatóide (35%), e 10% da população saudável geral tem FAN positivo. Este teste informa se há ou não anticorpos contra antígenos nucleares, que são os anticorpos contra: DNA nativo (praticamente específico do LES), DNA desnaturado (que há no LES em altos títulos, mas também em outras doenças), histonas H1, H3-H4 (presentes no LES), histonas H2A-H2B (mais comuns do lupus induzido por drogas), antígeno Smith (o mais específico do LES, encontrado em 30% dos casos), antígenos nucleolares (encontrados na esclerodermia, SS e LES), RNA nuclear (encontrado no LES, mas em títulos bem mais altos na DMTC), SS-A e SS-B (estes dois últimos encontrados na SS e LES). O padrão do FAN acrescenta certa especificidade a este teste, já que cada padrão sugere um determinado anticorpo, sendo mais ou menos específico para o LES. Por exemplo: o periférico é o mais específico para o LES porque sugere haver anticorpo anti-DNA nativo; o homogêneo é relacionado aos anticorpos anti-histonas e formação de células LE; o padrão salpicado é o mais encontrado e o menos específico para LES, já que sugere anticorpos anti-antígenos nucleares extraíveis e estes incluem: SS-A e SS-B (encontrados no LES, mas também na SS), RNP (ribonucleoproteínas-comuns da DMTC) e Sm (com especificidade de 97% para LES). O padrão nucleolar é típico da esclerodermia. De posse do FAN, faz-se solicitação de testes sorológicos específicos para a detecção dos auto-anticorpos supracitados.

Quanto à prova de células LE que, até 1999, era um dos critérios de LES pelo ACR, hoje não é considerada com tamanha importância. Provavelmente, este fenômeno deixou de ser critério para LES porque pode ocorrer teoricamente em qualquer doença onde haja ligação de anticorpos com seus antígenos intracelulares. Embora os anticorpos não possam penetrar em células saudáveis, eles o fazem em células lesadas, ligando-se ao DNA do núcleo, formando o corpúsculo LE. Em um esfregaço sanguíneo, como as células lesadas são raras, não há visualização do fenômeno típico, diferente da citologia nos líquidos pleural, pericárdico, peritoneal, onde é visualizado, provavelmente, pelo maior número de células lesadas que aí existe, material nuclear suscetível à fagocitose. A prova de células LE é positiva em 80% dos pacientes com LES, sendo de baixa especificidade, já que pode ser positiva em pacientes com AR, SS, esclerodermia, polimiosite, hepatite crônica ativa e em usuários de drogas. O teste é positivo em

90% das crianças com LES, em algum momento da doença. Como o fenômeno de células LE é formado por reação de anticorpo, uma Ig G, com o constituinte da célula em presença do complemento, quando houver leucopenia haverá negatividade deste fenômeno. A negatividade não deverá excluir o diagnóstico de LES.

A pesquisa de anticorpos específicos é feita através de imunofluorescência indireta. No caso do anti-DNA bc tem-se como fonte de antígeno a *Crithidia luciliae*, um tripanomídeo com altas concentrações de DNA de dupla hélice em seu cinetoplasto. A nefrite lúpica ativa está associada a estes anti-DNA bc em níveis elevados.

O soro do doente com padrão salpicado deverá ser submetido a várias técnicas para caracterização dos diversos antígenos. Quando o anti- U1-RNP se apresenta com títulos superiores a 1 para dez mil diluições, há que se considerar a progressão e concomitância do LES com AIJ, esclerodermia e dermatopolimiosite, na chamada doença mista do tecido conjuntivo (DMTC).

Na literatura, há descrição do FAN negativo em cerca de 5% dos doentes com LES quando a técnica utilizada é a de imunofluorescência indireta em cortes de fígado de rato. Nos pacientes com LES e FAN negativo, o anticorpo Ro/SSA é encontrado quando se utilizam outras técnicas como imunodifusão dupla (Oüchterlony) ou imunoenzimática (Harley). Estes anticorpos são encontrados em 40% dos pacientes com LES, associados a lupus neonatal, manifestações cutâneas, pneumonite intersticial e trombocitopenia idiopática. A técnica nas células Hep 2 é mais sensível e é positiva em 12% da população pediátrica sã.

Os anticorpos antifosfolípidios, recentemente (1997) incluídos como critério imunológico do LES, constituem-se em um grupo heterogêneo de imunoglobulinas dirigidas contra fosfolípidos de membrana celular e do complexo ativador de protrombina. Estão associados a trombose venosa e arterial, abortos recorrentes, doença neurológica, trombocitopenia e outras condições clínicas. A síndrome antifosfolípídica pode ocorrer como condição primária ou associada a outras doenças como LES, doenças infecciosas, linfoproliferativas ou com o uso crônico de certas drogas. A prevalência destes anticorpos na criança com LES e o risco de trombose na criança varia de zero a 24%.

Ravelli e, posteriormente Silverman, estudando anticorpos anticardiolipina em pacientes pediátricos com LES, verificaram sua relação com o envolvimento de SNC, tendo baixo valor para determinar o risco de trombose. Quanto ao anticoagulante lúpico, parece ser mais relacionado com o desenvolvimento de trombose.

O anticoagulante lúpico é um grupo de imunoglobulinas (Ig G ou Ig M) que interferem na ligação do fosfolípídeo para formar o complexo ativador de protrombina. Nos testes de coagulação, o tempo de tromboplastina parcial (TTPA) ativado está prolongado. Nos casos de presença do anticoagulante lúpico, com a mistura do plasma do paciente com plasma normal, não haverá a correção do TTPA, o que demonstra que um inibidor é a causa do TTPA alterado e não a deficiência de fatores de coagulação. Várias teorias foram sugeridas acerca do mecanismo de formação de trombose. Por exemplo, inibição das prostaciclins pelas células endoteliais; reação cruzada entre estes anticorpos e glicosaminoglicans, substâncias heparina-like, inibindo-as. Porém, a principal hipótese é a inibição da via da proteína C-proteína-S. A proteína C funciona como um anticoagulante e, a beta-2 glicoproteína 1 inibe a ligação trombina-trombomodulina.

A determinação dos níveis séricos de complemento também é quase sempre útil, tanto para o diagnóstico, quanto para avaliar a atividade lúpica. Os níveis do complemento raramente estão diminuídos em outras doenças reumáticas. Os níveis de CH50 (componente hemolítico total), C4 e C3 diminuídos, tendem a ser paralelos ou até mesmo a preceder a atividade, sobretudo da doença renal.

2.6.3 SLEDAI (SLE disease activity index)

Tão importante quanto o diagnóstico é a definição da atividade da doença. Mensurar a atividade da doença é, no mínimo, problemático. Vários índices já foram elaborados com este intuito e o de medir a efetividade das diversas modalidades terapêuticas e estratificar os pacientes de acordo com o prognóstico. Dentre estes índices, o mais utilizado é o SLEDAI (anexo 11.9), que é baseado na presença ou ausência de 24 itens de anormalidades em 9 sistemas orgânicos. Cada item recebe

pontos cuja soma pode variar de zero a 105. Este índice deve ser aplicado no momento da consulta, considerando as anormalidades ocorridas nos últimos dez dias. Desta maneira, este método é mais sensível às mudanças clínico-laboratoriais de atividade da doença. O valor adequado para se considerar a atividade da doença como leve, moderada ou intensa necessita de maiores estudos. Entretanto, Nossent (1993) utilizou a pontuação menor que dez para caracterizar doença leve a moderada e maior que dez para indicar alta atividade.

O SLEDAI foi aplicado em crianças brasileiras lúpicas (do serviço de reumatologia pediátrica da Santa Casa de São Paulo e do Instituto da Criança da USP) e seus resultados sugerem que ele pode ser utilizado para a verificação da atividade da doença em todas as crianças com LES (OLIVEIRA, 2003, p146).

Há o SLICC, que pontua as lesões pela doença e pelo tratamento, avaliando a morbidade, dano cumulativo do paciente (anexo 11.10)

2.7 MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE LÚPICO

O tratamento deve ser individualizado para cada paciente. Nem todos os pacientes necessitam de esteróides; e estes fármacos têm o potencial de serem mais prejudiciais do que favoráveis. É preciso considerar cuidadosamente os objetivos de cada terapia, bem como o potencial de benefícios e risco. O objetivo é manter a função dos órgãos e evitar a sua lesão permanente (WALLACE; HAHN, 1997). A ameaça de doença crônica pode ser muito estressante, da mesma forma que as freqüentes consultas com o médico e a realização de muitos exames laboratoriais e a espera os resultados. Por conseguinte, é essencial que o paciente e a família recebam apoio emocional e aconselhamento psicológico, estando envolvidos por uma trama multidisciplinar que lhes impute responsabilidades no tratamento. O apoio dado pela família, por amigos e por organizações, como a Lupus Foundation são extremamente importantes. Quanto mais estreitamente a criança for acompanhada, mais fácil será o diagnóstico precoce da recidiva e mais simples instituir o tratamento. É importante manter a vigilância à presença de baixos níveis de complemento, níveis elevados de anti-DNA_{bc}, alteração no comportamento, o que sugere LES ativo.

As medidas gerais e preventivas são úteis. Os pacientes devem evitar o uso de medicamentos fotossensibilizantes (tetraciclinas, psoraleno) e que levem ao lúpus induzido por drogas (sulfonamidas, penicilina) e anticoncepcionais orais nas adolescentes (com altas doses de estrogênio), os quais podem exarcebar o lupus (AZEVEDO, 2001, p108). Foi demonstrado por Carvalho et al (2003, p.35) que o exercício físico viável melhora a qualidade de vida, reduz fadiga e pode diminuir a doença coronariana no LES. Os pacientes com fotossensibilidade devem ser estimulados a utilizar diariamente filtros solares e a obesidade e osteopenia principalmente devem ser evitados com dietas e reposição de cálcio e vitamina D quando paciente tiver excreção calciúria normal. A densitometria óssea deve ser realizada para documentar o grau de perda de massa óssea (*ibid*, p109).

Ao tratar o LES, é necessário considerar o órgão afetado, bem como o grau de comprometimento do mesmo. Na doença leve, mais mucocutânea, articular, pode-se tratar apenas com AINE, antimaláricos, corticóides em doses antiinflamatórias e, nos pacientes com resposta inadequada ou quadro hematológico moderado, CTC e metotrexato (MTX). Na doença moderada que atinge serosas, hematológicas menos responsivas pode-se associar azatioprina (AZA) ou Ciclosporina (CyA). Se a doença ameaçar a vida do paciente, nos casos de anemias hemolíticas e plaquetopenias intensas, diminuição aguda da função renal, mielopatia e outras alterações em SNC, opta-se pela pulsoterapia com metilprednisolona e/ou gamaglobulina endovenosa. Quando há quadro de nefrite (da classe III a V) e neurolupus há de se considerar tratamento imunossupressor prolongado, onde a ciclofosfamida (CFM) é a principal envolvida no tratamento. A não responsividade a CFM e as recidivas após este medicamento levaram a vários estudos com outras modalidades de citotóxicos. Atualmente, em adultos e, já em alguns serviços de Reumatologia Pediátrica tem-se optado pela azatioprina (AZA) pela menor toxicidade e facilidade posológica para doença renal e neuropsiquiátrica. Novas drogas como o Micofenolato de Mofetil (MMF) para casos refratários de nefrite, pentoxifilina para vasculites cutâneas intensas e drogas antigas como a talidomida e dapsona para lupus cutâneo (principalmente bolhoso) de difícil controle (OLIVEIRA, 2003, p.146).

AINES são indicados para doentes que apresentem sintomas relativamente leves (artrite, artralgia ou mialgia). Geralmente, respondem bem a estas drogas ou

em associação com antimaláricos. Deve-se tomar cuidado com doses antiinflamatórias de ácido acetil salicílico, que nesta dosagem pode induzir hepatite fulminante. Entretanto, doses baixas de aspirina (5mg/kg/dia) são indicadas para pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF), diminuindo os riscos de complicações por trombose (OLIVEIRA, 2003, p.147). Devem evitar nas nefrites pela nefrotoxicidade. O ibuprofeno deve ser evitado, pois há relatos de meningite asséptica em pacientes lúpicos que utilizaram este medicamento (WALLACE; HAHN, 1997).

Antimaláricos (Hidroxicloroquina 5 a 6,5 mg/kg/dia e Cloroquina 3 a 5 mg/kg/dia) são indicados no controle de manifestações cutâneas e articulares. Ajuda na redução da dose de glicocorticóides e na reversão dos lípides plasmáticos induzidos pela corticoterapia. A dose inicial pode ser diminuída após 3 meses e mantida pelo período de dois anos. A avaliação oftalmológica deve ser instituída sistematicamente (cada três a seis meses) nestes pacientes, devido à toxicidade desta droga na retina. Devem ser incluídos: testes de acuidade visual, fundo de olho, teste de visão para cores e teste de campo visual (campimetria), principalmente se for utilizada a cloroquina apenas.

Glicocorticóides (CTC) constituem a principal droga no tratamento do LES, sendo necessária, na grande maioria das crianças lúpicas, em doses variáveis (baixas de 0,5 a 1mg/kg/dia a elevadas de 1 a 2 mg/kg/dia) na dependência do tipo de manifestação e sua gravidade. A prednisona e prednisolona são as preferidas por via oral (OLIVEIRA, 2003, p.147; PETTY; LAXER, 2005, p.377).

CTC em doses baixas (0,25 a 0,5 mg/kg/dia), dividida em três doses por, pelo menos, quatro semanas tem sua indicação em manifestações como febre, lesões cutâneas, artrite e serosite. Inicialmente, a dose é dividida em 3 tomadas durante 4 a 6 semanas, obtendo-se, assim, o máximo efeito antiinflamatório e imunossupressor da droga. Com a melhora dos sintomas clínicos, da hemossedimentação e com a diminuição de anticorpos anti-DNA e normalização do complemento, passa-se para dose única pela manhã. Após, a dose será reduzida gradual e lentamente, de forma individualizada e monitorada por parâmetros clínicos e sorológicos. Havendo exacerbação da doença durante a redução da dose, a prednisona deverá ser aumentada em 25 a 50% e mantida neste nível até que a melhora ocorra para, então, reduzi-la novamente. Nos casos de nefrite mesangial sem manifestações

extra-renais graves, essa dose baixa de prednisona poderá ser usada, acompanhando rigorosamente o doente quanto aos sinais de exacerbação ou desenvolvimento de doença renal mais grave (BASTOS, SACCHETTI; SANTOS, 2001, p.253).

Quanto às doses altas de prednisona (1 a 2 mg/kg/dia, no máximo de 60 mg/dia), encontram-se indicadas na doença renal grave, neurolupus, manifestações pulmonares, cardíacas e anemia hemolítica e trombocitopenia graves. Doses mais altas que 60 mg/dia raramente são necessárias e se associam a maior toxicidade. Esta dose deverá ser mantida até a melhora dos sintomas clínicos, do EAS, da proteinúria de 24 horas, diminuição de anticorpos anti-DNA bc e normalização do complemento no soro. A seguir, passar para dose única diária pela manhã, e ir diminuindo, lenta e gradativamente: de 60 até 20 mg/dia, diminuir de 5 a 2,5 mg/semana; de 20 até 10 mg/dia, diminuir de 2,5 a 1 mg a cada 2 a 4 semanas (BASTOS, SACCHETTI; SANTOS, 2001, p.254). A dose de corticóide é incerta no tratamento da nefrite membranosa, que pode ser menos responsiva a CTC apenas, necessitando de agentes citotóxicos (*ibid*; PETTY; LAXER, 2005, p.378).

Durante o tratamento, o esforço deverá ser feito para reduzir a dose do corticóide até a mínima necessária para manter parâmetros clínicos e laboratoriais dentro da normalidade, e com efeitos colaterais mínimos ou ausentes. Nesta situação, alguns autores recomendam a permanência dessa dose mínima por um período prolongado de 3 a 4 anos, principalmente nos casos de doença renal grave (PETTY; LAXER, 2005, p.378).

Em caso de tratamento a longo prazo, é necessário discutir os riscos e benefícios com o paciente ou responsável. Deve-se atentar para os efeitos colaterais do corticóide: alterações psicológicas, insônia, aumento de peso corporal, hipertensão, diabetes, úlcera péptica, infecções como acne, características cushingóides, supressão supra-renal, osteonecrose, miopatia, comprometimento da cicatrização de feridas e consolidação de fraturas, atrofia da pele, estrias, cataratas, aterosclerose, retardo do crescimento, alterações oculares como catarata capsular posterior, glaucoma (OLIVEIRA, 2003, p.147). Agentes poupadores de CTC deverão ser introduzidos se a toxicidade se tornar inaceitável. Alguns autores recomendam substituir a dose diária de corticóide por um esquema de dias alternados, quando a doença está controlada. Entretanto, não há forte evidência de

que esse esquema seja preferível no caso de doença lúpica pediátrica, apesar da vantagem sobre os efeitos colaterais (*ibid*).

A pulsoterapia com metilprednisolona é usada na dose de 30mg/kg/dia (máximo de 1g), tendo o cuidado de avaliar clinicamente o paciente evitando infecção, monitorando temperatura, freqüências cardíaca e respiratória e pressão arterial antes, durante e após a mesma. Está indicada em situações de risco de vida ou manifestações graves do LES ou quando, apesar do tratamento com altas doses de corticóides, a doença continua ativa. É útil na nefrite quando há diminuição da TFG, doença aguda de SNC, doença pulmonar, arterite coronariana e anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica graves (BASTOS, SACCHETTI; SANTOS, 2001, p.254). A grande vantagem da pulsoterapia é oferecer altas doses de corticóide em curto período de tempo, diminuindo, assim, o risco de efeitos colaterais. Mas, a pulso não está livre de toxicidade, já tendo sido descritos HAS, arritmias, morte súbita, psicose, hipotensão e anafilaxia ao longo da infusão (*ibid*).

As drogas citotóxicas são indicadas para algumas crianças lúpicas nas quais corticóides não controlam a doença, nos casos de corticodependência ou na presença de efeitos colaterais inaceitáveis dos corticóides, como poupadores de CTC. Na última década, o agente mais estudado foi a ciclofosfamida pelo efeito exercido nos quadros renais e neurológicos mais graves.

A azatioprina é feita de 1,5 até 2,5 mg/kg/dia via oral, associada à prednisona e/ou à ciclofosfamida. Tem sido utilizada em uma variedade de manifestações não renais do lupus ativo principalmente do TGI e hematológico, tendo se mostrado eficaz no controle agudo da doença quando associada a corticóides. Achva-se que a AZA ampliava apenas a resposta do corticóide, não tendo indicação em separado deste (WALLACE; HAHN, 1997). Mas, estudos em adultos mostraram a eficácia desta droga no controle da nefrite lúpica classe III e IV, tendo se buscado fazer o mesmo no LESJ (MOK; WONG; LAI, 2003, p.6). A eficácia da AZA associada a CTC foi avaliada no estudo NIH (AUSTIN et al, 1986, p.617). Neste estudo, *trial* clínico que comparou a resposta da nefrite tratada com prednisona e CFM aquela tratada com prednisona e AZA, quanto a preservar a função renal em 5 anos, não houve diferença significativa entre os esquemas propostos. Nossert; Koldingsnes (2000, p.971) posteriormente realizaram um estudo retrospectivo que mostrou a eficácia da AZA superior a CFM em GNPD, dispensando novas revisões que

desqualifiquem esta droga na terapêutica da nefrite lúpica. Efeitos colaterais da AZA incluem: toxicidade gastrointestinal, hepática, supressão medular, suscetibilidade às infecções, úlceras de mucosas e risco de malignidade, devendo monitorar periodicamente o paciente com hemograma, dosagem de enzimas hepáticas e avaliação da função renal (OLIVEIRA, 2003, p.148).

Ciclofosfamida é indicada na nefrite grave, vasculite, neurolupus, doença pulmonar, anemia hemolítica e trombocitopenia não controladas por corticóides. Pode ser realizada por via oral, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, ou na forma de pulso intravenoso mensal. A apresentação oral, pelo maior tempo de exposição do organismo à droga, apresenta maiores chances de desenvolver cistite hemorrágica e, possivelmente, câncer de bexiga. Já a forma de pulso intravenoso é considerada melhor, por sua maior efetividade e menos efeitos colaterais. Os efeitos adversos de esterilidade e malignidade são dose-dependentes; com a pulso, a dose total mensal da ciclofosfamida acaba sendo menor que a dose diária oral, diminuindo também estes riscos (AZEVEDO, 2001, p.110). Efeitos colaterais, a curto prazo, incluem: intolerância gastrointestinal, úlceras orais, alopecia (que pode ser significativa durante o tratamento de pulsos mensais, mas geralmente o cabelo volta a crescer quando a frequência de administração da droga diminui), infecção, supressão medular. A longo prazo, listam-se: cistite hemorrágica, azoospermia, supressão ovariana e oncogênese (PETTY; LAXER, 2005, p.379). Durante o tratamento, a avaliação clínica é feita a cada 2 a 4 semanas. Avaliação laboratorial com hemograma, exame de urina, uréia e creatinina séricas, enzimas hepáticas, inicialmente é feita a cada semana e, depois, mensalmente (OLIVEIRA, 2003, p.148).

Não há certezas quanto ao tempo do tratamento mensal, a melhor e menor dose cumulativa que mantenham a função renal (PETROVIC et al., 2002, abstract) ou neurológica estável. O que se tem são consensos internacionais, transpassados dos adultos para as crianças com LES, mostrando a melhor experiência dos serviços com este ou outro imunossupressor. O que já está bem estabelecido é que só CTC não evita a progressão para IRCt (YEE et al., 2004, p.528). Recentemente, o EULAR publicou estudo randomizado que mostrou não haver diferença estatística significativa entre pulsos de CFM com metilprednisolona e CFM com CTC orais continuadas após 2 anos com AZA, num follow de 3,7 anos em 32 pacientes adultos

GNPD (2004,p.527). Houve, ainda nestes dois grupos mesmo número de efeitos colaterais, sendo as infecções as complicações mais comuns (YEE et al., 2004,p.527). Mas, estudo de Prasad et al (2004) mostrou que nos pacientes nefróticos corticodependentes a melhora clínica em 2 anos de tratamento foi estatisticamente superior naqueles submetidos a pulsoterapia metilprednisolona e CFM. Lehman; Edelheit e Onel (2004) avaliaram a eficácia de pulsos de CFM mensais associados a MTX mensais em crianças com GNPD refratária e os resultados surpreenderam mostrando em 4 anos de follow (após descontinuar por 9 meses as medicações) houve maior diminuição no SLEDAE, creatinina sérica e aumento do complemento em comparação às crianças tratadas só com CFM. Por todos estes trabalhos e vários outros constata-se o valor da CFM na nefrite lúpica, associada ou não a outros imunossuppressores, CTC oral ou pulso. Por isso, quanto mais nas crianças acaba sendo o tratamento inicial de escolha e parece ser o imunossupressor que melhor controla os flares da doença. Boimler; Andrassy (2004, p.949) citam que o Euro-lupus nefrite trial tem optado por dose cumulativas menores da CFM (para diminuir efeitos colaterais), seguindo a fase de manutenção com AZA ou MMF. Petrovic et al concluíram sensatamente (2002) que o melhor plano terapêutico na nefrite lúpica ainda está por ser descoberto, mas que fundamentalmente, exatamente por não haver um esquema menos tóxico, a biópsia é gold-standard para o reconhecimento preciso do que se queira tratar (principalmente se identificar GNPD ou Membranosa, ratificando a escolha terapêutica mesmo que repleta de efeitos colaterais).

Na pulsoterapia com CFM inicia-se com doses de $500\text{mg}/\text{m}^2$ de ciclofosfamida no primeiro mês (pacientes com creatinina normal poderão iniciar com $750\text{mg}/\text{m}^2$), aumentando para $750\text{mg}/\text{m}^2$ no segundo mês e, após, $1\text{g}/\text{m}^2$ nas doses subseqüentes. Administram-se 7 pulsos mensais e, após, 1 pulso a cada 3 meses. Durante todo este período, faz-se controle de eletrólitos. Ocorrendo ganho excessivo de peso, náuseas e vômitos 8 a 12 horas após o pulso, administrar furosemida intravenosa: dose 0,5 a $1\text{mg}/\text{kg}$ após o pulso. A ciclofosfamida pode determinar a secreção inapropriada do hormônio antidiurético e a hiponatremia pode ser um fator responsável por estes sintomas (OLIVEIRA, 2003, p.147). Estudos com CFM e Mizoribina mostraram que esta segunda droga pode ser capaz de diminuir a dose de CFM (mantendo mensalmente $500\text{mg}/\text{m}^2$) na fase de indução

nas crianças com GNPF e GNPD (SHUICHIRO et al.; 2005, p.1500). Náuseas e vômitos são ocorrências comuns durante a pulsoterapia, mas respondem bem a ondansetron (Zofram^R), que é efetivo na dose de 4 a 8 mg, em administração intravenosa lenta 4 horas antes da pulso e, conforme a necessidade, pode ser repetida após 4 horas. Importante também é a hidratação venosa abundante pré e pós pulso, para aumentar a diurese, reduzindo, assim, a concentração de acroleína (metabólito da ciclofosfamida) na bexiga, que pode ser o responsável pela cistite hemorrágica (ROCHA; OLIVEIRA,1997,p.90). Deve-se usar um protetor de bexiga (mercaptoetano de sódio-Mesna^R) imediatamente antes da pulso e 1, 2 e 4 horas após, feito intravenoso na dose de 20% da dose de ciclofosfamida (OLIVEIRA, 2003, p.148).

O tempo de duração do tratamento, pelo EULAR e protocolado pelo PRINTO é de 36 meses, quando há boa resposta clínica. Após este período, repete-se a biópsia renal. Se a mesma não mostrar lesões ativas, a pulsoterapia deverá ser suspensa. Havendo, ainda, lesões ativas, continua-se com a pulso a cada 3 meses durante 1 ano (OLIVEIRA, 2003, p.148).

Os pacientes que não melhoram durante o período inicial de 7 pulsos mensais e com creatinina sérica de 4mg/dl, deverão interromper o tratamento com a ciclofosfamida e serem submetidos a nova biópsia, na dependência da qual modalidades terapêuticas outras deverão ser tentadas. Pacientes que reagudizam, durante os pulsos trimestrais, deverão retornar aos mensais por 3 meses e, depois, voltar aos pulsos trimestrais. Apesar desta mudança, não havendo melhora clínica, considerar a associação com pulso de metilprednisolona e metotrexate via oral semanalmente (OLIVEIRA, 2003, p.148).

Em pacientes com doença crônica duradoura e clearance de creatinina menor que 30ml/min/1,75m², apesar da melhora inicial com a CFM, estes pacientes desenvolvem IRCt. Ao contrário da doença renal rapidamente progressiva (cujo clearance de creatinina plasmática possa ter diminuído recentemente), que pode responder a pulso de CFM e CTC (*ibid*).

Se os leucócitos diminuem para menos de 4mil/mm³ ou neutrófilos abaixo de 2500/mm³, administrar pulsos de metilprednisolona- 30mg/kg/dose (máximo de 1g) por 3 dias. Se a leucopenia persiste: aumentar a dose de corticóide via oral por dez

a quatorze dias. Se, apesar destas medidas, a leucopenia persistir, realizar mielograma pois pode haver mielotoxicidade pela CFM (*ibid*).

Quanto ao Metotrexato (MTX), a dose preconizada é de 5 a 10mg/m² de superfície corporal ou 0,4 a 0,6 mg/kg, uma vez por semana, por via oral, intravenosa ou intramuscular. A administração do ácido fólico concomitantemente diminui os efeitos colaterais deste antagonista do folato, principalmente o aparecimento de úlceras orais e distúrbios gastrointestinais. MTX também pode determinar fibrose hepática e pulmonar, suscetibilidade a infecções e supressão medular. Devido a isto, pede-se periodicamente hepatograma e hemograma. Crianças com clearance de creatinina menor que 60ml/min têm maior tendência à toxicidade renal. Oncogenicidade e infertilidade têm sido pouco relatados, o que faz desta droga uma boa opção terapêutica, principalmente no controle de manifestações osteo-articulares (OLIVEIRA, 2003, p.147).

Ciclosporina tem sido administrada em crianças e adultos lúpicos associada a corticóides, mas, por hora, são poucos os relatos do tratamento com este tipo de droga na infância. A dose indicada é de 2,5mg/kg/dia, não excedendo 5mg/kg/dia e feita via oral. É uma alternativa para os casos de lupus grave e na glomerulonefrite membranosa, nas quais outras modalidades terapêuticas falharam. Porém, nefrotoxicidade constitui o efeito adverso mais preocupante. Pode determinar HAS, mesmo independente da elevação da creatinina plasmática. Podem ocorrer hipertricose, hiperplasia gengival, dispepsia, náuseas, anorexia e hepatotoxicidade. Estas alterações são geralmente reversíveis com a retirada da droga (OLIVEIRA, 2003, p.148).

Micofenolato (MMF) tem sido usado na dose de 3g/dia em adolescentes e adultos com ótimas respostas na nefrite e vasculites. Tem indicação pelo EULAR no tratamento de manutenção após a CFM ou quando todos os outros esquemas falharam (KAPITSINOVA et al; 2004, p.377). Mas o papel do MMF na nefropatia membranosa e GNPD têm se mostrado bastante promissor, inclusive em 4 casos de nefrite lúpica refratária em que foi usado no Instituto da criança/USP (na dose de 1 a 3g/dia, por 3 a 36 meses, sem deflagrar eventos adversos) houve recuperação da função renal em 2 deles, sendo a melhor e mais rápida resposta avaliada no paciente classe V. Isto sugere que o MMF pode ser usado no tratamento das nefrites membranosa e proliferativas focais e difusas, mas estudos clínicos

prospectivos controlados são necessários para comprovar esta hipótese (SUEHIRO et al, 2004, p.394). Atualmente, cogita-se se o tacrolimus poderia exercer esta mesma resposta.

O tratamento da SAF secundária ao LES permanece controverso. A aCL, quando presente em baixos níveis, raramente provoca sinais ou sintomas. Os pacientes com altos níveis, porém assintomáticos, devem ser tratados com AAS em doses antitrombóticas (3 a 5 mg/kg/dia em dose única). Quando existem sinais e sintomas de trombozes arterial ou venosa, utiliza-se heparinização plena seguida de anticoagulação oral com warfarin e controle rigoroso do INR em 2,5 (LEE; SCHEVEN; SANDBORG, 2001, p.417-18).

Gamaglobulina intravenosa (IGIV) é indicada nos casos de trombocitopenia refratária, entretanto, com benefício transitório. Em casos de LES grave, principalmente comprometendo SNC, que não respondem aos outros tratamentos, a gamaglobulina endovenosa poderá representar um último recurso terapêutico, sendo administrada na dose de 2g/kg intravenosa. É indicada no tratamento de trombocitopenia secundária ao LES ou LEN, pancitopenia, pericardite, lupus cutâneo refratário e na prevenção de perda fetal recorrente em pacientes com SAF (OLIVEIRA, 2003, p.149). Boletis et al descreveram (1999, p.569) 14 pacientes com GNDA em estudo randomizado que responderam a IGIV mensal, mantendo remissão por 18 meses, mostrando que possa ter outras aplicações no LES.

Crianças que progridem para insuficiência renal agudamente podem precisar de diálise peritoneal e hemodiálise até a recuperação da função renal. No caso de progressão para insuficiência renal crônica, podem ser submetidos a transplante renal. A melhora das terapias dialíticas foi, nos últimos, anos o principal responsável pelo aumento da sobrevida dos pacientes com nefropatia pelo LESJ, diminuindo a importância da IRCt e da nefrite como principais responsáveis pelo óbito nesta doença (GOO et al, 2004, p.201).

Terapias experimentais, como transplante autólogo de células totipotentes e células tronco, que estão em estudo, e a terapia biológica com CTLA 4 imunoglobulina, ac monoclonal contra CD20, anti-complemento (anti-C5b) e anti-IL poderão melhorar várias manifestações do LES. O anti-CD 40, que parecia ser promissor nas nefrites, acabou induzindo trombozes, cancelando os estudos (MAVRAGANI; MOUTSOPOULOS, 2003, p.5).

2.8 EVOLUÇÃO E FATORES PROGNÓSTICOS NO LESJ

Nos EUA, o prognóstico de pacientes com LES melhorou dramaticamente desde a década de 50, quando a expectativa de vida era de aproximadamente 50% em cinco anos; em 1994, passou para 90%. O prognóstico é desfavorável em pacientes com comprometimento do SNC, hipertensão, azotemia e idade precoce de instalação da doença. A infecção constitui a principal causa de morte (WALLACE; HAHN, 1997). Embora haja um maior reconhecimento da doença, sua expressão clínica não mudou em 20 anos, e tampouco há evidências de que ela está sendo diagnosticada num estágio mais inicial (ibid), porém o incremento terapêutico aumentou a sobrevivência dos adultos com lupus, alcançando 70% em 20 anos de doença (GLADMAN;UROWITZ, 2004, p.433).

Antes de 1977, o LES infantil era associado a mortalidade em 50% dos casos em 10 anos. Atualmente, por causa do uso mais agressivo de citotóxicos e corticóides, desenvolvimento de novos agentes anti-hipertensivos e antibióticos, aprimoramento das técnicas de diálise e transplante renal, mais de 85% das crianças vivem 10 anos ou mais após selado o diagnóstico, quando analisamos crianças lúpicas em centros de referência (PETTY; LAXER, 2005, p.380). Em contrapartida, o lupus diagnosticado em maiores de 50 anos é caracterizado por uma menor atividade imunológica, com doença renal infreqüente, sendo mais descritas artrite e serosite. Geralmente, quando precisam de corticóides são em menores doses que em pacientes mais jovens. A nefrite, nesta população, não é tão significamente vista a ponto de alterar o prognóstico da mesma (GLADMAN;UROWITZ, 2004, p.433).

2.8.1 Fatores de risco que alteram o prognóstico do LES

São descritos classicamente por Wallace e Hahn vários fatores que influenciam no prognóstico da doença: o tempo decorrido dentre o início dos sintomas, o diagnóstico e o início do tratamento; a idade do diagnóstico; a

expressão sorológica do doente e as manifestações clínicas que a acompanham; período de recidivas e remissões e número de internações; medicamentos aos quais se precisou recorrer; comorbidades determinadas pelo LES ou independentes desta doença; aparecimento de manifestações mais graves do LES, tais como: miocardite e nefrite lúpicas, neurolupus, serosite, leucopenia. A idade de início do LES é importante, visto que, quanto maior o período de exposição à doença, e aos medicamentos que se impuserem, maior o risco de desenvolver complicações pelo LES ou pela terapêutica, aumentando o valor do SLICC (PETTY; LAXER, 2005, p.380).

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico não tem sido usado como fator preditor de sobrevivência no LES. Certos pacientes podem apresentar doença insidiosa, sem manifestações graves e podem ter o diagnóstico adiado sem pôr em risco a vida. Por outro lado, manifestações graves do LES podem ser prontamente diagnosticadas, o que não encerra por si só melhor prognóstico. Assim, não é o diagnóstico precoce capaz de alterar suficientemente a trajetória da doença, mas exerce papel preponderante naqueles pacientes com boa resposta terapêutica. O mais importante para o paciente é a sua resposta ao tratamento e, quanto mais precoce for instituído, mais pode alterar a evolução da doença (AZEVEDO, 2001, p.119).

As manifestações consideradas de pior prognóstico, representadas por um intervalo, entre o diagnóstico e a morte, de 4 anos, são todas as citadas anteriormente e mais: complicações cardíacas, trombocitopenia, e comprometimento da função pulmonar. A nefrite lúpica possui prognóstico desfavorável: a presença de lesões proliferativas e fibrose à biópsia renal estão associadas a um maior risco de falência renal. Por isso, a biópsia renal é fundamental na avaliação do paciente. A IRCt se associava diretamente à mortalidade, principalmente nas crianças em quem as técnicas de substituição da função renal foram melhoradas nos últimos 10 anos. As crianças faleciam na diálise ou por sepsis adquirida pelo cateter usado para tal (AZEVEDO, 2001, p.120), ou pior, morriam em franca atividade de doença, uma vez que a cultura da época acreditava que uma vez instalada a IRCt, os pacientes não mais necessitavam de tratamento para a doença sistêmica. Ribeiro (2004) avaliou atividade de doença lúpica nos pacientes com IRCt submetidos à diálise no Grande Rio: 49% de todos

os pacientes tinham lúpus ativo e 39% dos pacientes com mais de 5 anos de diálise estavam com atividade de doença.

O próprio LES é marcado pelas recidivas e períodos de recrudescimento. Pode ser inativo por anos. Quinze a 20% dos pacientes, em algum momento, apresentam-se assintomáticos, não necessitando de qualquer tratamento. Logo, a história natural da doença, para cada indivíduo, tem impotência no prognóstico (GLADMAN;UROWITZ, 2004, p.433).

2.8.2 Índices preditores de mortalidade

ACR validou um número de instrumentos que norteiam a atividade do LES, podendo ser usados como índices prognósticos do LES, índices de atividade de doença (SLEDAI, BILAG) e índice de dano, morbidade cumulativa.

O SLEDAI foi desenvolvido pela Universidade de Toronto, analisando 24 variáveis que definem a atividade da doença (anexo 11.9). Neste, a análise de 9 sistemas pode ter sua pontuação variada de zero a 105. O score deve ser aplicado durante a consulta médica, avaliando as anormalidades decorridas nos últimos dez dias. Assim, este método é mais sensível que as mudanças clínico-laboratoriais de atividade da doença. A pontuação menor que dez representa casos leves e moderados e, maior que dez, doença em alta atividade. O SLEDAI tem sido utilizado em centros de referência de reumatologia pediátrica (OLIVEIRA,2003,p.145).

Mais recentemente, foi protocolado o SLICC/ACR index pelo Systemic Lupus Internatinal Collaborating Clinics (anexo 11.10) e aceito pelo ACR (GLADMAN,UROWITZ; GOLDSMITH et al, 1996/1997). Este último mensura alterações orgânicas pelo LES, até seqüelas pelo tratamento. Ele monitora incapacidades do paciente por seis meses, mas está ainda longe de ser a forma ideal de avaliação da atividade da doença. Num estudo do Johns Hopkins, em 185 pacientes com LESJ, os danos mais comumente evidenciados foram no sistema musculoesquelético, neuropsiquiátrico e ocular, tendo sido mais prevalentes na população masculina e negra (OLIVEIRA, 2003, p.145).

2.8.3 Efeitos do tratamento na mortalidade

O tratamento com imunossupressores reduz a mortalidade pelo LES, mas as próprias drogas podem levar a sintomas piores que a própria doença. Dentre os antimaláricos, por exemplo, a cloroquina pode levar à cegueira. Os corticóides podem levar à resistência insulínica, obesidade mórbida, trombose venosa profunda, osteoporose, depressão, alucinação. As complicações ateroscleróticas são a principal causa de morte na doença tardia (PETTY; LAXER, 2005, p.381).

2.8.4 Causas de morte no LES

Apesar da melhora do suporte clínico, pacientes com LES morrem três vezes mais do que a população geral. As causas incluem atividade de doença e infecções (PETTY; LAXER, 2005, p.381).

A causa primária de morte pode ser difícil de determinar. A curva de mortalidade no LES costuma ser bimodal: pacientes falecidos nos primeiros dois anos de doença, provavelmente manifestaram curso mais agressivo do LES (com comprometimento importante renal, SNC, cardíaco, pulmonar e vasculites) e podem ter requerido doses altas de corticóides ou imunossupressores, predispondo à infecção. Pacientes que falecem após dez anos de diagnóstico, em geral, são vítimas do tratamento. Por exemplo, aterosclerose levando ou piorando os quadros cardiovascular e neurológico do paciente. Em suma, a maioria dos pacientes com LES falece de lupus ativo, doença renal, sepsis e complicações cardiovasculares (PETTY; LAXER, 2005, p.381).

2.8.5 Neoplasias e LES

Acredita-se que haja perda da vigilância celular acerca da proliferação de células neoplásicas, por dois mecanismos: as próprias alterações da regulação imune e pelo tratamento com agentes citotóxicos. Dentre as neoplasias

hematológicas, apenas o linfoma não Hodgkin esteve associado a um maior risco no paciente com LES. O câncer de colo de útero é freqüentemente visto nas pacientes expostas a DST (HPV-16,18) e à maior proliferação celular e possíveis mutações pelo uso de citotóxicos (AZEVEDO, 2001, p.123).

3 JUSTIFICATIVA

Apesar do aumento da sobrevida no LES em crianças e adultos nas últimas quatro décadas são poucas as séries nacionais e internacionais que avaliam os fatores prognósticos, causas de óbito, curvas de sobrevida e a morbidade cumulativa determinada pela doença e tratamento (SLICC).

No Banco de dados LILACS, há no Brasil um único estudo de incidência, mas em adultos, poucos avaliando a sobrevida global destes pacientes. A maioria é relativa à sobrevida renal e fatores prognósticos relacionados a IRCt em adultos. Um único trabalho avaliou a sobrevida global no LESJ (APENZELLER et al., 2005). Há várias publicações esporádicas acerca de infecções no LESJ, causas de óbito, manifestações clínicas e laboratoriais mais comuns, muitos relatos de casos de difícil diagnóstico, mas poucas avaliações epidemiológicas que nos permitam traçar o perfil do LESJ em crianças e adolescentes brasileiros. No Rio de Janeiro, entretanto, não há qualquer levantamento demográfico, quanto mais, de sobrevida.

Há apenas um estudo multicêntrico brasileiro de Lupus juvenil, realizado pelo PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organization), onde foram avaliadas as principais características clínicas, demográficas e causas de óbito em 280 pacientes acompanhados em 12 centros de referência em Reumatologia Pediátrica nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, do Sul e Goiás (MACHADO; RUPERTO, 2002, p.85).

4 OBJETIVOS

São objetivos principais identificar as principais manifestações clínicas iniciais (até 6 meses) e evolutivas de pacientes com LESJ acompanhados em um serviço de referência em Reumatologia Pediátrica e do Adolescente - Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (NESA/UERJ), Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Rio de Janeiro, Brasil.

Objetivos secundários são:

- ❖ Determinar o tempo decorrido entre início dos sintomas e o diagnóstico final da doença, os fatores que podem ter influenciado em maior ou menor facilidade diagnóstica e a média de idade dos pacientes ao diagnóstico.
- ❖ Avaliar se a maior dificuldade diagnóstica (expressa por maior tempo necessário ao diagnóstico) pôde refletir em maior morbimortalidade.
- ❖ Estabelecer a sobrevida em 2, 5 e 10 anos de doença, correlacionando-a a morbidade cumulativa (média dos SLICC), às condições demográficas, à idade (até 12 anos e de 12 a 16 anos) e às características clínicas do paciente.
- ❖ Correlacionar o SLICC entre os pacientes que foram ou não a óbito, entre raças (caucasóide e não caucasóide) , entre gêneros , entre período de doença até 60 meses e com mais de 60 meses.
- ❖ Identificar que variáveis clínicas e descritores do SLICC poderiam aumentar o risco de óbito.
- ❖ Determinar as principais causas de óbito.

5 METODOLOGIA

Realizou-se análise retrospectiva dos prontuários de 79 pacientes com LESJ pelos critérios do ACR de 1982 revisados em 1997 (HOCHBERG,1997), acompanhados na Reumatologia do NESA - Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ), no período compreendido de 1989 a dezembro de 2004 (ou até a data do óbito). Foram excluídos os pacientes diagnosticados com lúpus discóide (LED) isoladamente, lúpus neonatal e lúpus induzido por drogas. Os pacientes que estiveram sem acompanhamento no serviço no período da análise foram contactados por meio telefônico ou telegrama para esclarecimentos quanto à sobrevida e novas manifestações clínicas do LESJ. Nossa única limitação foi não ter conseguido follow de 100% dos pacientes comprometendo a análise de sobrevida desta população, tendo faltado contato com 2 pacientes (que já haviam saído do serviço), representando ao final um follow de 97,4% dos pacientes do NESA com LESJ. Farewell ; Lawless; Gladman; Urowitz (2003, p.455) descreveram que as perdas de follow têm efeitos danosos na estimativa de mortalidade, e que se deve buscar 100% de acompanhamento em qualquer estudo que estime mortalidade, isto é tão importante quanto a própria análise estatística que seja aplicada, evitando os erros amostrais.

A morbidade cumulativa foi avaliada através do emprego do Índice de Cronicidade de doença ,SLICC/ACR-DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology-Damage Index (GLADMAN; UROWITZ; GOLDSMITH,1996/1997). Tais variáveis foram armazenadas e correlacionadas no Programa Microsoft Excel criado para este fim. Foi elaborado um questionário para

padronizar a avaliação dos prontuários (ANEXO 11.23). Os responsáveis de pacientes que participaram do trabalho assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), apresentado à Comissão de Ética em novembro de 2005 (ANEXO 11.24).

As variáveis analisadas foram: gênero; raça : caucasóide e não caucasóide; idade no início de doença; tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico; sobrevida; SLICC (dano cumulativo); óbito , causas de óbito e descritores do SLICC relacionados ao óbito; manifestações clínicas e laboratoriais iniciais (primeiros 6 meses de doença) e evolutivas do LESJ.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se a análise descritiva de todas as variáveis citadas anteriormente, através do programa Microsoft Excel. Para verificar associações entre as variáveis e as frequências das mesmas foi utilizado o Programa S-Plus 4.0 mathsoft, INC.

As curvas de sobrevida foram estimadas através do modelo de Kaplan Meier. A correlação de Spearman avaliou as relações lineares entre duas variáveis e a de Wilcoxon as proporções de óbito, tempo médio de sobrevida e SLICC médio por gênero e raça. Foram consideradas estatisticamente significativas as correlações em que o *p-valor* fosse menor do que 0,05.

A análise quantitativa foi realizada através do modelo de risco proporcional de Cox para identificar que descritores do SLICC e que medicamentos aumentariam o risco de óbito. Os riscos relativos (RR) estatisticamente relevantes foram aqueles que apresentam intervalos (IC) calculados com nível de confiança de 95%.

7 RESULTADOS

Foram estudados 79 pacientes com início de LES até 16 anos , sendo 68 do sexo feminino (86,08%) e 11 do sexo masculino (13,92%). Quanto à etnia, caracterizamos 18 caucasóides (22,78%) e 61 não caucasóides (77,22%). A média de idade do início dos sintomas claramente atribuíveis ao LESJ foi de 12,96 anos (DP 2,80 e mediana de 13,33 anos), variando as idades de 5 anos e 2 meses a 15 anos e 11 meses. A média de sobrevida da foi de 8,48 (DP 4,81) anos, variando de 4 meses a 20 anos. O período médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 10,7 meses (DP 18,4 meses e mediana de 3,9 meses). Quando dividida a amostragem por faixa etária encontramos, em pacientes com início do LESJ até 12 anos, 4,1 vezes mais meninas que meninos e nos pacientes ≥ 12 anos esta relação aumentada para 7,29 meninas para cada menino, associando-se à época da puberdade, apesar de esta diferença não ter sido relevante estatisticamente ($p = 0,47$), ou seja a proporção meninas:meninos foi semelhante nas duas faixas etárias.

Quanto ao SLICC, a média global foi 0,96 (DP 1,38 e mediana zero). Através do Teste de Wilcoxon pôde-se concluir que o SLICC médio de pacientes não caucasóides era significativamente maior que o de caucasóides ($p= 0,0326$), como pode ser visualizado no anexo 11.15. Ainda, concluiu-se que o tempo médio de sobrevida entre caucasóides e não caucasóides ($p= 0,6401$) e entre gêneros feminino e masculino ($p = 0,8484$) eram semelhantes. O SLICC médio quando comparado entre os gêneros demonstrou não ter diferença significativa ($p= 0,213$). Pelo teste de correlação de Spearman não houve relação linear entre SLICC e tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico da doença ($p = 0,2982$). Igualmente, não se estabeleceu relação linear entre este mesmo período e a

sobrevida destes pacientes ($p = 0,4856$) ou ainda entre o SLICC e a sobrevida ($p = 0,0967$).

As manifestações clínico-laboratoriais iniciais (até 6 meses do início dos sintomas) e evolutivas estão ilustradas no anexo 11.13 Pelo teste de Wilcoxon concluiu-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de início de sintomas e diagnóstico do LESJ para pacientes com FAN reator e não reator nos primeiros 6 meses de doença ($p = 0,1933$). Ainda por Wilcoxon, buscando encontrar que variável clínica inicial melhor definiria o diagnóstico de LESJ, observou-se que não havia diferença significativa entre o tempo do início dos sintomas cutâneo ($p = 0,6917$), neurológico ($p = 0,3457$), renal ($p = 0,062$), hematológico ($p = 0,5483$) e de serosite ($p = 0,7624$) e definição do diagnóstico. Nem mesmo o rash malar, o qual, literalmente, ilustra a doença, teve relação com maior rapidez diagnóstica, com p -valor de 0,207.

Nesta casuística, o óbito ocorreu em 10 dos 79 pacientes (12,65%). As causas de óbito foram septicemia bacteriana em 6 casos (60%), sendo foco inicial pulmonar em 4 deles, AVE em 1 caso (10%), tamponamento cardíaco em 1 caso (10%) e provável atividade de doença em 2 outros casos (20%) falecidos fora do HUPE. Apenas 1 caso foi necropsiado (e a *causa mortis* foi tamponamento cardíaco) e as causas dos dois demais óbitos, determinadas nos atestados de óbito, foram atividade de doença. (anexo 11.22) Pelo teste de Cox, não houve correlação estatística entre a idade de início dos sintomas e os óbitos (RR 1,11; IC 0,857-1,4). Com relação à divisão da amostragem por faixa etária, a sobrevida ($p = 0,1848$) e proporção de óbitos ($p = 0,2104$) de pacientes com início de doença antes dos 12 anos foram semelhantes aos de pacientes com início do LESJ aos 12 anos ou mais (anexo 11.18).

Todos os pacientes que morreram por infecção estavam em uso de esquemas imunossupressores protocolados, a saber: corticosteróides em dose oral (1-2mg/kg/dia) ou pulsos (30 mg/kg/dose), ciclofosfamida (pulsos mensais de 1g/m²), azatioprina (2-3 mg/kg/dia), entretanto não se mostrou pela análise proporcional de Cox qualquer relação entre estes medicamentos e o aumento do risco relativo de óbito.

Pelo Teste de Wilcoxon definiu-se que as proporções de óbito por gênero ($p = 0,5634$) e raça ($p = 0,6401$) não mostraram diferença significativa

estatisticamente. Também a proporção de óbitos foi equivalente ($p= 0,2104$) entre aqueles pacientes que iniciaram doença antes de 12 anos e os que o fizeram aos doze ou após (figura 2). Porém, pelo mesmo método estatístico determinou-se diferença significativa entre a morbidade cumulativa pela doença (média dos SLICC) de pacientes que evoluíram para o óbito (média dos SLICC = 1,9; mediana de 1,5) quando comparados aos que permaneceram vivos (média = 0,8261; mediana zero), representado por *p-valor* de 0,018 (anexo 11.16). Isto significa que o SLICC foi uma das variáveis relacionadas ao óbito. E mais, estabelecendo o SLICC como uma variável contínua, encontra-se pelo modelo estatístico de Cox um risco de óbito aumentado em 33 % para cada unidade de incremento no SLICC naquele indivíduo doente. Considerando para toda a população doente, tem-se que ,para cada 0,1 de incremento no valor do SLICC aumenta-se em 2,87% a chance do evento morte (RR=1,0237), apesar disto não ser estatisticamente significativo. Quanto aos descritores do SLICC (anexo 11.21) tem-se que: disfunção ventricular, embolia pulmonar e disfunção cognitiva (definida pelo mini mental) aumentam o risco de óbito em 34% (RR 34,7), 12% (RR 12,1) e 7% (RR 6,61) respectivamente. Intrigante, mas não relevante estatisticamente, foi o fato de a IRC t reduzir em 18% o risco de óbito (RR 0,823 ; IC 0,104 -6,53).

As probabilidades de sobrevida global nesta casuística de LESJ, estimadas por Kaplan Meier, foram de 98,7% em 2 anos, 94,2% em 5 anos e 84,7% em 10 anos de evolução da doença (anexo 11.19). Isto, apesar de o SLICC médio de pacientes com menos de 5 anos de doença ser estatisticamente menor do que de pacientes com mais de 5 anos de doença (anexo 11.17), por Wilcoxon ($p=0,04$) e apesar de o SLICC ser uma das variáveis relacionadas ao óbito. A sobrevida na população feminina foi melhor do que na masculina: Em 4 anos de doença a probabilidade de as meninas permanecerem vivas foi de 96,8%, enquanto dos meninos foi de 90% em 3 anos, estimadas pelo modelo de Kaplan-Meier, mas não estatisticamente relevantes (anexo 11.20).

8 DISCUSSÃO

Há poucos trabalhos acerca da epidemiologia do LES em adultos no Brasil, quanto mais na população pediátrica. Há um único estudo brasileiro sobre incidência do LES (VILAR, RODRIGUES, SATO, 2003). Têm-se encontrado na literatura, mais recentemente, trabalhos regionais que apontam dados demográficos desta enfermidade nos vários estados brasileiros e os tipos de manifestações mais comuns por região (BEZERRA et al, 2005, MARINI; COSTALLAT, 1999). Sato et al concluíram que a incidência e as manifestações do LES variam de acordo com a população estudada. Em sua casuística, na cidade de Natal (RN) a incidência era 8,7 por 100 000/ano, superior à nacional, que varia de 1,8 a 7,6 novos casos por 100 000 habitantes/ ano. Este fato foi relacionado pelos autores à maior incidência de luz ultra-violeta nesta cidade, acima da média nacional durante todo o ano (VILAR, RODRIGUES, SATO, 2003, p.349). Inclusive, as altas freqüências de fotossensibilidade, rash malar e LED encontradas em pacientes com LES acompanhados no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal-RN, sugerem relação com tal condição climática (BEZERRA et al, 2005, p.340). Posteriormente, estas conclusões foram ratificadas por Sauma; Nunes; Lopes (2004, p.195) em um estudo de incidência do LES na cidade de Belém, PA. Mas, ainda faltam muitos dados estatísticos nacionais para entendermos a distribuição desta doença dentre os brasileiros, mesmo adultos, e traçarmos terapêuticas mais adequadas e específicas.

Quanto ao LESJ, na região sudeste, os serviços de Reumatopediatria das Universidades Estadual de Campinas (UNICAMP) , Federal de São Paulo e Escola Paulista de Medicina têm publicado suas casuísticas, avaliando não só sinais e sintomas mais prevalentes do LESJ (MARINI; COSTALLAT, 1999) mas curva de

sobrevida (APPENZELLER; MARINI; COSTALLAT, 2005), fatores prognósticos (ibid), causas de óbito (COSTALLAT et al; 1997, p.205; FACÓ et al, 2005, p.57) e os tipos de infecções mais prevalentes (LEN; TERRERI; HILÁRIO, 2002, p.219). Não encontramos no LILACS trabalhos epidemiológicos e de sobrevida realizados no estado do Rio de Janeiro, por isso é fundamental esta casuística da UERJ, para melhor conhecer e diagnosticar a população com LESJ deste Estado.

Em nossa casuística, encontramos incidência de LESJ 6,18 vezes maior no gênero feminino. Estes dados corroboram a literatura nacional e internacional, inclusive demonstrando uma maior prevalência da doença pelo gênero feminino na fase puberal, quando aumentou a relação meninas:meninos neste trabalho de 4,1 para 7,29 (MARINI; COSTALLAT, 1999, p.254; NEUMANN et al; 1995, p. 47; GINZER et al, 1982, p.602). O dano cumulativo, o tempo médio de sobrevida e a proporção de óbitos foram semelhantes entre os sexos, ao contrário de estudos que detectaram pior prognóstico na população masculina (ABU-SHAKRA; UROWITZ; GLADMAN, 1995, p.1266, LATORRE et al.; 1998, p.350, PETTY;LAXER, 2005; p.377, PISTNNER; WALLACE; NESSIM, 1991, p.58, SELEZNICK; FRIES, 1991; p.74).

Considerando a raça, houve 3,38 não caucasóides para cada caucasóide. O dano cumulativo (SLICC médio) em não caucasóides foi maior do que em caucasóides, apesar de a proporção de óbitos e a sobrevida ter sido semelhante entre as etnias. Vários estudos evidenciaram pior prognóstico em negros (GLADMAN, 1995, p.1266, LATORRE et al.; 1998, p.350, MANGER et al, 2002, p.1066; PETTY; LAXER, 2005; p. 377, PISTNNER; WALLACE; NESSIM, 1991, p.58, SELEZNICK; FRIES, 1991; p.74), porém não foi corroborado pela revisão de Abu-Shakra et al (1994) em 25 anos de follow de pacientes e por nossa casuística.

As manifestações clínicas iniciais mais expressivas, de acordo com o anexo 11.13, na nossa casuística, foram: artrite (57%), comprometimento renal (35,4%), neurológico (12,65%), serosite (20,25%) e o FAN foi reator em 68,35% dos pacientes até 6 meses do início da doença. Evolutivamente, mostraram-se mais freqüentes: artrite (87,3%), fotossensibilidade (57%), nefrite (51,9%), vespertilho (49,4%), serosite (39,24%), leucopenia (38%), alopecia, raynaud (36,7%), e vasculite cutânea (35,4%), sendo o comprometimento neurológico encontrado em 20,25% e o FAN foi reator em 100% casos. Nenhuma destas variáveis clínicas foi

diretamente responsável pelo diagnóstico. A presença de FAN reator e não reator nos primeiros 6 meses não influenciou o tempo decorrido do início de sintomas e diagnóstico final.

A nefropatia lúpica apresentou-se inicialmente em 35,4% dos pacientes, caracterizada por proteinúria nefrótica (17,52%), cilindrúria (12,65%), hematúria nefrítica (11,4%), HAS isolada (3,8%) e insuficiência renal aguda (3,8%). Ao longo do follow, 41 pacientes (51,9%) desenvolveram nefropatia. Sete casos evoluíram a IRCt (insuficiência Renal crônica terminal), ou seja, 17,7% dos pacientes com nefrite e 8,86% da amostragem apresentada. Três casos foram transplantados com sucesso. Ainda estão sob tratamento imunossupressor para evitar rejeição ao enxerto e encontram-se fora de atividade de doença.

Todos os pacientes com sintomatologia renal deveriam ser submetidos à biópsia renal. Destes 41 pacientes, 1 teve biópsia renal inconclusiva (e evoluiu para IRCt) e em 2 casos não foi possível realizá-la. Trinta e quatro pacientes foram biopsiados uma só vez e 4 repetiram o procedimento devido à piora clínico-laboratorial. Assim, avaliando-se as biópsias renais finais dos 38 pacientes, classificadas pela OMS/ISN/RPS, conforme o anexo 11.14, tem-se: nefrite mesangial (classe II) em 6 pacientes (15,80%), GNPF em 5 (13,15%) e membranosa (V) em 10 (26,30%). A GNPD foi encontrada em 15 pacientes (39,50%), associada a microangiopatia em 1 caso, a 50% de crescentes em outro, a 80% de esclerose em um terceiro caso e um quarto caso, na segunda biópsia, evoluiu a esclerose glomerular (classe VI). Os três últimos casos evoluíram para falência renal, mostrando que como a biópsia renal, avaliando índices de atividade e cronicidade de doença pode ajudar na terapêutica, mostrando como a microangiopatia relacionada ou não à SAF prediz pior prognóstico (BOGDANOVIC et al; 2003, p.37; LATORRE et al., 1998, p.351; MEDEIROS et al., 2004, p.269). Havia ainda 2 casos de classe IV associada a V (5,25%). Nesta casuística, a GNPD foi a mais freqüente, seguida da nefropatia membranosa. Apesar de ser descrito que as nefrites classe II e III seriam a segunda e terceira mais comuns após a GNPD, os dados encontrados conferem com a literatura mundial, visto que com o incremento das biópsias renais tem-se diagnosticado mais a nefropatia classe V (HILÁRIO, 2003, p.S1; MEDEIROS et al, 2004, p.269, PARICHATIKANOND et al, 1986, p.161).

A maioria dos estudos de sobrevida renal associa a nefrite ao pior prognóstico do LESJ (FIEHN; HAJJAR; MUELLER, 2003, p.435; GOO; PARK; CHOI, 2004, p.203; MEDEIROS et al,2004, p.269, PARICHATIKANOND et al, 1986, p.161; WANG; YANG; LU, 2004, p.319). Entretanto, alguns autores como Abu-Shakra, Urowitz e Gladman (1995, p.1267) não encontram associação estatística significativa entre nefrite e maior risco de óbito, estudo que concordou com nossa casuística, concluindo não haver relação estatisticamente significativa entre a nefrite e risco relativo de óbito ($p= 0,085$) e a nefrite e sobrevida de pacientes com LESJ ($p= 0,255$). Outros trabalhos apontam que a IRC t se comporta como fator de risco para óbito nos pacientes lúpicos (BARBANO; GUSMANO; DAMASIO, 2002, p.125, GRANATA; STELLA; SANTORO, 2006, p.73; PERFUMO; MARTINI, 2005, p.85), mas em nosso trabalho, a IRC t não levou a maior risco de óbito. Pelo contrário, apesar de não significativo estatisticamente, reduziu-o em 18%. Isto pode ser justificado pela maior aderência ao tratamento multidisciplinar, com vários especialistas, a melhoria dos processos dialíticos e a possibilidade do transplante renal quando remitidos os sintomas sistêmicos. De dez pacientes que foram a óbito na nossa casuística, 60% apresentava comprometimento renal e só um tinha IRC t (anexo 11.22). Medeiros et al (2004, p.269) avaliaram, em 95 biópsias renais, a correlação clínico-histológica e fatores de risco para IRCT: Concluíram que o prognóstico da nefrite lúpica depende da histologia, mas não menos importantes são os dados clínicos do paciente. Pacientes, daquela casuística, que apresentaram creatinina elevada, hipoalbuminemia, plaquetopenia e índice de cronicidade na biópsia de valor 2 evoluíram para IRCT. Latorre et al, em 1999, já haviam associado anemia hemolítica e plaquetopenia a pior prognóstico renal. Neste mesmo estudo pela análise multivariada de Cox concluiu-se que diferenças étnicas e de gêneros não haviam sido significantes estatisticamente., já a HAS e o início juvenil (até 16 anos) do LES, na análise univariada,estiveram relacionados a maior probabilidade de IRCT, dados estes confirmados por vários estudos posteriores internacionais (GOO et al., 2004; MANGER et al., 2002).

Quanto às manifestações neurológicas, que são bastante freqüentes no LESJ (PETTY; LAXER, 2005, p.353) e encerram pior prognóstico (APPENZELLER; COSTALLAT, 2003, p.20; AYACHE; COSTA; 2005, p.313, JUNIOR et al.; 2003, p.9; XAVIER et al.; 1997, p.169; ZIMMERMANN, 2003, p.49), nos primeiros 6 meses de

doença houve comprometimento em 12,65% da população estudada, tendo como principais manifestações iniciais: cefaléia em 5 casos (6,33% de 79 pacientes), convulsões em 4 (5,06%), psicose em 3 (3,8%), mielite transversa em 2 casos (2,5%) e paralisia de 6º par craniano em 1 caso (1,26%). A cefaléia pulsátil de difícil melhora é classicamente descrita no LES e geralmente é um dos sintomas iniciais, podendo ser encontrada em 71% dos pacientes no curso da doença (PETTY; LAXER, 2005, p.353). Evolutivamente, 20,25% dos nossos pacientes apresentaram envolvimento neurológico. Segundo Petty; Laxer (2005, p.353) as estatísticas variam de 20 a 90% de comprometimento neuropsiquiátrico. Importante citar que, apesar de não se ter avaliação do mini-mental destes pacientes antes do diagnóstico de LESJ, evoluíram para *deficit* cognitivo 8 pacientes (10,13% da amostragem) pelo SLICC.

A alteração cognitiva aumentou em 7 % o risco de óbito, possivelmente devido à maior dificuldade de entendimento destes pacientes quanto à enfermidade, menor aderência à terapêutica e maior comportamento de risco no cotidiano. As alterações cognitivas, que não possuem imagem patognomônica em tomografias (TC) ou ressonâncias cerebrais (RMC), não foram avaliadas por neuroimagem em todos os casos para excluir outras causas de demência. Mas, naqueles em que se realizou TC cerebral, havia atrofia cortical difusa, que é a alteração cerebral mais encontrada nos pacientes com LES (ZANARDI; MAGNA; COSTALLAT, 2003, p.5). O diagnóstico de *deficit* cognitivo, que é difícil e controverso, depende da avaliação neuropsiquiátrica completa, do minimental, testes de memória curta, longa e fluência verbal (APPENZELLER; FUJISAWA; COSTALLAT, 1999, p.24), mas, por exemplo, infartos múltiplos cerebrais na RMC poderiam justificar a alteração cognitiva (LALANI et al., 2004) A ressonância magnética tem sido bastante útil na detecção de arterites (angiorressonância), alterações desmielinizantes, como leucoencefalopatia multifocal (ITOH; KANO; NAGASHIO, 2006, p.1033, TOTOLIAN, 2005, p.43), que não foram detectadas nesta casuística, e principalmente nos casos de mielite transversa (OLIVEIRA; GAVIOLI; TOURINHO, 1998, p.27), apresentada em 2 pacientes de nossa amostragem. Outras alterações neurológicas têm sido descritas no LES relacionadas a SAF ou não (BORBA; ASHERSON, 2005, p.377; LEE, SCHEVEN; SANDBORG, 2001, p.417), inclusive neuropatias periféricas (XAVIER et al.; 1997, p.170). Em nossa casuística, houve um caso bem

documentado de SAF em uma adolescente com abortos de repetição e outras manifestações clínicas de LES, que se beneficiou com a heparinização plena. Demais casos não apresentavam trombose venosa ou arterial que permitissem o diagnóstico de SAF, na presença dos Apl. Os dois casos de mielite transversa e o de neuropatia periférica regrediram sintomas com pulsoterapia de metilprednisolona e CFM, não necessitando de anticoagulação, portanto tais manifestações deveram-se ao neurolupus (BORBA; ASHERSON, 2005, p.377; LEE, SCHEVEN; SANDBORG, 2001, p.417, XAVIER et al.; 1997, p.170).

As alterações neurológicas também não se relacionaram diretamente com óbito, mas 40% dos pacientes que faleceram apresentava algum comprometimento neurológico. Um destes pacientes apresentou AVE isquêmico como *causa mortis* registrada em tomografia computadorizada (TC), não tendo apresentado neurolupus até então. Como não houve necropsia, não foi determinado o diagnóstico preciso de trombose venosa por aterosclerose, por síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) secundário ao LES ou arterite por atividade de doença, todos citados como causas de AVE fatal no LES (CONNEN; JEANNERET; HECKER, 2006, p.908). Porém, ainda hoje o grande desafio é diagnosticar se as alterações neuropsiquiátricas são pela atividade do LES, pela SAF ou pelo uso de corticóides ou por processos infecciosos (*delirium* associado a um foco a distância ou foco em SNC tal com abscesso, encefalite), visto os tratamentos serem completamente distintos (AYACHE, 2005, p.37; COSTALLAT et al, 1997, p.135; ZIMMERMANN, 2003, p.219).

Mediante quadro psiquiátrico no LESJ torna-se imperioso descartar infecções, principais causas de óbito na nossa amostragem (60% casos) e em vários estudos nacionais e internacionais (FACÓ et al.; 2005,p. 58, ISIK; KOCA, 2006; OPASTIRAKUL; CHARTAPISAK, 2005, p.1752, SANTOS et al., 1998, p.298), principalmente se o foco da mesma for o próprio SNC (COSTALLAT et al, 1997, p.135) ou houver infecção oportunista. Segundo Facó et al (2005) a maioria das infecções oportunistas e de SNC são diagnosticadas no *post-mortem* como descrito na sua análise de necrópsias em pacientes reumatológicos, ratificando a importância destas em pacientes imunossuprimidos, até porque em 18 pacientes com LESJ necropsiados houve discrepância entre o diagnóstico clínico e o *post-mortem*. Na nossa casuística, 60% dos óbitos ocorreram por septicemia bacteriana,

segundo avaliação clínica e resultados de hemoculturas, e o único caso necropsiado foi a óbito por atividade de doença, que levou a tamponamento cardíaco, já que as culturas foram negativas para germes piogênicos, fungos e tuberculose.

Dentre as manifestações cardiovasculares, segundo Sella, Nunes, Sato (1999, p.162), a pericardite é a mais freqüente, sendo observada de 11 a 58% dos casos, mas mais comumente encontrada em autópsias (43 a 100%) do que em séries clínicas. Nossos pacientes apresentaram em 12% esta manifestação, corroborando com as estatísticas mundiais (PETTY; LAXER, 2005, p.355). O tamponamento cardíaco, evento raro, acometeu um dos nossos pacientes. É descrito que pode ocorrer em 1% dos LES (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.168; *ibid*, 2004, p.260). Apresentavam recorrência da pericardite 3 casos que evoluíram a óbito na nossa amostragem, mas a serosite não se mostrou como variável associada ao óbito na avaliação estatística. Um paciente apresentou inicialmente pericardite urêmica, devido à insuficiência renal, mostrando que nem toda pericardite é devida à serosite lúpica.

As alterações valvares, principalmente regurgitações mitral e tricúspide, foram encontradas na nossa casuística em 6,41%, mas constatadas por ecocardiografia transtorácica ao exame físico alterado. Em adultos, descrevem-se até 84% de pacientes com valvulopatias, detectáveis, mesmo sem sintomatologia, por ecocardiografia transesofágica (SELLA; NUNES; SATO, 1999, p.164; PEREZ-VILLA; FRONT; AZQUETA, 2005, p.460). Alguns estudos demonstraram maior freqüência de alterações valvares associadas à presença de anticorpos SS-A e SS-B, mas são controversos os que as relacionam a anticorpos antifosfolídeos (.PEREZ-VILLA; FRONT; AZQUETA, 2005, p.460). Petty; Laxer (2005, p.355) já descrevem no LESJ a necessidade cirúrgica de correção valvar decorrente da atividade inflamatória da doença (MAURY;TEPPO, 1989, p. 47, ALCOCER et al., 1984, p.126).

Ainda podem ocorrer miocardite, ICC (2,53% desta casuística), hipertensão pulmonar, doença arterial coronariana (DAC) e distúrbio de condução pelo LESJ, citados por Petty, Laxer (2005, p.354) e Sella, Nunes, Sato (1999, p.162), respectivamente, em até 75%, 44%, 43% e 16% dos casos. Petty, Laxer (2005, p.344) relatam que quanto maior a sobrevida no LESJ maiores as chances de

apresentar DAC , até pelo maior risco de aterosclerose (GORMAN; ISEMBERG, 2004, p.944) e que aproximadamente 5% dos pacientes sofrem de microinfartos assintomáticos, enquanto outros 5% apresentam desfecho fatal. Mas, quanto maior a atividade da doença lúpica, maior o nível de citocinas pró-inflamatórias (ALCOCER et al., 1984, p.126, LELLOUCHE; MARTINUZO; SAIO, 1991, p.2895; MAURY;TEPPO, 1989, p.47), sendo pior o grau das lesões cardíacas, principalmente a coronariana, conforme avaliado por Sella, Nunes, Sato (2004; p.265, 2003; p.80). Não houve quaisquer destas manifestações coronarianas encontradas nesta casuística, até pelo curto período de evolução clínica. Além disso, só foram rastreados através de exames mais sensíveis pacientes com alguma queixa clínica.

Encontramos na disfunção ventricular um dos descritores do SLICC relacionados ao óbito e há muito pouco na literatura acerca disso. Júnior, Sato, Lopes et al (1996, p.22) já haviam descrito que pacientes com LES que apresentassem disfunção ventricular com comprometimento do trabalho cardíaco poderiam ter dificuldade no equilíbrio hemodinâmico, isto somado a um evento infeccioso poderia contribuir para mais rápida falência cardíaca, choque cardiogênico e óbito (ROBERTS; HIGH, 1999).

As manifestações pulmonares não estiveram relacionadas a maior risco de óbito, a exceção da embolia pulmonar, por ser um evento grave e de difícil diagnóstico clínico sem TC torácica. Um paciente iniciou a doença com pneumonite, que apesar de grave, evoluiu bem com a imunossupressão. O envolvimento pleural foi a principal manifestação do aparelho respiratório, ocorrendo clínica e radiologicamente em 27,8% da nossa casuística, de acordo com estudos que relacionam pleurite em até 56% dos pacientes, havendo derrame pleural detectado em até 30% casos (BONFANTE; ALMEIDA; CARMO, 1998; p 92).

Vimos que o tempo decorrido entre início de sintomas e diagnóstico da doença foi inferior aos 6 meses até 1 ano relatados por Petty, Laxer (2005, p.353), provavelmente porque tais pacientes se encontrassem em um serviço de referência. Mesmo assim, dos casos que tinham FAN não reator ou não apresentavam comprometimento sistêmico nos primeiros 6 meses de doença, 9 (11,39%) levaram a outros diagnósticos que não LESJ. Três casos foram inicialmente diagnosticados como Febre Reumática (3,79%), 2 como Artrite Idiopática Juvenil (2,53%), 1 como

Psoríase (1,26%), 1 como PTI (1,26%), 1 como Síndrome de Evans (1,26%) e outro com anemia hemolítica auto-imune (1,26%). Isto apenas exemplifica que o LESJ pode mimetizar várias doenças e levar à confusão diagnóstica ainda atualmente (STICHWEH et al, 2004; SWAAK et al, 1999; TLACUIO-PARRA et al, 2000).

Quanto à história de autoimunidade na família, 11 pacientes (13,92%) apresentaram algum relato em parentes de primeiro grau, por exemplo: mãe com psoríase, irmãos com Febre Reumática, PTI, vitiligo e 9 casos eram de LES na família. Na história de autoimunidade familiar, 81,8% dos relatos foram de LES em pais, irmãos, avós, tios e primos, nos mostrando que há muito para se entender nestas doenças e aponta para uma suscetibilidade genética para desencadear as mesmas (MCCURDY, 1999)

Apesar de todo o aconselhamento contraceptivo, do tratamento multidisciplinar, 3 adolescentes engravidaram em atividade de doença, sendo que dois dos RN nasceram a termo, PIGs. Provavelmente, o sucesso foi devido à experiência do ambulatório de pré-natal nas doenças autoimunes realizado no HUPE, com cardiocografia mensal e acompanhamento estreito das gestantes. Uma destas adolescentes apresentou trombose venosa profunda e aborto, somente conseguindo engravidar posteriormente com o tratamento da SAF (BORBA; ASHERSON, 2005, p.377; LEE, SCHEVEN; SANDBORG, 2001, p.417).

Embora a sobrevida tenha aumentado significativamente no LES, a mortalidade pela doença ainda é alta, 3 vezes maior do que na população geral, segundo Costallat et al (1997, p.205). Entretanto, morbidade pela doença também é grande, diminuindo a qualidade de vida destes pacientes. Por exemplo, outros danos encontrados na nossa casuística (como catarata, osteonecrose, necrose de polpa digital, úlceras em pele, diabetes, convulsões) e que não se relacionaram a maior probabilidade de óbito, geram limitações visuais, físicas ou mesmo estéticas. Há a necessidade de se implementar pesquisas neste campo, já que tais limitações no cotidiano podem contribuir para abandono às consultas e ao tratamento, acarretando dano psicossocial irreversível e exclusão social.

As causas de óbito geralmente estão relacionadas à própria doença, à terapêutica imunossupressora implementada e a quadros infecciosos. A infecção é a principal causa de óbito e está intimamente relacionada à nefrite em atividade ou a sua terapêutica (Costallat et al., 1997, p.205; LEN; TERRERI; HILÁRIO, 2002,

p.219). Neumann et al e Costallat et al verificaram que apesar de a nefropatia lúpica estar presente na maioria dos casos que evoluem ao óbito, em nenhum tem sido descrita como *causa mortis* direta. Os óbitos conseqüentes à aterosclerose e a distúrbios cardiovasculares (devidos à idade, microangiopatia e ao uso crônico de corticosteróides) e neoplasias (pelo uso de imunossupressores) têm aumentado proporcionalmente à sobrevida e, talvez em um acompanhamento de 30 ou mais anos de pacientes com LESJ começemos a observar maior freqüência de DAC e neoplasias (GLADMAN; UROWITZ, 2004, p.434; NACACH et al., 2000; NEVILLE; KASSIS, 2006; WEIDEBACH et al, 1999, p.237).

A sobrevida em nossa casuística foi de 98,7% em 2 anos, 94,2% em 5 anos e 84,7% em 10 anos, dados que fazem supor que a maior precocidade diagnóstica, melhor condução terapêutica e o trabalho multidisciplinar com estes pacientes alterem a mortalidade pela doença. Em 1960 sobreviviam pouco mais de 50% dos pacientes acompanhados por 5 anos, o que é exemplificado na revisão realizada pela Universidade de Stanford de 41 estudos de coorte de sobrevivência em diversos países da América do Sul, Norte, Europa e Ásia ,no período de 1949 a 1999 (TRAGER; WARD, 2001, p.349). Esta realidade ainda poderá melhorar muito nas crianças com as avaliações seriadas dos protocolos de definição da atividade e remissão de doença e da terapêutica aplicados pelo PRINTO (RUPERTO; MARTINI, 2004). Alguns estudos apontam para maior mortalidade em orientais (MOK; MAK; CHU, 2005; MOK, LAU, 2003) e grupos da Polinésia (PETTY; LAXER, 2005, p.343) e Egito (BARK, 2005), propondo a necessidade de mais estudos demográficos e imunogenéticos, visando reconhecer as variáveis clínicas, laboratoriais, genéticas e histopatológicas de pior prognóstico e implementar modalidades terapêuticas menos tóxicas e mais eficazes para cada indivíduo.

9 CONCLUSÕES

O LESJ é uma doença de características variáveis de acordo com a população estudada e qualquer conclusão retirada desta amostragem precisará ser confirmada por novas pesquisas. Possivelmente, os 79 pacientes que se encontram neste trabalho podem representar estatisticamente o todo de pacientes com LESJ no estado do RJ, onde se estima haver 350 crianças e adolescentes com esta doença, somando os serviços de referência.

Nossas conclusões mais relevantes foram:

- ❖ A doença predominou no gênero feminino, tendo aumentado esta proporção quanto mais próximo à puberdade, conforme descrito em todos os estudos nacionais e internacionais demográficos da doença. Porém, a proporção de óbitos foi semelhante entre os gêneros, apesar de vários trabalhos proporem que os meninos têm pior prognóstico.
- ❖ Predominou em não caucasóides, o que era de se esperar em uma população miscigenada como a brasileira, onde seria difícil caracterizar uma única ascendência, uma raça pura. Isto pode contrariar algumas séries internacionais, onde asiáticos e negros teriam maior prevalência da doença e estes últimos, um prognóstico mais reservado, já que apresentariam maior risco de HAS e IRCT, e maior propensão ao óbito.
- ❖ Nossos pacientes não caucasóides apresentaram maior morbidade cumulativa (SLICC) que os caucasóides, sendo estatisticamente significativa. Isto seria previsível, já que negros, pelos artigos citados, com LES têm mais nefrite grave, IRCT, alopecia cicatricial, diabetes e

outros danos. Mas, as proporções de óbito foram semelhantes entre estes dois grupos, o que contraria, a princípio, estudos de mortalidade em negros com LES. Mas, nossos não caucasóides não são só negros, pelo contrário, representam todas as raças que “aparentem não ser a branca caucasiana”.

- ❖ Houve SLICC global baixo de 0,96, não tendo a maioria dos pacientes apresentado morbidade (Mediana SLICC = 0). Mas, pacientes que foram a óbito apresentaram a média dos SLICC (1,9) estatisticamente maior do que os que sobreviveram (0,826). Portanto, o grau de morbidade cumulativa foi uma das variáveis relacionadas ao óbito.
- ❖ Se não caucasóides tiveram maiores valores de SLICC e este foi fator relacionado ao óbito, então, podemos supor que quem tem maior morbidade, tem maior risco de óbito. Em contra-partida, os não caucasóides teriam maior risco de óbito.
- ❖ A morbidade foi maior quanto maior o curso da doença, tendo o SLICC de pacientes com menos de 60 meses sido menor estatisticamente que o de pacientes com mais de 60 meses de doença.
- ❖ Avaliando estatisticamente as variáveis de morbidade: as disfunções cognitiva e ventricular e a embolia pulmonar aumentariam o risco de óbito. Porém, como só houve um óbito por embolia pulmonar e um devido à disfunção ventricular não pudemos transpor tal resultado para a população geral. Inclusive, os exames que diagnosticavam tais condições só foram realizados nos pacientes que apresentavam queixas em tais sistemas e não em toda a casuística. Assim, concluímos que o deficit cognitivo foi a única variável do SLICC relacionada ao óbito. Há poucos estudos acerca de morbidade em LESJ, nenhum praticamente relaciona estas variáveis à mortalidade, mostrando que são necessários mais trabalhos quanto ao RR de óbito no LESJ.
- ❖ A nefrite e a IRCt que, em várias séries são apontadas como os grandes preditores da mortalidade no LESJ, na nossa casuística não influenciaram a sobrevida. Isto corroborou a alguns trabalhos em crianças e adultos com LES em que a nefrite, tendo o devido

tratamento em centros de referência, mesmo associada a IRCt , não aumentou por si só a mortalidade.

- ❖ À época do diagnóstico nenhum critério clínico do LESJ se relacionou diretamente a mais eficaz definição diagnóstica, nem o rash malar. Pacientes com FAN reator e não reator nos 6 primeiros meses apresentaram período entre início de sintomas e diagnóstico semelhantes, o mesmo ocorrendo com o SLICC. O dano cumulativo foi também semelhante entre os pacientes diagnosticados mais precocemente e os que necessitaram de maior tempo de definição diagnóstica.
- ❖ A maioria dos óbitos foi por infecção (60%). Não conseguimos correlacioná-los com nefrite lúpica em atividade ou atividade da doença em outros sistemas como vários trabalhos propõem. Mas, quanto às medicações imunossupressoras, nenhuma se mostrou estatisticamente mais relacionada ao óbito ou a alguma infecção específica, apesar de todos os que faleceram por infecção estarem imunossuprimidos por estas medicações.

Este trabalho contribui para compreendermos a história natural do LESJ no nosso meio e , possivelmente em conjunto com os vários outros relatados na literatura, algum dia possamos intervir mais eficazmente evitando não só maiores taxas de mortalidade pela doença, mas principalmente a morbidade encerrada pela mesma e pelas medicações das quais dispomos atualmente. A sobrevida melhorou, mas os danos estão aparecendo cada vez mais. Se morbidade e mortalidade estão intrincadas devemos trabalhar para evitar os danos cumulativos ou futuramente trataremos mais das complicações do que da própria doença. O trabalho multidisciplinar e a preocupação com a qualidade de vida destes pacientes foram importantes para a sobrevida observada no nosso estudo ser superior a de outros realizados na literatura. Nosso objetivo maior deve ser ajudar nossos pacientes a viver cada dia com qualidade e não somente fazê-los “sobreviver” cercados de limitações.

10 OBRAS CITADAS

ABDULLAH, S.; STALLWORTH, J. SLE and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case and review. *Pediatr Nephrol.* v 16, p.672-4, 2001.

ABU-SHAKRA, M; UROWITZ, MB; GLADMANN, DD: Improved survival in a cohort of SLE patients compared to general population over 25 year period of observation. *Arthritis Rheum .* v 37 (suppl 9), S 216, 1994.

_____ et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a singer center II. Predictor variables of mortality. *J Rheumatol.* v22, p1265-1270, 1995.

ALCOCER, VJ et al. Defective monocyte production of, and T lymphocyte response to interleukin-1 in the periferal blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* v 55, p 125-127, 1984.

APPENZELLER, S. ; COSTALLAT , L.T.L. Comprometimento primário de sistema nervoso central no lupus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* v 43, n 1, p. 20-25, 2003.

_____ ; FUJISAWA, G. Distúrbios cognitivos no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* v 39, n 2, p 70-74, 1999.

_____ ; MARINI, R. Curva de sobrevida e fatores prognósticos no Lupus Eritematoso Sistêmico infanto-juvenil. *Rev Bras Reumatol.* v 45 ,n 4, p.195-200, 2005.

ARANOW, C; GINZLER, E.M. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*.v 9, n3, p. 166-9, 2000

AYACHE, DCG; COSTA, IP. Alterações da personalidade no lupus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*, v 45, n 5, p. 313-8, 2005.

AZEVEDO, Adriana Rodrigues Miguel. *Lupus Eritematoso Sistêmico em crianças e adolescentes*. Niterói, 2001.173 f. Dissertação (monografia apresentada ao final do curso de Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2001.

AZULAY, Ruben D; AZULAY, David R. *Dermatologia - Azulay & Azulay*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 305-308.

BARBANO, G; GUSMANO, R; DAMASIO, B et al. Childhood-onset lupus nephritis: a single center experience of pulse intravenous cyclophosphamide therapy. *J Nephrol*. V15, p123-129, 2002.

BARK, A. Epidemiology, treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Nephrol*. V20, n8, p1081-6,2005.

BASTOS, Wanda A; SACCHETTI,Silvana B;SANTOS,Maria C. *Lupus Eritematoso Sistêmico*. In: OLIVEIRA, Sheila K.; AZEVEDO, Eneida Corrêa. *Reumatologia Pediátrica*. Rio de Janeiro : Revinter,2001.683p. Pt II,cap 14,p 231-254.

BEIMLER, J.H.M; ANDRASSY, K. Cyclophosphamide treatment in systemic necrotizing vasculitis and lupus nephritis. How long? How much? *Pediatr Nephrol* . v. 19, p. 949-955, 2004.

BEZERRA, E.L.M et al. LES: Perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente.*Rev Bras Reumatol*, v 45, n 6, p 339-342, 2005.

BOGDONOVIC, R; NIKOLIC, V; PASIC, S et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol* v19, p 36-44, 2004.

BOLETIS, J.N. et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *The Lancet*. v 354, p.569-570, 1999.

BONFANTE, HL; ALMEIDA, RC; CARMO, WB et al. Derrame pleural refratário no lúpus eritematoso sistêmico: revisão de literatura e relato de caso clínico. Rev Bras Reumatol.v 38,n 2,p91-98, 1998.

BORBA, E.F; BONFÁ, E; ASHERSON, R.A. Desvendando a Síndrome Antifosfolípide Catastrófica. Rev Bras Reumatol. v 45, n 6, p 374-381, 2005.

BRAGA, J. A. P. et al. PTI como manifestação inicial do LESJ. Rev Bras Reumatol. V 43, n 6, p.392-6, 2003.

CABRAL, D.A.; TUCKER, L. B. Malignancies in children who initially present with rheumatic complains. J Pediatrics. v. 134, p. 53-57, 1999.

CAMARGO JF et al. Autoimmune rheumatic diseases in the intensive care unit: experience from a tertiary referral hospital and review of the literature. Lupus,v 14, p 315-320,2005.

CHOON, L.W., WANG. F., BOSCO J.J. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for SLE. Lupus v. 4, p. 11-14, 1995.

CHRISTMANN, R.B.et al. Vasculite mesentérica como única manifestação de atividade lúpica: a importância de um diagnóstico precoce. Rev Bras Reumatol. V43, n1, p.69-72, 2003.

CONNEN, K.L; JEANNERET, C; HECKER, B et al. Acute occlusive large vessel disease leading to fatal stroke in a patient with systemic lupus erythematosus. Arteritis or atherosclerosis.? Arthritis Rheum. v 54,.n 3, p 908-913,2006.

COSTALLAT, L.T.L et al. Avaliação neurofisiológica no lúpus eritematoso sistêmico.Rev Bras Reumatol.v 37,n 1,p 31-36, 1997.

_____. Causas de óbito em Lupus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reumatol. 1997; 37 (4): 205-209.

_____. Lupus eritematoso sistêmico e infecção no sistema nervoso central: estudo retrospectivo de 350 casos. Rev Bras Reumatol, v 37,n 3,p 133-137, 1997.

CRESPO M.R. Gonzalez et al. Magnetic resonance imaging of the brain in SLE. Br. J. Rheumatol. V. 34, p. 1055-1060, 1995.

DERKSEN,R; HENÉ, RJ; KATER,L. The long term clinical outcome of 56 patients with biopsy-proven lupus nephritis followed at a single center. *Lupus*. V 1, p97-103, 1992.

FACÓ, MM et al. Avaliação dos óbitos e necrópsias em pacientes internados em um serviço de reumatologia pediátrica por um período de dez anos. *Rev Bras Reumatol*, v 45,n 2,p 55-63, 2005.

FAREWELL , V.T. et al Tracing studies and analysis of the effect of loss to follow-up on mortality estimation from patient registry data. *Appl Statist*. V 52. pt 4,p.445-456, 2003.

FIEHN, C; HAJJAR, Y; MUELLER, K et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*.v 62, p 435-439,2003.

FRONT, Josef et. al. SLE in childhood: analysis of clinical and imunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann rheum dis*. v. 57, p. 456-459, 1998.

FU LW, et. al. Clinical efficacy of cyclosporin in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Br. J. Rheumatol*. v. 37 p. 207-221, 1998.

FUJINAGA; S., et al. Introduction therapy with low -dose intravenous cyclophosphamide, oral mizoribine, and steroids for severe lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol*. V20, p.1500-3, 2005.

GATTORNO, M. et al.. Antiphospholipid antibodies in paediatric SLE, JCA and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titer anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Rheumatol*. v. 34 p. 873-881, 1995

GINZLER, EM et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. Entry variables as predictor of prognosis. *Arthritis Rheum*. v 25, p 601-612, 1982.

GLADMAN, Dafna D; UROWITZ, Murray B. Connective tissue disorders - Systemic Lupus Erythematosus. In: HOCHBERG, Marc C et al. Practical Rheumatology. 3 ed. USA: Mosby, 2004. 643p. Pt 9, cap 33, p.417- 438.

GLADMAN, D; GINZLER, E; GOLDSMITH, C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 39:363-9, 1996.

_____; UROWITZ, MB; GOLDSMITH, CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum .40:809-13, 1997.

GOO, YS; PARK, HC; CHOI, HY. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. Yonsei Medical Journal v 45, p 199-206, 2004.

GRANATA, A; STELLA, M; SANTORO, D et al. Acute renal failure secondary to retroperitoneal fibrosis as first anifestation of lupus nephritis. G Ital Nefrol. V23 (1), p 86-89,2006. GORMAN, C; ISEMBERG, D. Atherosclerosis and lupus. Rheumatology. v 43, p943-945, 2004.

GRIMBACHER, B. et. al. Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to SLE with intravenous pulse cyclophosphamide: a clinical case report and review of the literature. Br. J. Rheumatol. v. 37, 1023-1028, 1998.

HAHN, Bevra H. Lupus Eritematoso Sistêmico. In: BRAUNWALD, Eugene et al. Harrison – Medicina Interna .15 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, 2002. 2978p .pt 12, cap.311, p 2037-2044.

HILÁRIO, MOE. Nefropatia Lúpica. Rev Bras Reumatol. v 43, supl 1, 2003.

HOCHBERG, MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. Arthritis Rheum 1997;40:1725.

INANC, M. et. al. Anti-beta 2 – glycoprotein I, anti-prothronbin and anticardiolipin antibodies in a longitudinal study or parcients with SLE and antiphospholipid syndrome. Br. J. Rheumatol. v. 37, p. 1089-1094, 1998.

ISIK A, KOCA SS. Necrotizing fasciitis resulting from streptococcus pneumoniae in recently diagnosed systemic lupus erythematosus case: a case report. Clin Rheumatol, 2006.

ITOH, K; KANO, T; NAGASHIO, C et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum . v 54,n 3, p 1020-1025,2006.

JUNIOR, AA; SATO, EI; LOPES, AC et al. Alterações hemodinâmicas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol.v 36,n 1,p19-24, 1996.

JUNIOR, P.L. et al. Pesquisa de anticorpos linfocitotóxicos em pacientes com lupus neuropsiquiátrico e não neuropsiquiátrico. Rev Bras Reumatol, v 43, n1, p 8 -13, 2003.

KAKEHASHI, A.M. et al. Hepatite auto-imune e LES: relato de caso e diagnóstico diferencial. Rev Bras Reumatol. v 39, n 6, p.353-356, 1999.

KAYSER, C; ANDRADE, L.E.C. Disfunção tímica e suas possíveis implicações nas alterações imunológicas do lupus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol, v 43,n 1,p 26-31,2003.

KAZUKI,K et al. Vasculitis associated with septicemia: case report and review of literature. Pediatr Nephrol. v 16, p 1089-1092, 2001.

KOH, ET et al. SLE mortality in an oriental population. Lupus. V 6, p27-31,1997.

LALANI, T A; KANNE,J P; HATFIELD, G A et al. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. Radiographics.v 24,n 4 p1069-86, 2004.

LATORRE, LC; LATORRE, MRDO; GOTLIEB, SLD et al. Sobrevida renal em pacentes com nefrite lúpica: variáveis preditoras para desenvolvimento de insuficiência renal terminal. Rev Bras Reumatol. v 38,n 6,p 349-354, 1998.

LEE, T.; SCHEVEN E.V; SANDBORG, C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Current Opinion in Rheumatology* v 13, p 415-421, 2001.

LEHMAN, T.J.A; ONEL, K. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood SLE. *J. Pediatr.* V136, n 2, p.243-247, 2000.

LELLOUCHE, F; MARTINUZZO, M; SAIO, P et al. Imbalance of tromboxane/prostacyclin biosyntheses in patients with lupus anticoagulant. *Blood* v78, p. 2894-2899, 1991.

LEN, C.A; TERRERI, M.T; HILÁRIO, M.O.E. Lupus eritematoso sistêmico juvenil e infecção. *Rev Bras Reumatol*, v 42,n 4,p 218-221, 2002.

MACHADO, C.; RUPERTO, N. Consenso em Reumatologia Pediátrica. Parte II: Definição de melhora clínica no LES e DMJ. *Rev Bras Reumatol* . v 45, n 1, p.14-19, 2005.

MANGER K. et al. Definition of risks factors of death, end stage renal disease, and tromboembolic events in a monocentric cohort of 338 pacientes com SLE. *Ann Rheum Dis*, v 61,p 1065-1070, 2002.

MARINI, R. ; COSTALLAT, L.T.L. Lupus Eritematoso Sistêmico juvenil: manifestações clínicas, laboratoriais e evolutivas em 59 pacientes. *Rev Bras Reumatol*. v 39 , n 5, p.252-258, 1999.

MAURY, C.P; TEPPPO, A.M. Tumor necrosis factor in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* v 32, p 46-50, 1989.

MAVRAGANI, C.P.; MOUTSOPOULOS, H.M. Lupus Nephritis: Current issues. *Ann Rheum Dis*.v 62, p 795-798, 2003.

MCCURDY, D. Genetic susceptibility to the connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol*.v11, n 5, p 399-407, sep, 1999.

MCGHEE, J.L; KICKINGBIRD, L.M; JARVIS,J.N. Clinical utility of antinuclear antibodies tests in children. *BMC Pediatr.* V 9, p. 4-12, 2004.

MEDEIROS, MMC; HOLANDA, FFN; MOTA, RS et al. Análise de 95 biópsias renais de pacientes com nefrite lúpica: Correlação clínico-histológica e fatores associados a insuficiência renal crônica. Rev Bras Reumatol.v 44,n 4,p 268-276, 2004.

MOK, CC; LAU, CS. Lupus in Hong Kong Chinese.Lupus. v 12,p 717-722,2003.

_____; WONG R.W. Risk factors for avascular bone necrosis in SLE. Br. J. Rheumatol. v. 37, p. 897-900, 1998.

MOK, C.C; WONG, R.W.S; LAI, K.N. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. Ann Rheum Dis. V.62, p.799-804, 2003.

MOK, C.C; MAK, A; CHU, W.P. et al. Long-term survival of southern chinese patients with SLE: a prospective study of all age-groups. Medicine (Baltimore).v 84, n 4, p. 218-24, 2005.

MORONI, G.; TANTARDINI, F.; PONTICELLI, C. Renal replacement therapy in lupus nephritis. J Nephrol. v 16,p. 787-791, 2003.

NACACH, A. Z.; BARR, S. G.; MAGDER, P. M. Damage in SLE and its association with corticosteroids. Arthritis and rheumatism. Baltimore, v. 43, n. 8, p. 1801-1808, 2000.

NEILSON, Eric G.; COURSER, William G. Immunologic Renal diseases. Philadelphia, ed lippincott rarens, 1996, p. 1055-1089.

NERY, FG; BORBA, EF; NETO, FL. Influência do estresse psicossocial no lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol.v 44,n 5,p 355-361, 2004.

NEUMANN, K; WALLACE, DJ; AZEN, C et al: Lupus in the 1980s: influence of clinical variables, biopsy,and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. Semin Arthritis Rheum v 25,p 47-55, 1995.

NEVILLE, C; RAUCH, J; KASSIS J et al. The persistence of anticardiolipin antibodies is associated with an increased risk of the presence lupus anticoagulant and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies. Rheumatology (Oxford), v 1, 2006

NUNES, M.J. et al. Esplenectomia como tratamento da plaquetopenia refratária ao

LES e SAF primária. Rev Bras Reumatol. v 39, n 4, p.191-194, 1999.

OLIVEIRA, EA; GAVIOLI, IL; TOURINHO, TF et al. Associação de mielite transversa e lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol.v 38,n 1,p 26-30, 1998.

OLIVEIRA, Sheila KF. Lupus Eritematoso Sistêmico Juvenil. In:____. Reumatologia para pediatras. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. 372 p. Pt II, cap6, p132-152.

OPASTIRAKUL, S; CHARTAPISAK, W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. Pediatr Nephrol, v 20, p. 1750-1755, 2005.

ORDI-ROS, José et al. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. J. Rheumatology. v. 27, p. 1429-33, 2000.

PARICHATIKANOND, P; FRANCIS, ND; MALASIT, P et al. Lupus nephritis: Clinicopathological study of 162 cases in Thailand. J Clin Pathol.v 39, p. 160-166, 1986.

PASTÉN, R; MASSARTO, L; ROSEMBERG, H et al. Curso clínico de la nefropatía membranosa lúpica pura. Rev Méd Chile. V 133, p. 23-32, 2005.

PEREZ-VILLA, F.; FRONT, J.; AZQUETA, M et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective, long-term follow-up study. Arthritis Rheum. v 53, n 3, p 460-7, 2005.

PERFUMO, F; MARTINI, A. Lupus nephritis in children. Lupus.v 14, p.83-88, 2005.

PETTY, Ross E; LAXER, Ronald M. Systemic Lupus Erythematosus. In: CASSIDY,James T et al. Textbook of pediatric Rheumatology. 5 ed. USA: Elsevier Saunders,2005. 792p. Pt 3,cap 16, p. 342-391.

PETROVIC, R et al. Comparison of various cyclophosphamide treatment regimens on the course and outcome of lupus nephritis. Srp Arh Celok Lek v.130 (suppl 3), p.19-25, 2002 (abstract).

PISTNER, M; WALLACE, DJ; NESSIM, S et al. Lupus erythematosus in 1980s : a survey of 570 patients. Semin Arthritis Rheum. v 21, p. 55-64, 1991.

RIBEIRO, Francine Machado. Atividade do Lupus Eritematoso Sistêmico na insuficiência renal terminal: Análise da população em diálise no Grande Rio. Niterói, 2004. 96 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2004.

ROBERTS, WC; HIGH, ST. The heart in SLE. *Curr Probl Cardiol* .v 24, n 1, p1-56 , 1999.

ROCHA; F.A.C.; OLIVEIRA, K.R.B. Cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida no LES. *Rev Bras Reumatol*. V37, n 2, p. 89-92, 1997.

RUPERTO, N.; MARTINI, A. International research networks in pediatric rheumatology: the PRINTO perspective. *Curr Opin Rheumatol*. V 16, n 5, p.566-70, 2004.

SAMPAIO, Sebastião A.P.; RIVITTI, Evandro A. *Dermatologia*. 5.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998.

SANTOS, D.D et al. Lúpus eritematoso sistêmico e infecção por CMV: descrição de casos. *Rev Bras Reumatol*. v 38,n 5,p 297-301, 1998.

SATO, E.I et al. Lupus Eritematoso Sistêmico: Tratamento do acometimento sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. v 44, n 6, p.458-463, 2004.

_____. Lupus Eritematoso Sistêmico: Tratamento do acometimento cutâneoarticular. *Rev Bras Reumatol*, v 44,n 6,p 454-457,2004.

SAUMA MFLC, NUNES NAC, LOPES LFM. Estudo retrospectivo das manifestações clínicas e laboratoriais de 104 pacientes com LES, em Belém, PA,Brasil (1990-1999). *Rev Bras Reumatol*, v 44, p. 192-197, 2004.

SELLA, E.M.C; NUNES, D.S; SATO, E.I. Manifestações cardiovasculares no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*.v 39,n 3, p 161-170, 1999.

_____. Estudo de perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*.v 44,n 4, p.259-67, 2004.

_____. Estudo de perfusão miocárdica e fatores de risco coronário em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*.v 43,n 2, p.73-83, 2003.

SELEZNICK, M.J ; FRIES; J.F. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* v 21, p.73-80, 1991.

SERDULA, M.K; RHOADS, G.G. Frequency of SLE in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum .* v 22, p.328-333,1979.

SOUZA, A.W.S; HATTA, F.S; SATO, E.I et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. *São Paulo Med J.* v 123, n 3, p137-42, 2005.

STICHWEH, D.; ARCE, E.; PASCUAL, V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* V 16, n 5, p. 577-87, 2004.

SUEHIRO, R.M. et al. Uso de Micofenolato Mofetil em pacientes com LESJ e nefrite refratária. *Rev Bras Reumatol.* v 44, n 5, p.390-395, 2004.

SWAAK; A.J.G. et.al. SLE: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology.* v. 37, p. 897-958, 1999.

TLACUILO-PARRA, J.A; GUEVARA-GUTIERREZ, E.; GARCIA DE LA TORRE, I. Factitious disorders mimicking SLE. *Clin Exp Rheumatol.*v 18, n 1, p. 89-93, 2000.

TOTOLIAN, N.A. Magnetic-resonance tomography in differential diagnosis of brain lesions in demyelinating and systemic autoimmune diseases. *Zh Nevrol Psikhiatr.* V 105 ,n 5, p.42-46, 2005.

TRAGER, J.; WARD, M.M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology.* v 13, p.345-351, 2001.

VIEIRA, Edilson S; HILARIO; Maria Odete. Diagnóstico e tratamento em reumatologia pediátrica e do adulto. Vitória: Ed do autor,1998.

VILAR, M.J.P; RODRIGUES,J.M.;SATO E.I. Incidência do Lupus eritematoso sistêmico em Natal,RN-Brasil. *Rev Bras Reumatol,* v 43,n 6,p 347-351,2003.

WALLACE, Daniel J.; HAHN Bevara Hannahs. *Dubois's lupus erythematosus.* 5.ed., Baltimore, William and Wilkins, 1997.

WANG, L.C; YANG, Y.H; LU, M.L et al. Retrospective analysis of the renal outcome of pediatric lupus nephritis. Clin Rheumatol. v 23, p 318-323, 2004.

WEIDEBACH, W.F.S et al. Tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico na infância. Rev Bras Reumatol. v 39, n 4, p.237-240, 1999.

XAVIER, A.J.D et al. Polineuropatia periférica no LES: terapêutica com “pulses” de metilprednisolona e ciclofosfamida. Rev Bras Reumatol, v 37,n 3,p 169-171,1997.

YEE, C. S. et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone and prednisolone in lupus nephritis. Ann Rheum Dis. v 63, p. 525-29, 2006.

ZANARDI, V.A; MAGNA, L.A; COSTALLAT, L.T.L.Alterações tomográficas cerebrais em pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES): o papel da atrofia cerebral. Rev Bras Reumatol, v 43,n 1,p 1-7, 2003.

ZIMMERMANN, A.F. Envolvimento neuropsiquiátrico em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol. v 43,n 1,p. 49-55, 2003.

11 ANEXOS

11.1 FATORES DE RISCO GENÉTICOS PARA O LES

Alta taxa de concordância (14-57%) em gêmeos monozigóticos
Frequência aumentada (5-12%) de LES, auto-anticorpos e defeitos de células supressoras em parentes de primeiro grau
Frequência aumentada: HLA-B8, DR2, DR3, DQA1, DQB1
Deficiência de C2, C4 (sobretudo C4A), CR1
Certos marcadores Gm
Genes dos receptores de células T(TCR)
Anti-DNA associado com DQ2.1(DQA1*0501)-DR3 (*0301); DQ 6 (DQA1*0602)-DR 2, DR13; DQ8 (DQB1*0302)-DR4
Anti-Sm associado com DQw6 (DQB1*0602)- DR2 (*1501/1503)
Anti-RNP associado com DQw5-DR1,DR10; DQ7-DR 5, DR 4, DR53; DQ8-DR4,DR53; DQ4-DR8,DR3
Anti-Ro (SS-A) associado com DR2, DR3, DQA1/DQB1, C2D
Anti-La (SS-B) associado com DQ7-DR5,DR4; DQ4- DR8,DR3; DQ 8-DR4
Antifosfolípido associado com DQ2.2-DR7-DR53,DQ7-DR 5, 4, 53; DQ8-DR4,53; DQ4-DR8,3; DQ6-DR6
Anti-P ribossomal associado com DQ 6-DR2 ,DQ8-DR4

Fonte: TAN, FK;ARNETT, FC: The genetics of lupus. *Curr Opin Rheumatol* 10:399,1998

11.2 FÁRMACOS QUE INDUZEM LUPUS

DEFINIDOS	POSSÍVEIS	POUCO PROVÁVEIS
Hidralazina Procainamida	Fenitoína Penicilamina Isoniazida Clopromazina Alfa-medildopa Quinidina Sulfonamidas Propiltiouracil Practolol Acebutolol Carbonato de lítio p-aminossalicilato Nitrofurantoína Tartrazina Atenolol Metroprolol Oxprenotol Mefenitoína Primidona Trimetadiona Etossuximida Metimazol Captopril Clortalidona Carbamazepina Feniletilacetiluréia	Griseofulvina Fenilbutazona Anticoncepcionais orais Sais de ouro Penicilinas Hidrazina L-canavanina Ácido aminossalicílico Estreptomicina Tetraciclina Metiltiouracil Oxifenisatina Tolazamida Metisergida Reserpina Isoquinazepan

Cecil, 1997

11.3 CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO LES

CRITÉRIOS	DEFINIÇÃO
1. Erupção malar (vespertilho)	Eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malaras, com tendência a poupar as pregas nasolabiais. “asa de borboleta”
2. Erupção discóide	Manchas eritematosas elevadas com escamas ceratóticas aderentes e obstrução folicular: pode ocorrer fibrose atrófica nas lesões mais antigas
3. Fotossensibilidade	Erupção cutânea em consequência de reação incomum à luz solar, com base na história do paciente ou na observação do médico
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada por um médico
5. Artrite	Artrite não erosiva com comprometimento de duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por hipersensibilidade, edema ou derrame
6. Serosite	a. Pleurite – história convincente de dor pleurítica ou de atrito ouvido por um médico ou sinais de derrame pleural OU b. Pericardite – documentada por eletrocardiograma ou atrito ou evidencia de derrame pericárdico
7. Distúrbio renal	a..Proteinúria persistente > 0,5 g/dia ou >3+ se a sua quantificação não for efetuada OU b. Cilindros celulares – podem ser hemáticos, de hemoglobina, granuloses, tubulares ou mistos
8. Distúrbio Neurológico	a. Convulsões – na ausência de fármacos responsáveis ou distúrbios metabólicos conhecidos, como, por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico OU b. Psicose – na ausência de fármacos responsáveis ou de

	distúrbios metabólicos conhecidos, como, por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico
9. Distúrbio Hematológico	a. Anemia hemolítica – com reticulocitose OU b. Leucopenia total - <4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões OU c. Trombocitopenia - <100.000/mm ³ na ausência de fármacos responsáveis
10. Distúrbio imunológico	a. <u>Anticorpo antifosfolípido**</u> OU b. Anti-ADN: anticorpo dirigido contra ADN nativo em títulos anormais OU c. Anti-Sm: presença de anticorpo contra o antígeno nuclear Sm OU d. Prova sorológica falso-positiva para sífilis que se sabe ser positiva durante pelo menos 6 meses e confirmada pelo teste de imobilização de <i>Treponema pallidum</i> ou pelo teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente
11. Anticorpo antinuclear (FAN)	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou por ensaio equivalente a qualquer momento e na ausência de fármacos reconhecidamente associados com a síndrome do “lupus induzido por fármacos”

*A classificação baseia-se em 11 critérios. Para fins de identificação dos pacientes em estudos clínicos, pode se dizer que o indivíduo sofre de lupus eritematoso sistêmico se houver quatro ou mais dos 11 critérios, em série ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação.

**Foi substituída, como critério imunológico, a preparação de células LE pela presença de anticorpos antifosfolídeos.

Marc C. Hochberg, MD, MPH for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology¹. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum 25:1271-1277, 1982**

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. **Arthritis Rheum 1997;40:1725.**

11.4 ESPECTRO DE AUTO-ANTICORPOS NO LES

TESTE	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor Preditivo
ANA	99	80	15-35
DNA-bc	70	95	95
DNA-uc	80	50	50
Histona	30-80	Moderada	moderada
Nucleoproteína	58	"	"
Sm	25	99	97
U1-RNP	50	87-94	46-85
Ro(SSA)	25-35		
La(SSB)	15		

Neilson, 1996

11.5 ESPECTRO CLÍNICO DOS AUTO-ANTICORPOS NO LES

Auto-anticorpos	Frequência(%)	Especificidade	Atividade da doença	Associação clínica
Anti-DNAbs	40 - 90	alta	+	LUPUS RENAL
Anti-DNAbs	70	baixa	-	***
Anti-Histona	70	baixa	-	Farmaco-Induzido
Anti-Sm	5 - 30	alta	-	***
Anti-U1-RNP	25 - 35	baixa	-	Outras colagenoses associadas/ DMTC
Anti-SSA/Ro	35	baixa	-	*Lupus Neonatal *Fotossensibilidade e vesperilho *LE cutâneo *Pneumonite intersticial
Anti-SSB/La	15	baixa	-	*Lupus Neonatal *associação com Síndrome de Sjögren
Antiribossomal P proteína	25 - 35	baixa	-	Psicose Lúpica
Anti-Hps90	25	baixa	-	Dç Renal c/ C3 baixo
Antifosfolípideo	25 - 50	baixa	-	Sínd. Anticorpo-Antifosfolípideo
Anti-RA33	20 - 40	baixa	-	Artropatia Erosiva e leque de alterações dermatológicas

Neilson, 1996

11.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO ADULTO COM LES

MANIFESTAÇÃO		FREQUENCIA	APROXIMADA (%)	
		No início	A qualquer momento	
I N E S P E C Í F I C A S	Fadiga	-	90	
	Febre	36	80	
	Perda ponderal	-	60	
	Artralgia/mialgia	69	95	
E S P E C Í F I C A S	Artrite	-	-	
	Pele	Erupção em asa de borboleta	40	50
		LE discóide	-	20
		Fotossensibilidade	6	58
		Úlceras na mucosas	29	30
		Alopecia	11	71
		Fenômeno de Raynaud	-	30
		Púrpura	18	15
	Urticária	-	9	
	Renal	Nefrose	16	50
		Nefrite	-	18
	Gastrointestinais		-	38
	Pulmonares	Total	3	50
		Derrames	-	45
		Pneumonia	-	24
		Pleurite	-	29
	Cardíacas	Total	-	46
		Pericardite	-	48
		Sopros Alterações	-	23
		EKG	-	34
Linfadenopenia		7	50	
Esplenomegalia		-	20	
Hepatomegalia		-	25	
Sistema Nervoso Central	Total	12	75	
	Funcionais	-	na maior parte	
	Psicose	-	20	
	Convulsões	-	20	
Hematológicas		-	90	

Fonte Cecil, 1997

11.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA CRIANÇA COM LUPUS

CARACTERÍSTICAS	% DE PACIENTES
Mal estar/ perda ponderal/ atraso de crescimento	96
Anormalidades cutâneas	96
Anormalidades Hematológicas	91
Febre	84
Nefrite	84
Queixas musculoesqueléticas	82
Doença Pleural/ Pulmonar	67
Hepatoesplenomegalia / linfadenopatia	58
Doença Neurológica	49
Anormalidades Cardíacas	38
Hipertensão Arterial	33
Anormalidades Oculares	31
Sintomas Gastrointestinais	27
Fenômeno de Raynaud	13

Nelson, 1997

11.8 SINAIS E SINTOMAS SUGESTIVOS DE LES ATIVO

Mal-estar	Anemia
Apetite deficiente	Leucopenia
Perda de peso	Trombocitopenia
Fadiga	Hematúria
Palidez	Piúria
Menstruações anormais	Proteinúria
Febre	Azotemia
Artrite	Elevação da VHS
Convulsões	Diminuição do complemento (C3,C4,CH50)
Dor torácica	Imunocomplexos
Edema	Anti-ADNbc
Perda de cabelos	
Oligúria	
Erupções cutâneas	
Ulcerações bucais	

Fonte: Cecil, 1997

11.9 SLE-DISEASE ACTIVITY INDEX

Pontuação Score	Manifestação observada	Definição
8	Convulsão	Início recente, excluídas causas metabólicas, infecciosas e drogas
8	Psicose	Distúrbio severo da percepção da realidade, excluídas causas metabólicas e drogas.
8	Síndrome orgânico-Cerebral (Delirium)	Alteração da atenção, memória e outras funções intelectuais, de início rápido e características flutuantes.
8	Distúrbios Visuais	Alteração da retina: corpos citóides, hemorragia, exsudato seroso ou hemorrágico do plexo coróide ou neurite óptica. Excluir infecções e drogas.
8	Comprometimento de pares cranianos	Neuropatia sensorial ou motora, de início ou reinício recente
8	Cefaléia Lúpica	Severa e persistente, tipo enxaqueca, mas não responsiva a analgésicos
8	AVE	Excluir aterosclerose
8	Vasculites	Úlceras, gangrenas, infartos periungueais,, nódulos digitais dolorosos, áreas hemorrágicas ou biópsia de qualquer área com vasculite.
4	Artrites	Em 2 ou mais articulações
4	Miosite	Dor, fraqueza muscular/ aumento de CPK e/ou aldolase/ EMG alterada.
4	Cilindrúria	Cil. Hemáticos ou granulosos
4	Hematúria	>5 hemáceas/campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa.
4	Proteinúria	>0.5g/d
4	Piúria	>5/campo, excluir infecção
2	Rash cutâneo	Início recente ou recorrente
2	Alopécia	"
2	Úlcera de mucosa	"
2	Pleurite	atrito, efusão ou espessamento
2	Pericardite	Dor com, ao menos, atrito e/ou efusão e/ou confirmação no ECG ou ECO
2	Complemento baixo	Diminuição de CH50, C3 e C4
2	Anti- DNA	>25% por FAR ou aumentado por outros testes.
1	Febre	> 38 s/ infecção
1	Trombocitopenia	< 100000/mm
1	Leucopenia	<3000/mm –excluir drogas

SLEDAI- Bombardier et al, 1992 (Dubois,1997)

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang DH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. **Arthritis Rheum** 1992;35:630-40.

11.10 SLICC/ ACR – MORBIDADE CUMULATIVA

Ítem	Score
Alterações oculares- nunca teve catarata	1
alteraç Retina ou atrofia N.Optico	1
Alterações Neuropsiquiátricas	
Alt. De qualquer grau cognitivo	1
Infarto que requeira terapia por 6 meses	1
AVE anterior (se mais de 1 vez: score 2)	1(2)
Neuropatia(excluindo óptica)	1
Mielite transversa	1
Alterações Renais	
TFG<50%	1
Doença Renal Terminal	3
Proteinúria>3.5g/d	1
Alterações Pulmonares	
Hipertenão Pulmonar	1
Fibrose Pulmonar	1
Pulmão Evanescente(RX)	1
Fibrose Pleural(RX)	1
Infarto Pulmonar(RX)	1
Alterações Cardiovasculares	
Angina ou bypass	1
IAM anterior(score 2 se mais de 2 vezes)	1(2)
Disfunção Ventricular	1
Doença valvular	1
Pericardite por 6m ou pericardiotomia	1
Vascular Periférica	
Claudicação por 6m	1
Perda de tecido irrisória(pulp space)	1
Perda significativa de tecido(1 dedo)- score maior (2) quando em mais de uma localização	1(2)
Trombose venosa com ulceração,etc...	1
Alterações TGI	
Infarto ou ressecção de parte do intestino (score vai para 2 quando em mais de 1 local)	1(2)
Insuficiência Mesentérica	1
Peritonite crônica	1
Ter feito alguma vez manipulação do TGI ou cirurgia	1
Aparelho Musculoesquelético	
Atrofia muscular ou fraqueza	1
Artrite deformante ou erosiva(inclui Jaccoud e exclui Necrose avascular)	1
Osteoporose c/ fratura ou colapso vertebral (exclui necrose avascular)	1
Necrose Avascular(score 2, se em mais de1 local)	1(2)
Osteomielite	1
Alterações Mucocutâneas	
Alopécia crônica	1
Paniculite	1
Úlceras por 6m (excluir trombose)	1
Falência gonadal precoce	1
Diabetes pelo tto	1
Doença Maligna, excluída displasia cervical (score 2 se em mais de 1 local)	1(2)

Alterações irreversíveis, relacionadas ao LESJ ou ao tratamento, mantidos por 6 meses desde início da doença sem outra causa.

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1996;**39**:363-9.

Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1997;**40**:809-13.

11.11 NEFRITE LÚPICA

CLASSE	Classificação de 2003 da Nefrite Lúpica da <i>International Society of Nephrology</i> e da <i>Renal Pathology Society</i> (ISN/RPS)
I	Nefrite lúpica mesangial mínima Glomérulos normais por microscopia óptica, porém com depósitos imune mesangiais por imunofluorescência
II	Nefrite lúpica proliferativa mesangial Hiperplasia mesangial pura de qualquer grau ou expansão de matriz mesangial por microscopia óptica, com depósitos imunes mesangiais Podem ser alguns depósitos subendoteliais ou subepiteliais visíveis por imunofluorescência ou microscopia eletrônica, porém não por microscopia óptica
III	Nefrite lúpica focal^a Glomerulonefrite segmentar ou global endo- ou extracapilar, focal ativa ou inativa comprometendo > 50 % de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imune subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais. Classe III (A) Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa focal Classe III (A/C) Lesões crônicas e ativas: nefrite lúpica esclerosante e proliferativa focal Classe III (C) Lesões inativas crônicas com cicatrizes glomerulares: nefrite lúpica esclerosante focal
IV	Nefrite lúpica difusa^b Glomerulonefrite segmentar ou global endo- ou extracapilar, difusa ativa ou inativa comprometendo ≥ 50 % de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imune subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais. Esta classe é dividida em nefrite lúpica segmentar difusa (IV-S) quando ≥ 50 % dos glomérulos comprometidos apresentam lesões segmentais, e nefrite lúpica global difusa (IV-G) quando ≥ 50 % dos glomérulos comprometidos apresentam lesões globais. A lesão segmentar é definida como uma lesão glomerular que compromete menos que a metade do tufo glomerular. Esta classe inclui casos com depósitos difusos em alça, porém com pouca ou nenhuma proliferação glomerular. Classe IV-S (A) Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa Classe IV-G (A) Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa global difusa Classe IV-S (A/C) Lesões crônicas e ativas: nefrite lúpica esclerosante e proliferativa segmentar difusa Classe IV-G (A/C) Lesões crônicas e ativas: nefrite lúpica esclerosante e proliferativa global difusa Classe IV-S (C) Lesões inativas crônicas com cicatrizes: nefrite lúpica esclerosante segmentar difusa Classe IV-G (C) Lesões inativas crônicas com cicatrizes: nefrite lúpica esclerosante global difusa
V	Nefrite lúpica membranosa Depósitos imune subepiteliais segmentares ou globais ou suas seqüelas morfológicas por microscopia óptica e por imunofluorescência ou microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais A nefrite lúpica classe V pode ocorrer em combinação com a classe II ou IV, em cujo caso ambas serão diagnosticadas A nefrite lúpica classe V apresenta esclerose avançada
VI	Nefrite lúpica esclerosante avançada ≥ 90 % dos glomérulos globalmente esclerosados sem atividade residual
	^a Indica a proporção de glomérulos com lesões ativas e com lesões escleróticas. ^b Indica a proporção de glomérulos com necrose fibrinóide e/ou crescentes celulares. Indica e gradua (leve, moderado e severo) a atrofia tubular, inflamação intersticial e fibrose, severidade da aterosclerose ou outras lesões vasculares.

Inclusão de acordo com o Estudo Internacional da Doença Renal em Crianças (ISDKC)/Classificação da Nefrite Lúpica da OMS	
Classe III	Glomerulonefrite segmentar focal (associada com lateralização mesangial leve ou moderada) a. Com lesões necrosantes ativas b. Com lesões esclerosantes e ativas c. Com lesões esclerosantes
Classe IV	Glomerulonefrite difusa (proliferação mesangial, endocapilar ou mesangiocapilar severa e/ou depósitos subendoteliais extensos) a. Sem lesões segmentares b. Com lesões necrosantes ativas c. Com lesões esclerosantes e ativas d. Com lesões esclerosantes
Classe V	Glomerulonefrite membranosa difusa c. Associada com lesões de classe III d. Associada com lesões de classe IV

11.12 CARACTERÍSTICAS DO LÍQUIDO PLEURAL NO LUPUS

*COR: amarelo ou ambar
*PROTEÍNA: >3g/dl
*LEUCÓCITOS: 3 a 5 mil/ml, com predomínio de mononucleares e linfócitos.
*GLICOSE: próximo aos níveis séricos
*C3 e C4 : decréscimo
*TÍTULOS DE ANA : >ou=título sérico
*SEDIMENTO CELULAR COM CELLS LE
* pH : geralmente > 7.35

Fonte: Dubois, 1997

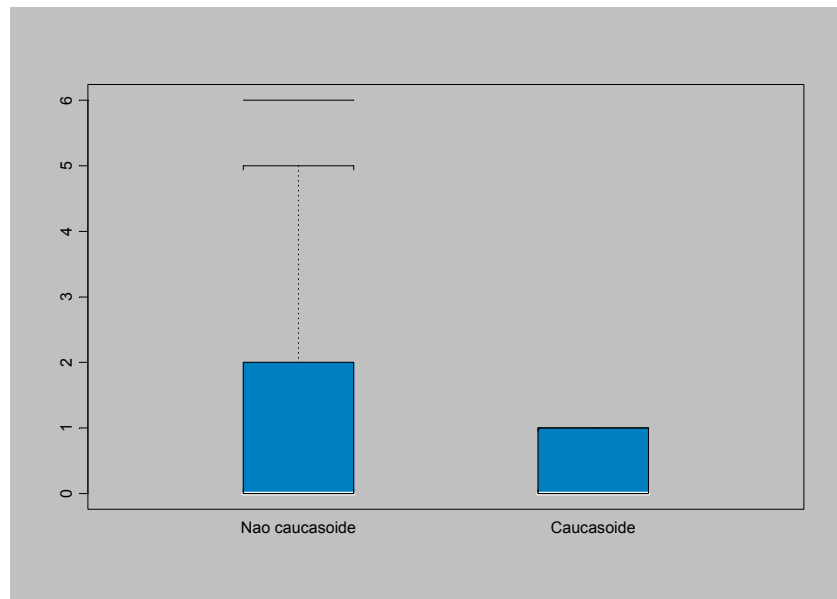
11.13 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LESJ - CASUÍSTICA

MANIFESTAÇÃO		FREQUENCIA	APROXIMADA (%)	
		No início	Evolutivamente	
I N E S P E C Í F I C A S	Fadiga	12 (15,2%)	-	
	Febre	30 (37,9%)	-	
	Perda ponderal	30 (37,9%)	-	
	Artromialgia	27 (34,2%)	-	
	Hiporexia	20 (25,3%)	-	
	Miosite (c/ alt enzimas)	2 (2,5%)	-	
E S P E C Í F I C A S	Artrite		45 (56,9%)	70 (88,6%)
	Pele	Rash malar	30 (37,9%)	39 (49,4%)
		LE bolhoso	1 (1,3%)	-
		LE discóide	9 (11,4%)	13 (16,5%)
		Fotosensibilidade	16 (20,2%)	45 (57%)
		Úlceras em mucosas	9 (11,4%)	21 (26,6%)
		Alopecia	13 (16,4%)	29 (36,7%)
		Fenômeno de Raynaud	3 (3,8%)	29 (36,7%)
		Vasculite cutânea	8 (10,1%)	28 (35,4%)
	Renal	Proteinúria nefrótica	28 (35,4%)	41 (51,9%)
		Hematúria	14 (17,7%)	10 (12,6%)
		Cilindrúria	10 (12,6%)	17 (21,5%)
		HAS	13 (16,4%)	15 (18,9%)
		Insufic Renal Aguda	5 (6,3%)	9 (11,4%)
		Insufic Renal Crônica	3 (3,8%)	7 (8,86%)
	FAN		54 (68,3%)	79 (100%)
	Pulmonares	Derrame Pleural	10 (12,6%)	22 (27,8%)
		Pneumonite	1 (1,3%)	-
		Pneumonia +DP	1 (1,3%)	-
		Embolia Pulmonar	-	1 (1,3%)
	Cardíacas	Derrame Pericárdico	11 (13,9%)	22 (27,8%)
		Pericardite urêmica	1 (1,3%)	-
		ICC	2 (2,5%)	-
		Regurgitação Valvar	-	5 (6,4%)
		Disfunção Ventricular	-	1 (1,3%)
	Linfadenomegalia		10 (15,6%)	-
	TVP		1 (1,3%)	3 (3,8%)
	Hepatoesplenomegalia		5 (6,3%)	-
	Sistema Nervoso Central	Neurológicas	10 (12,7%)	20 (25,3%)
		Convulsões	4 (5,1%)	10 (12,6%)
		Psicose	3 (3,8%)	10 (12,6%)
		Cefaléia	5 (6,3%)	12 (15,2%)
Mielite transversa		2 (2,5%)	-	
Paralisia 6 ^o par craniano		1 (1,3%)	-	
Alteração Cognitiva		-	8 (10,1%)	
AVE		-	1 (1,3%)	
Neuropatia periférica		-	1 (1,3%)	
Hematológicas	Total	18 (22,8%)	42 (53,2%)	
	Anemia Normo-Normo	12 (15,2%)	41 (51,9%)	
	Anemia Hemolítica	8 (10,1%)	15 (18,9%)	
	Leucopenia	11 (13,9%)	29 (36,7%)	
	Plaquetopenia	8 (10,1%)	14 (17,7%)	

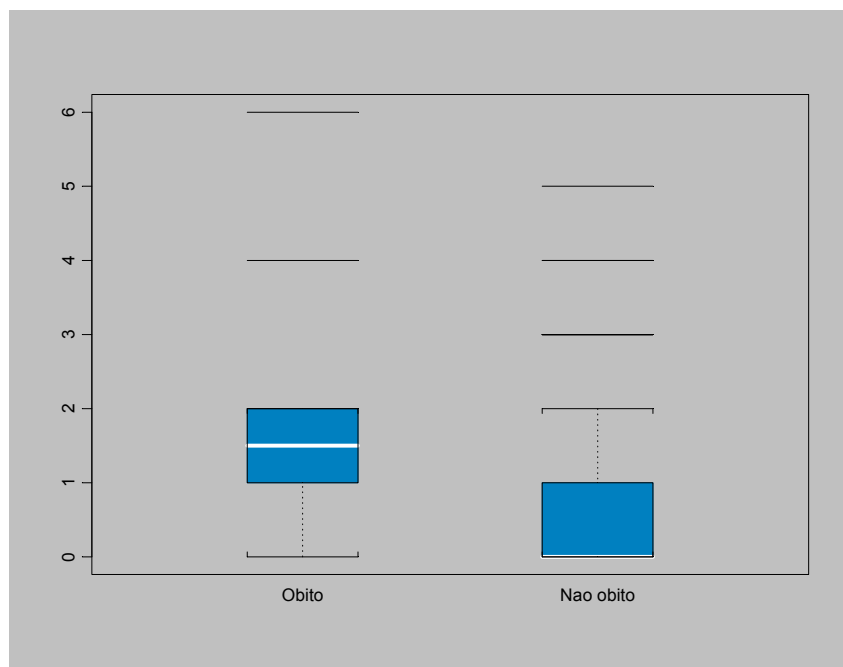
11.14 CLASSIFICAÇÃO DA NEFRITE LESJ

NEFRITE – Classificação Histológica OMS (Total = 41 pacientes com nefrite)	FREQÜÊNCIA (%) (Total = 38 biópsias)
CLASSE II (MESANGIAL) => n = 6	15,78
CLASSE III (PROLIFERATIVA FOCAL) => n = 5	13,15
CLASSE III + IV => n = 1	2,63
CLASSE IV (PROLIFERATIVA DIFUSA) => n = 8	22,22
CLASSE IV + MICROANGIOPATIA => n = 1	2,63
CLASSE IV + 50% CRESCENTES => n = 1	2,63
CLASSE IV + 80% ESCLEROSE => n = 1	2,63
CLASSE IV + V => n = 1	2,63
CLASSE V (MEMBRANOSA) => n = 10	26,31
CLASSE II => IV + V => n = 1	2,63
CLASSE IV=> VI (ESCLEROSE GLOMERULAR) => n = 1	2,63
CLASSE II=> IV => n = 1	2,63
CLASSE III => IV => n = 1	2,63
INCONCLUSIVA => n = 1	-
NÃO REALIZADA => n = 2	-

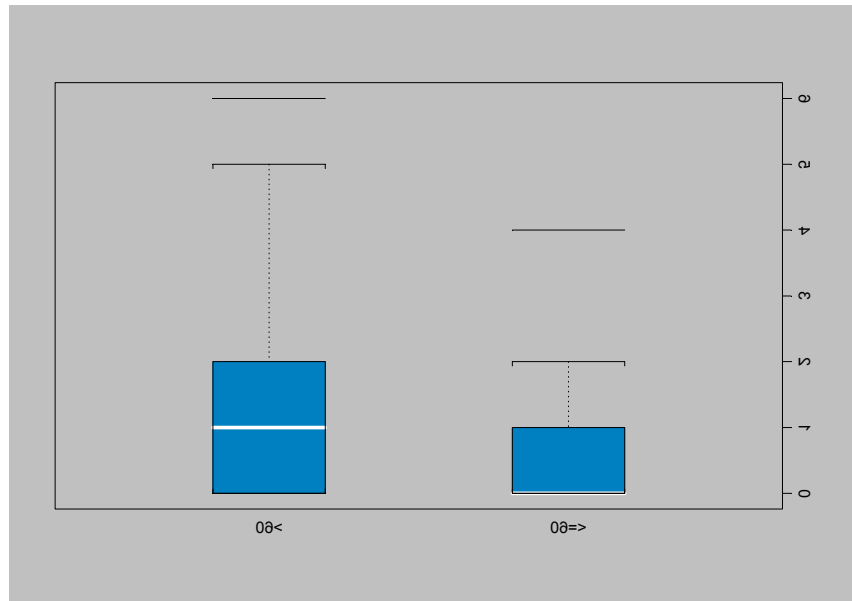
11.15 SLICC ENTRE ETNIAS



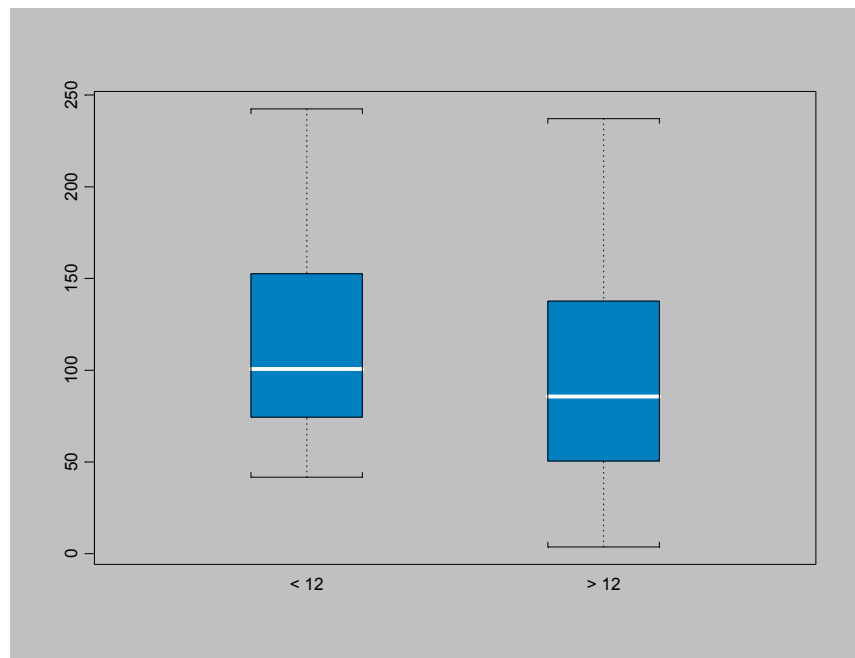
11.16 SLICC ENTRE PACIENTES QUE FORAM OU NÃO A ÓBITO



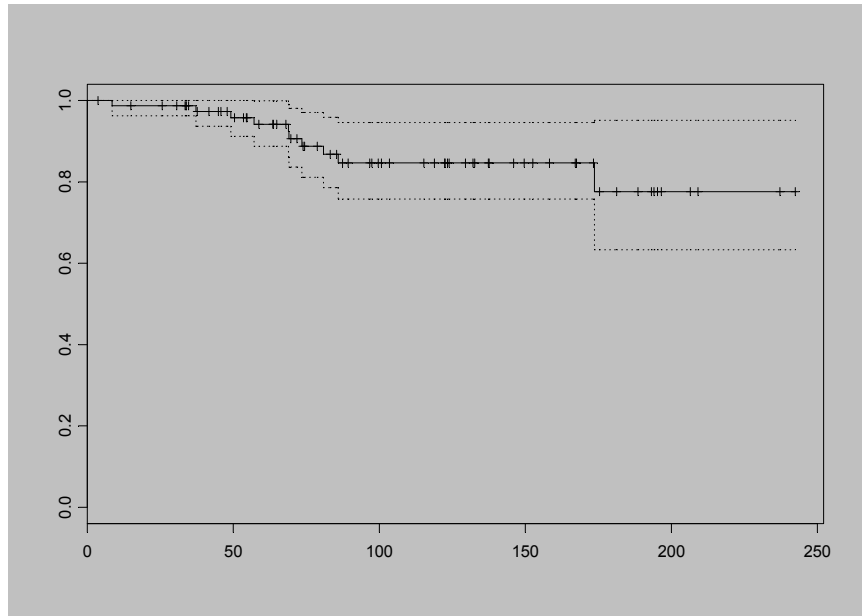
11.17 SOBREVIDA ATÉ 60 MESES E MAIS DE 60 MESES



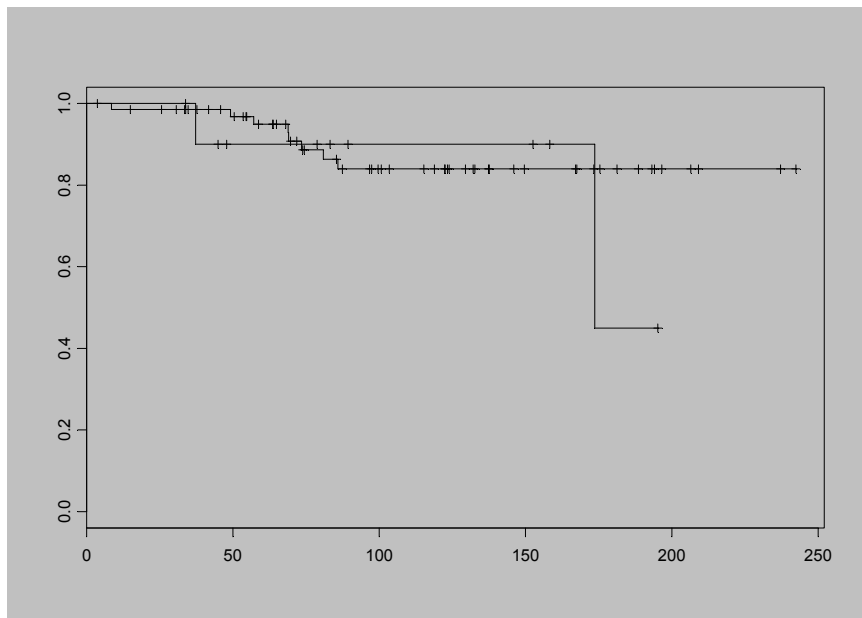
11.18 SOBREVIDA DE PACIENTES ATÉ 12 ANOS E MAIS DE 12 ANOS



11.19 SOBREVIDA GLOBAL



11.20 SOBREVIDA MENINAS x MENINOS



11.21 DESCRITORES DO SLICC E RISCO RELATIVO DE ÓBITO

DESCRITORES	N total	RR ÓBITO
Catarata	4	0,00214
Deficit Cognitivo	8	6,61---IC 1,85-23,6
AVE	1	4,58
Convulsão	2	3,58
IRCt	7	0,8-----IC 0,104-6,53
Proteinúria >3,5g/24h	10	3,49
Clearance < 50 %	2	0,00231
Hipertensão Pulmonar	1	0,00631
Embolia Pulmonar	1	12,1---IC 1,41-104
Pericardite por 6m	3	2,63
Alteração valvar	7	3,47
Cardiomiopatia (disfunção Ventricular)	1	34,7---IC 3,14-383
TVP	3	0,00648
Necrose avascular	7	0,957
Atrofia muscular	1	0,00654
Ulceração pele por 6m	2	7,13
Necrose polpa digital	2	0,00216
Diabetes	1	0,00631

11.22 TABELA DE ÓBITOS

Gênero	Raça	SLICC	Δt diagnóstico	Causa óbito	Sobre vida (anos)	Nefrite	Neurológico	
F	C	1	15 m	Atividade?*	5,76	-	-	
F	NC	0	21 m	Tampona/ Cardíaco	7,18	-	-	
F	NC	4	49 m	Sepsis Pulmonar	4,11	cl II	Psiqui	
F	NC	2	2,3 m	Sepsis Pulmonar	4,77	cl II=> IV+V	Cognit	
F	C	1	8 m	atividade?*	0,71	-	Ps+Cog	
M	NC	0	3 m	Sepsis Pulm+IRA	3,11	cl III	-	
F	NC	6	0 m	Sepsis	6,76	cl IV=> IRCt	convulsão	
M	C	1	24 m	AVE	14,51	CI IV	-	
F	NC	2	3,7 m	Sepsis+embolia pulmonar	5,77	CI V	-	
F	NC	2	6,2 m	Sepsis Urinária + TVP	6,14	-	-	
TOTAL	8F/2 M	7NC /3C	1,9	13,22 (1,1 a)	6 sepsis	5,88 a	60%	40%

(fora do HUPE)

11.23 QUESTIONÁRIO



PEDIATRIA 

PACIENTE: _____ **PRONTUÁRIO:** _____
IDADE ATUAL: _____ anos **SEXO:** (Fem) (Masc) **COR:** (Br), (Pd) ou (Ng)
NATURALIDADE: _____ **PROCEDÊNCIA:** _____
IDADE DO DIAGNÓSTICO DE LES: _____

1. RESUMO CLÍNICO - A ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO:**1.1. Resumo da história, sinais e sintomas:** _____

 _____**1.2. Período de sintomas antes do diagnóstico:**

() até 2 meses () 2-6 meses () 6m-1 ano () 1-2 anos () 2-5 anos () 5-10 anos

1.3. Critérios diagnósticos de LES presentes:

- () Vespertilho
 () Erupção discóide
 () Fotosensibilidade
 () úlceras orais vistas pelo médico
 () artrite
 () pleurite ou () Pericardite
 () proteinúria > 0,5g/dia ou () Cilindros celulares
 () Convulsões () Psicose sem medicamentos ou desequilíbrios hidroeletrólíticos e metabólicos que os explique.
 () Anemia hemolítica ou () leucopenia < 4 mil ou () linfopenia < 1500 ou
 () plaquetopenia < 100 mil
 () FAN padrão _____
 () Dist. Imunológico: () VDRL falso + ou () Anti-SM ou () anti DNA nativo ou
 () anticardiolipina Ig M ou () anticardiolipina Ig G ou () anticoagulante lúpico

1.4. Outros sinais e sintomas que não critérios de LES:**1.4.1. Sintomas inespecíficos presentes:**

() edema () mialgia () Artralgia () astenia () fadiga () febre () queda cabelo () alopecia () urticária
 () história de urticária () HAS () perda ponderal () mal estar () atraso de crescimento () atrofia muscular () fraqueza muscular

1.4.2. Vasculite?

() Fenômeno de Raynaud () livedo reticular () púrpuras

1.4.3. Sintomas Gastro-Intestinais?

() epigastralgia () dispepsia () faringite () disfagia () esofagite () dor abdominal () icterícia
 () abdome agudo () anorexia () náuseas () vômitos () diarreia () pancreatite () Hepatite
 () Hepatomegalia () Infarto mesentérico () Pancreatite

1.4.4. Alterações Cardíacas?

- () Soprologia _____ () Coronariopatia _____ () taquicardia
 () miocardite lúpica, () endocardite lúpica () pancardite lúpica () alt ECG () Angina
 () IAM () disfg ventricular

1.4.5. Alterações pulmonares?

- () dor torácica () pleurisia () Pneumonia lúpica () Hipertensão pulmonar
 () Hemorragia pulmonar () Dç Intersticial Difusa pulmonar () Infarto pulmonar

1.4.6. Alterações Sistema Retículo Endotelial?

- () esplenomegalia () linfadenopatia () anemia normo-normo () anemia micro-hipo .

1.4.7. Alterações Endocrinológicas?

- () hipotireoidismo () hipotireoidismo () Hiperparatireoidismo () Hipopara
 () Hiperaldosteronismo primário () secundário () Hipoaldosteronismo primário () secundário
 () Sínd seca () Falência Gonadal precoce
 () outras alt glandulares _____

1.4.8. Alt. Gineco-Obstétricas:

- () teve LES neonatal quando RN
 () alt menstruais _____
 () apresentou gravidez de risco por _____
 () abortos de repetição
 () teve um RN que apresentou LES neonatal
 () Infertilidade
 () CA colo de útero
 () DST? Qual? _____
 () vida sexual ativa
 () Contraceção Qual método? _____

1.4.9. Alterações neuro-Psiquiátricas?

- () Neuropatia sensorial ou motora _____
 () AVE TC? _____
 () cefaléia () baixo rendimento escolar
 () meningismo Líquor? _____
 () Mielite transversa () Guillain-Barré
 () AVE Isquêmico () AVE Hemorrágico () alteração sono, Qual? _____
 () depressão () mania () labilidade emocional () delirium

1.4.10. Manif. Oftalmológicas ao Ex oftalmológico completo e Fundo de Olho?

- () conjuntivite () episclerite () Uveíte anterior () uveíte posterior () hemorragia subconjuntival () hemorragia retiniana ()
 oclusão da artéria central da retina () catarata pelo tto () glaucoma pelo tto () olho seco

1.4.11. Manifestações cutâneas que não critérios de LES:

- () LE perniótico () LES subagudo () LES bolhoso () “Pele suja” () Sinal da “Orelha suja” () Sinal de Gottron () Paniculite

1.5. AUTO-ANTICORPOS realizados e valores:

- () anti-La/SSA _____
 () anti-Ro/SSB _____
 () anti-Sm _____
 () anti-DNA uc _____
 () anti-DNA bc _____
 () anti- U1 RNP _____
 () anti-cardiolipina Ig M _____
 () anti-cardiolipina Ig G _____
 () anti-coagulante lúpico _____

2.NEFRITE LÚPICA PRESENTE? () Sim () Não

2.1. Período entre o diagnóstico de LES e início de sintomas/sinais renais:

- () até 2 meses () 2-6 meses () 6m-1 ano () 1-2 anos () 2-5 anos () 5-10 anos

2.2. sedimento renal descrito no EAS : Hematúria Proteinúria > 3+/4+CILINDROS: Hemáticos Granulosos Hialinos Birrefringentes Céreos**2.3. Proteinúria de 24h:** _____ > 3,5 g/dia ou > 50 mg/kg/dia**2.4. Creatinúria corrigida /Clearance corrigido em 24h:**

creat sérica _____ Uréia _____

2.5. Albumina sérica: _____**2.6. Globulina sérica:** _____**2.7. Eletroforese de proteínas:** Séricas (% e g%) Urinárias (% e g%)

albumina	_____ / _____
alfa 1	_____ / _____
alfa 2	_____ / _____
Beta	_____ / _____
Gama	_____ / _____

2.8. Complemento: C3 _____ C4 _____ CH50 _____**2.9. Biopsia Renal realizada ?** Não Sim 1 só vez

Classificação WHO (I), (II), (III), (IV), (V), (VI)

 Sim, mais de 1 vez sem alterar classif.

Classificação WHO (I), (II), (III), (IV), (V), (VI)

 Sim mais de 1 vez mudando a classificação de _____ para:
Classificação WHO (I), (II), (III), (IV), (V), (VI)

Descrição: _____

2.10. Evoluiu para IRA em algum momento? Não Sim- (Uréia: _____ Cratinina sérica: _____ Clearance de creatinina: _____)Tratamento
realizado: _____**2.11. Evoluiu para Ins.Renal Crônica?** Sim Não**2.12. Período entre o diagnóstico clínico da Nefrite lúpica e a evolução para doença renal Terminal:** até 2 meses 2-6 meses 6m-1 ano 1-2 anos 2-5 anos 5-10 anos**3. TRATAMENTO DO LES****3.1. Tratamentos propostos, tempo de uso e efeitos colaterais:** AAS _____ Cloroquina _____ carbonato de cálcio _____ Vit D _____ corticóide oral- prednisona/prednisolona _____

- corticóide pulso- Metilprednisolona _____
 ciclofosfamida oral _____
 ciclofosfamida pulso _____
 ciclosporina A _____
 Azatioprina _____
 Micofenolato de Mofetil _____
 necessitou de albumina EV _____
 necessitou de gamaglobulina EV _____
 necessitou de plasmáfereze _____
 necessitou de hemodiálise () diálise peritoneal _____
 em diálise continuamente (IRC) _____
 Inibidor de interferon-alfa _____
 Inibidor de fator de necrose tumoral _____
 captopril _____
 Enalapril _____
 Losartan _____
 furosemida _____
 Hidroclorotiazida _____
 Hidrazida _____
 espironolactona _____
 nifedipina _____
 amlodipina _____
 Atenolol _____
 Outros _____

4. COMPLICACõES

4.1. Complicações Infeciosas:

- pneumonia () peritonite () endocardite () sepsis () ITU () Tuberculose
 Outras _____

4.2. Complicações pelo tratamento:

- osteopenia () osteoporose () osteoporose com fratura e colapso vertebral () necrose avascular () atrofia muscular () S. Cushing () catarata () alterações visuais () alopecia () leucopenia () plaquetopenia () HAS () alt. Gonadais () diabetes

4.3. Complicações pela doença ou tratamento:

- TVP (trombose venosa profunda)

5. HPP do paciente (além doLES)

6. HPP familiar

- história de Dç auto-Imune . Qual? _____

11.24 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

MANIFESTAÇÕES DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Nome : _____ Idade: _____

Data: ____ / ____ / ____ C.Identidade : _____ Emitida por : _____

Endereço : _____ CEP: _____

Este estudo tem por objetivo identificar as principais manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico (LES) em crianças e adolescentes acompanhados no serviço de reumatologia do NESA / Hospital Universitário Pedro Ernesto.

A participação neste estudo não é obrigatória, e mesmo tendo iniciado o referido estudo poderei, por razões de caráter pessoal, interrompê-lo, sem que com isto venha sofrer qualquer sanção ou restrição no meu tratamento.

Participando deste estudo não terei nenhum custo diferente dos que já vinha tendo com o meu tratamento, bem como também não terei qualquer custo com os exames que porventura vierem a ser realizados.

O referido estudo será conduzido por profissionais médicos e alunos de medicina, e incluirá realização de questionário clínico e coleta de material como realizado no exame preventivo ginecológico anual convencional. Participando deste estudo, também não receberei qualquer tratamento diferenciado, exceto os protocolares e habituais de meu tratamento, de acordo com a indicação técnica e disponibilidades de recursos nesta instituição.

Qualquer dúvida antes, durante ou após o estudo que guarde relação com este, será esclarecida pelo meu médico assistente.

Declaro que concordei em participar deste projeto, de acordo com os esclarecimentos que me foram dados acima:

Nome : _____

Assinatura : _____

Data : ____ / ____ / ____

Médico Assistente : _____

Assinatura e carimbo : _____

Testemunha : _____

Testemunha : _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)