



Universidade Federal de Campina Grande
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Unidade Acadêmica de Medicina

Beatriz Marques dos Santos
Heloísa Oliveira de Medeiros

Glomerulonefrite no Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil: perfil epidemiológico, clínico e terapêutico em um hospital terciário

Campina Grande - PB
2019

Beatriz Marques dos Santos
Heloísa Oliveira de Medeiros

Glomerulonefrite no Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil: perfil epidemiológico, clínico e terapêutico em um hospital terciário

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande - Campus I, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Profa. Dra. Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo

Campina Grande - PB
2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

S237g

Santos, Beatriz Marques dos.

Glomerulonefrite no Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil: perfil epidemiológico, clínico e terapêutico em um hospital terciário / Beatriz Marques dos Santos, Heloisa Oliveira de Medeiros – Campina Grande, 2019.

56f.; il.; qd.; tab.;

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientadora: Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo, Dra.

I.Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil. 2.Nefrite Lúpica. 3.Biópsia. I.Medeiros, Heloisa Oliveira de Medeiros. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.5-002.52-053.2(043.3)



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 12:05 horas do dia 11/06/19, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Glomerulonefrite no Lupus Eritematoso sistêmico juvenil: perfil epidemiológico clínico e terapêutico em um hospital terciário.

de autoria do(s) aluno(s):

Beatriz Marques dos Santos
Heloise Oliveira de Medeiros

sendo orientados por:

Evânio Claudino Queiroz de Figueiredo

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Evânio Claudino Queiroz de Figueiredo
Marcus Ivanovich Fernandes
Tatiana Raulino de Oliveira Castro Marques

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Heloise Oliveira de Medeiros

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 20 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 11/06/2019.

Orientador

Titular 1

Titular 2

Suplente

Evânio Claudino Queiroz de Figueiredo
Marcus Ivanovich Fernandes
Tatiana Raulino de Oliveira Castro Marques

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, por ter colocado em nossos corações o sentimento de servir à humanidade.

Aos nossos pais, espelhos de determinação, que sempre enfrentaram nossos problemas e enxugaram nossas lágrimas.

A Igor e Nelson, que ouviram cada preocupação e nos guiaram e confortaram tantas vezes.

A André do arquivo, que nos recebeu de braços abertos e sem o qual este trabalho não seria possível.

A Renato, por toda sua amizade e altruísmo. Por ter lido, incansavelmente, este trabalho do começo ao fim como se fosse dele.

À nossa orientadora, Dr^a Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo, pelo carinho e empenho com que se dedica diariamente aos seus pacientes.

À banca examinadora, pela contribuição inestimável.

Aos nossos pacientes, fonte inesgotável de esperança, motivo pelo qual enfrentamos os entraves sociais e burocráticos para ajudar os que virão.

Quem construiu a Tebas de sete portas?

Nos livros estão nomes de reis:
Arrastaram eles os blocos de pedra?

E a Babilônia várias vezes destruída
Quem a reconstruiu tantas vezes?

Em que casas da Lima dourada moravam os construtores?
Para onde foram os pedreiros na noite em que a Muralha da China ficou pronta?

A grande Roma está cheia de arcos do triunfo:
Quem os ergueu?
Sobre quem triunfaram os Césares?

Tantas histórias
Quantas perguntas.

PERGUNTAS DE UM TRABALHADOR QUE LÊ

Bertolt Brecht

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, autoimune que afeta múltiplos sistemas. O Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) associado à Nefrite Lúpica (NL) está relacionado à maior morbimortalidade e o tipo histológico da NL determina o prognóstico do envolvimento renal. Os estudos brasileiros ainda são incipientes sobre o perfil destes pacientes. Este estudo teve como objetivo principal determinar o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico de pacientes com LESJ e NL em um hospital terciário, além de avaliar o desfecho clínico e atividade de doença. A pesquisa consistiu em um estudo transversal, retrospectivo, descritivo. Para inclusão, o paciente deveria ter o diagnóstico de LESJ e NL entre o período de 2008 a 2018 pelos critérios do SLICC *group*. A análise foi feita a partir de um formulário padronizado com prontuários de 25 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade. A maioria era do gênero feminino (92%), com média de idade ao diagnóstico de 13,84 anos e predomínio de pardos e negros (92%). A artrite foi o critério clínico mais frequente (72%) seguido de lúpus cutâneo agudo. Acrescenta-se que 19 pacientes (76%) apresentaram proteinúria/24h maior que 1g, o que pode estar associado a acometimento renal mais grave. A biópsia renal, realizada em 11 pacientes, identificou a classe IV como sendo a mais comum (36%). Apesar da correlação clínica-histológica encontrada na nossa amostra, há limitação na inferência e a biópsia renal continua sendo o padrão ouro. Não houve mudança no protocolo de tratamento dos pacientes que tiveram acesso a biópsia. Dos sete pacientes que necessitaram de unidade de terapia intensiva, quatro evoluíram para óbito. Todas as mortes tiveram como causa terminal o choque séptico e em 30% dos pacientes não foi possível calcular a atividade de doença, a qual é fator de risco independente para infecções. Variáveis epidemiológicas corroboraram a literatura, assim como o desfecho clínico se equiparou com o já descrito em grandes estudos. Conclui-se que é necessário monitorar o paciente de forma mais objetiva com o intuito de diminuir a quantidade de internações por atividade de doença. Os autores elaboraram e sugeriram o uso de uma ficha padrão de atendimento ao paciente com LESJ.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico juvenil. Nefrite Lúpica. Biópsia.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory and autoimmune disease that affects multiple systems. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus (JSLE) associated with Lupus Nephritis (LN) is related to higher morbidity and mortality, and the histological type of LN determines the prognosis of renal involvement. Brazilian studies are still incipient on the profile of these patients. This study aimed to determine the epidemiological, clinical and therapeutic profile of patients with JSLE and LN in a tertiary hospital, in addition to evaluating the clinical outcome and disease activity. The research consisted of a transversal, retrospective, descriptive study. For inclusion, the patient should have the diagnosis of JSLE and LN between the period 2008 to 2018 by the criteria of the SLICC group. The analysis was done from a standardized form with charts of 25 patients who met the eligibility criteria. The majority were females (92%), mean age at diagnosis of 13.84 years, and predominance of blacks and brown-skinned (92%). Arthritis was the most frequent clinical criterion (72%) followed by acute cutaneous lupus. In addition that 19 patients (76%) had proteinuria/24h greater than 1g, which may be associated with more severe renal impairment. Renal biopsy, performed in 11 patients, identified class IV as the most common (36%). Despite the clinical-histological correlation found in our sample, there is limited inference and renal biopsy remains the gold standard. There was no change in the treatment protocol of patients who had access to biopsy. Of the seven patients who needed an intensive care unit, four died. All deaths were due to septic shock and in 30% of patients it was not possible to calculate disease activity, which is an independent risk factor for infections. Epidemiological variables corroborated the literature, as the clinical outcome was similar to that already described in large studies. It is concluded that it is necessary to monitor the patient in a more objective way in order to reduce the amount of hospitalizations due to disease activity. The authors elaborated and suggested the use of a standard form of patient care with JSLE.

Keywords: Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. Lupus Nephritis. Biopsy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Anticorpo
ACR	American College of Rheumatology
AHAI	Anemia Hemolítica Autoimune
AZA	Azatioprina
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group Index
CCBS	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
CE	Corticosteróides
CFM	Ciclofosfamida
CYA	Ciclosporina
DRC	Doença Renal Crônica
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
EULAR	European League Against Rheumatism
FAN-hep2	Fator Antinuclear
GN	Glomerulonefrite
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCLQ	Hidroxicloroquina
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
ISN/ RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LES-DAS	Escore de Atividade da Doença dos LES
LESJ	Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil
MMF	Micofenolato de Mofetil
NL	Nefrite Lúpica
NSAF	Nefropatia da Síndrome Antifosfolípídeo
NTA	Nefrite Tubular Aguda
NTI	Nefrite Tubulointersticial
OMS	Organização Mundial da Saúde
PGA	Physician Global Assessment
R P/C	Relação Proteína/Creatinina
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia

SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus Collaborating Clinics
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da coleta de dados

Quadro 1 – Inferência da classe histológica

Quadro 2 – Classificação ISN/RPS de 2003 da NL

Quadro 3 – Indicações de Biópsia Renal.

Quadro 4 – Análise descritiva do perfil demográfico dos pacientes estudados.

Tabela 1 – Distribuição percentual da presença e ausência de critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais (SLICC) dos pacientes.

Tabela 2 – Distribuição percentual da presença e ausência de critérios imunológicos dos pacientes.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 Epidemiologia	17
3.2 Manifestações clínicas e especificidades do LESJ.....	17
3.3 Diagnóstico	18
3.3.1 LES	18
3.3.2 Nefrite Lúpica	19
3.3.3 Indicações de Biópsia Renal.....	20
3.4 Avaliação de Atividade doença.....	21
3.5 Tratamento	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1 Desenho do Estudo.....	24
4.2 Local e tempo do estudo.....	24
4.3 População e Amostra.....	24
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	24
4.5 Procedimento e Instrumento de Coleta	25
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	25
4.7 CONFLITOS DE INTERESSES.....	26
4.8 RISCOS E BENEFÍCIOS	26
4.9 ANÁLISE DE DADOS	26
5 RESULTADOS	27
5.1 Variáveis Epidemiológicas e Demográficas	27
5.2 Critérios Diagnósticos e Exames Laboratoriais.....	28
5.3 Estudo Histopatológico	30
5.4 Variáveis Terapêuticas.....	31
5.5 Evolução da doença e Desfecho Clínico	31
6 DISCUSSÃO	32

7 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
APÊNDICE A - FORMULÁRIO PADRONIZADO.....	44
APÊNDICE B - FICHA PADRÃO DE ATENDIMENTO AO PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL (LESJ).....	47
ANEXO 1 - CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO LES (ACR, 1997)	49
ANEXO 2 - CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO LES (SLICC, 2012)	50
ANEXO 3 - ESCORE SLEDAI.....	51
ANEXO 4 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	53

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de causa desconhecida e de natureza autoimune, com ampla variabilidade clínica, cuja incidência mundial é estimada em 5:100.000 pessoas, com 15-20% dos casos começando na primeira infância ou adolescência (OSAKU, *et al.*, 2018; BASTOS; LIPHAUS, 2018; SILVERMAN; EDDY, 2011). O Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é fundamentalmente a mesma patologia que em adultos, porém com instalação precoce, o que gera um impacto importante no crescimento e desenvolvimento dos pacientes pediátricos (KLUMB *et al.*, 2015; PEREIRA *et al.*, 2011).

O LESJ é usualmente mais grave e acomete múltiplos órgãos. O envolvimento renal ocorre em 50-75% de todos os pacientes pediátricos com LES e mais de 90% desenvolvem a Nefrite Lúpica (NL) durante os primeiros dois anos após o diagnóstico, ocorrendo mais comumente entre 10 e 13 anos (PINHEIRO *et al.*, 2018).

Pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*, ACR - 1997), por definição, a NL é caracterizada pela presença de pelo menos uma das seguintes alterações, a proteinúria persistente (> 0,5g nas 24 horas), maior que 3+/4+ e cilindrúria - cilindros hemáticos, tubulares, granulados ou mistos (MELO *et al.*, 2009).

A Classificação da *International Society of Nephrology / Renal Pathology Society* (ISN/RPS) subdivide a NL em seis padrões histológicos e o tratamento empregado varia de acordo com o subtipo encontrado devido ao reconhecimento de marcadores diagnósticos e prognósticos. A apresentação clínica, o exame de urina e as estimativas da função renal, indicando um subtipo específico, tem sido questionado; portanto, a confirmação do padrão se dá por meio da biópsia renal. (FUGERI; CARPIO; ARDILLE, 2018). Esta deve ser realizada sempre que houver indicação e for possível. Nos casos em que não é acessível, usam-se marcadores clínicos e laboratoriais que auxiliam na caracterização da gravidade e atividade da NL para todos os pacientes ao longo da evolução, como proteinúria de 24h, sumário de urina, anti-dsDNA, entre outros. (KLUMB *et al.*, 2015; MEDEIROS *et al.*, 2004)

O tratamento da LESJ tem como objetivo principal alcançar a remissão completa em 12 meses após início do tratamento, situação que se associa a bom prognóstico em longo prazo. No entanto, apesar dos esquemas terapêuticos atuais, menos da metade dos pacientes com NL obtêm remissão completa após os primeiros seis meses de tratamento (MEDEIROS *et al.*, 2004).

Estima-se que o custo direto anual do LESJ, nos Estados Unidos, varie entre 13.735 e 20.926 dólares, destinados à compra de insumos, à hospitalização e ao atendimento ambulatorial. Os custos de uma criança com lúpus é aproximadamente 300% maior que o de um adulto. O custo indireto anual também é relevante. Há maiores taxas de desemprego e de afastamento do trabalho, além de rápida diminuição da capacidade produtiva (MINA, *et al.*, 2013).

Os estudos brasileiros ainda se mostram incipientes nos dados referentes à prevalência da NL no LESJ. A carência de informações sobre o perfil dos pacientes com acometimento renal leva muitas vezes à negligência destes, além do subdiagnóstico estar presente em porcentagem relevante dos casos. A mortalidade neste grupo é maior por habitualmente apresentar evolução pouco previsível, desta feita, é imprescindível o manejo específico e seguimento longitudinal e contíguo, o que demanda alto custo para manutenção desses pacientes no serviço público. O presente estudo questiona em quais aspectos a insuficiência de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais assim como a escassez de serviços especializados podem afetar o manejo e desfecho dos pacientes pediátricos acometidos com NL.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico de pacientes com LESJ e glomerulonefrite de um hospital terciário.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a epidemiologia dos pacientes analisados.
- Identificar as manifestações clínicas e laboratoriais relacionados a NL, iniciais e evolutivas, mais frequentes.
- Reconhecer qual a terapêutica instituída e se houve controle da atividade de doença.
- Avaliar sobrevida e mortalidade dos pacientes com NL.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

O LES é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sabe-se, atualmente, da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença, apesar da sua etiologia ainda ser desconhecida (BRASIL, 2014).

Estima-se que o LESJ afeta entre 5.000 e 10.000 crianças nos Estados Unidos, refletindo cerca de 20% dos casos de LES em todas as faixas etárias. Esses dados, contudo, são variáveis pois a incidência e a gravidade do LESJ mudam de acordo com a raça, como visto nos pacientes de etnia asiática, africana ou latina que são mais frequentemente afetados do que os caucasianos (PEREIRA *et al.*, 2011; MINA *et al.*, 2013).

O LESJ tem predominância no sexo feminino, na proporção de 8:1, mesmo na faixa etária pré-puberal, em que a maior proporção é de meninas (4:1). A doença é mais frequente após os cinco anos de idade e é cada vez mais prevalente após a primeira década de vida. Os dados sobre epidemiologia do LES no Brasil são escassos e limitados em grande parte a estudos nas regiões sul e sudeste do país, não refletindo, portanto, a realidade de uma área demograficamente extensa e diversificada (MEDEIROS *et al.*, 2016). A insuficiência de informações é evidente principalmente em pacientes com idade menor que seis anos (PEREIRA *et al.*, 2011; GOMES *et al.*, 2016).

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESPECIFICIDADES DO LESJ

O LESJ pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, alterações imunológicas e hematológicas, como anemia hemolítica, leucopenia e pancitopenia, além de diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite (BRASIL, 2014).

A NL é uma das manifestações mais importantes do LES, afetando clinicamente cerca de metade dos pacientes e podendo evoluir para doença renal

crônica (DRC) em 45% dos casos. O envolvimento renal no LES pode variar desde a detecção de hematúria e proteinúria no exame de rotina até a presença de síndrome nefrótica ou insuficiência renal aguda (MEDEIROS *et al.*, 2004; MEDEIROS *et al.*, 2016).

3.3 DIAGNÓSTICO

3.3.1 LES

O Diagnóstico do LESJ, semelhante ao do LES, é fundamentado nas manifestações clínicas, laboratoriais e imunológicas apresentadas pelo paciente, e é realizado a partir de critérios estabelecidos pela ACR (ANEXO 1), em 1977 ou, mais recentemente, pela *Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) group*. (ANEXO 2), em 2012, que revisou os critérios anteriores, o que permitiu, além do diagnóstico, a categorização sistemática da gravidade do acometimento lúpico. Como os critérios do ACR não são tão específicos e sensíveis, o que pode excluir pacientes com doença precoce ou limitada, buscou-se refinar os parâmetros utilizados para o diagnóstico do LES com os novos critérios do SLICC (PARIKH; BRAD, 2016; ALI *et al.*, 2018).

Para confirmação de LES, de acordo com os critérios do ACR, o paciente deve apresentar quatro ou mais manifestações clínicas, cumulativas ou simultâneas, durante qualquer intervalo da doença. De acordo com o SLICC, pelo menos quatro de dezessete variáveis devem ser satisfeitas, com a necessidade de que ocorra pelo menos uma manifestação clínica associada a um critério imunológico. Entretanto, nos casos em que há associação de fator antinuclear (FAN-hep2) e/ou presença do anti-dsDNA com achados de biópsia renal compatíveis com acometimento renal lúpico, tem-se, obrigatoriamente, o diagnóstico de LES confirmado sem a necessidade de preenchimento dos demais critérios supracitados (BERTSIAS *et al.*, 2013).

3.3.2 Nefrite Lúpica

Segundo o ACR, NL é definida pela presença de proteinúria persistente (> 0,5g nas 24 horas) ou maior que 3+/4+, ou pela cilindúria (cilindros hemáticos, tubulares, granulados ou mistos). De acordo com o SLICC, o acometimento renal é dado pela razão proteína/creatinina (R P/C) urinária em amostra isolada (de quanto?) ou proteinúria de 24 horas, representando 0,5g/24h, ou cilindros hemáticos (HAHN *et al.*, 2012)

A classe histológica pode ser inferida com base em parâmetros clínicos e laboratoriais (Quadro 1). Apesar de limitada, essa determinação pode ser necessária na prática clínica diária, principalmente em pacientes que apresentam contraindicações ao procedimento de biópsia renal ou em centros em que este serviço é indisponível.

Quadro 1. Inferência da classe histológica

Elevação da creatinina (sem outra causa aparente), associada à proteinúria > 0,5 g/24 horas ou R P/C > 0,5 e HAS recente e/ou sedimento urinário ativo, principalmente se acompanhada de hipocomplementemia e AC anti-dsDNA - GN proliferativa (classes III ou IV)
Proteinúria > 2 g/24 horas ou R P/C > 2, sem atividade no sedimento urinário ou HAS, e principalmente sem AC anti-dsDNA e níveis de complemento normais - GN membranosa (classe V) *No entanto, não é possível excluir lesão proliferativa
Proteinúria < 1 g/24 horas ou R P/C < 1, creatinina sérica normal e sem HAS. - GN mesangial (classe II) * Não é possível excluir fase inicial de uma GN proliferativa ou membranosa
Considerar também a possibilidade de outras causas de lesão renal em todas as fases de evolução da NL (NSAF, trombose de veia renal, NTI, NTA, nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva e/ou secundária a infecções.

FONTE: KLUMB *et. al.*, 2015

A classificação da ISN/RPS, utilizada na biópsia renal, divide a patologia glomerular do LES em seis diferentes classes principais ou padrões (Quadro 2), com subcategorizações baseadas na atividade e cronicidade das lesões por microscopia de luz. Embora esses subtipos tendam a ter características histológicas, clínicas e prognósticas distintas, há substancial sobreposição entre as classes, com base, em parte, em variações na amostragem. Além disso, uma

porcentagem significativa de pacientes evolui de uma forma para outra, seja espontaneamente ou após a terapia (AMARAL *et al.*, 2014; FATEMI *et al.*, 2016).

Quadro 2. Classificação ISN/RPS de 2003 da NL	
Classe I	NL mesangial mínimo
Classe II	NL mesangial proliferativo
Classe III	NL focal (<50% dos glomérulos)
Classe IV	NL difuso (≥ 50% dos glomérulos)
Classe V	NL membranosa
Classe VI	NL esclerótico avançado (90% dos glomérulos globalmente esclerosados sem atividade residual)

FONTES: KLUMB *et al.*, 2015

Entre os padrões histológicos elaborados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV) representa o subtipo mais prevalente e o de pior prognóstico (TAHKRAL *et al.*, 2016). A biópsia renal deve ser solicitada sempre que for possível, de acordo com a indicação, pois os parâmetros clínicos, imunológicos e laboratoriais não são preditores de gravidade tão confiáveis quanto os achados histológicos (KLUMB *et al.*, 2015).

4.3.3 Indicações de Biópsia Renal

A *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomenda que a biópsia renal seja feita sempre que houver qualquer sinal de envolvimento renal, especialmente proteinúria ≥ 0,5 g/24 horas com hematúria dismórfica glomerular ou cilindros celulares. O ACR recomenda que seja realizada, exceto quando há contraindicação ao procedimento, sempre que houver sinais de alteração da função renal com elevação da creatinina sérica sem causa aparente não relacionada ao LES, proteinúria ≥ 1,0 g/24 horas isolada ou proteinúria ≥ 0,5 g/24 horas associada a hematúria ou cilindros celulares. Quando a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) for menor do que 30 mL/minuto, a decisão de biópsia deve levar em consideração o tamanho renal normal (> 9 cm) e/ou evidência de doença renal ativa. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) recomenda biópsia

renal sempre que houver elevação da creatinina sérica sem causa aparente e potencialmente associada ao LES, proteinúria isolada $\geq 1,0$ g/24 horas (ou R P/C $\geq 1,0$) $\geq 0,5$ g/24 horas (ou R P/C $\geq 0,5$) associada a hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares (Quadro 3). Essas alterações devem ser confirmadas em um segundo exame (PEREIRA *et al*, 2011; BRASIL, 2014; MEDEIROS *et al*, 2016).

Quadro 3. Indicações de Biópsia Renal
Fazer a biópsia renal sempre que possível e houver indicação
Elevação da creatinina sérica sem causa aparente e potencialmente relacionada ao LES
Proteinúria isolada $> 1\text{g}/24\text{h}$ (ou R P/C >1)
Proteinúria $\geq 0,5\text{g}/24$ horas associada a hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares
Obs: as alterações devem ser confirmadas com um segundo exame

FONTE: KLUMB. *et al*, 2015

Essas recomendações são consistentes com as feitas pelo ACR para o rastreamento e tratamento de pacientes com LN.

3.4 AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DOENÇA

Foram desenvolvidas e validadas, também para faixa etária pediátrica, escalas multidimensionais com o objetivo de avaliar o controle da doença com o tratamento estabelecido para o LES. Destacam-se o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), o *British Isles Lupus Assessment Group Index* (BILAG), o *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM), além do *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM), os mais frequentemente utilizados na prática clínica (ALI *et al.*, 2018).

3.5 TRATAMENTO

O tratamento da NL varia com o tipo de classe morfológica presente. No entanto, nenhum esquema único é considerado ideal para todos os pacientes e o tratamento deve ser individualizado. A terapia imunossupressora combinada é tipicamente indicada em pacientes com NL proliferativa difusa e focal e em muitos pacientes com nefropatia membranosa lúpica (KLUMB *et al.*, 2015; GOMES *et al.*, 2016; BUNDHUN *et al.*, 2017).

O tratamento da nefrite no LESJ, semelhante ao do adulto, é baseado no uso de corticoesteróides (CE) e imunomoduladores, porém deve-se ter cautela com a exposição prolongada à corticoterapia, com redução da prednisona para doses ≤ 10 mg/dia entre quatro e seis meses, seguida de suspensão sempre que possível. A Hidroxicloroquina (HCLQ) (5 a 6 mg/kg/dia) está indicada em todos os casos de nefrite do LESJ (BRASIL, 2014; AMARAL *et al.*, 2014).

A NL classes I ou II é geralmente controlada com CE e HCLQ. Entretanto, para os que apresentem proteinúria persistente > 1 g/24 horas (ou R P/C > 1), deve-se considerar a associação de azatioprina (AZA) ou micofenolato de mofetil (MMF). Para as classes III ou IV, o tratamento de indução está indicado com a associação de HCLQ, CE e imunossupressor, a Ciclofosfamida (CFM) (0,5 a 1 g/m², EV, mensalmente durante seis meses) ou MMF (30 mg/kg/dia ou 600 mg/m²/dia). É reconhecido que o tratamento é urgente e deve ser intensivo nas formas proliferativas da NL (classes III e IV, associadas ou não à classe V), em que o risco de evolução para insuficiência renal é alto. A terapia de manutenção é sugerida com AZA (2 a 3 mg/kg/dia) ou MMF. Como em adultos, as crianças com o tipo proliferativo difuso de NL têm o pior prognóstico (KLUMB *et al.*, 2015; MELO *et al.*, 2009; PARIKH; BRAD, 2016). Na NL classe V são indicados medicamentos para redução da proteinúria, HCLQ, CE e imunossupressores (CFM, MMF ou AZA), apesar da ausência de estudos adequados que tenham avaliado prospectivamente esses agentes em populações pediátricas. (BUNDHUN *et al.*, 2017)

A CFM parece ter um melhor perfil de risco e benefício em crianças e adolescentes comparados com os adultos e é rara a falência ovariana primária (menopausa precoce), além de a adesão ser satisfatória. Porém, pacientes com

lesões proliferativas e membranosas difusas concomitantes são mais propensos a serem resistentes a esquemas de indução padrão com CFM e a pior desfecho renal a longo prazo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, descritivo, quantitativo e a partir da análise de dados coletados dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de LESJ e glomerulonefrite no período de dezembro de 2008 a dezembro de 2018.

4.2 LOCAL E TEMPO DO ESTUDO

O estudo foi realizado nas unidades de internação do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Campina Grande – Paraíba. A coleta dos dados ocorreu no mês de maio de 2019.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra é representada por 25 pacientes admitidos nas unidades de internação do HUAC, com diagnóstico prévio ou recente de LESJ.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes diagnosticados com LES de acordo com os critérios sugeridos pelo SLICC *Group* de 2012 e idade de início da doença inferior a 18 anos que apresentem acometimento renal no momento do diagnóstico ou durante acompanhamento clínico e foram atendidos nos serviços supracitados do HUAC. Pacientes com dados insuficientes em prontuário que seriam relevantes para caracterização da doença, diagnosticados fora do período determinado para análise ou com prontuário médico indisponível para coleta dos dados foram excluídos da amostra.

4.5 PROCEDIMENTO E INSTRUMENTO DE COLETA

Os dados clínico-demográficos foram coletados por duas pesquisadoras, através de formulário padronizado (APÊNDICE 1), que contém informações relativas às variáveis demográficas, clínico-laboratoriais, terapêuticas e de desfecho clínico. Tais formulários foram devidamente armazenados em pastas de arquivo específicas, antes e depois de digitação e análise. Após o preenchimento, as informações coletadas foram revisadas rigorosamente. O tempo transcorrido para coleta de dados, preenchimento de formulários e sua revisão ocorreu de acordo com o previsto no cronograma.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo vigente atendeu aos requisitos exigidos pela “Declaração de Helsinque” para pesquisa em seres humanos, e à resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

Com o escopo de garantir os direitos e deveres relacionados à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado, o estudo vigente passou por uma avaliação e somente foi realizada a coleta de dados após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em pesquisa com seres humanos do HUAC.

O protocolo deste estudo e a dispensa de aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFCG, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 08214819.9.0000.5182, parecer 3.310.541 (ANEXO 3). Escusa-se a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), posto que a presente investigação se fundamenta na obtenção de dados secundários, oriundos de prontuários médicos, preservando o anonimato de todos os pacientes.

4.7 CONFLITOS DE INTERESSES

Declara-se que nenhum dos participantes (orientadora, orientandas e avaliadores) que fizeram parte deste estudo teve vínculo, de qualquer âmbito, com empresas que possuam interesse econômico no resultado da pesquisa.

4.8 RISCOS E BENEFÍCIOS

Existiu o risco de exposição de dados relacionados aos pacientes da amostra estudada durante a pesquisa. Para minimizá-los e assegurar a confidencialidade das informações, variáveis de identificação pessoal foram removidas durante compilação dos dados.

Espera-se que o levantamento de dados melhore a qualidade da assistência clínica e possa gerar impacto no diagnóstico precoce e condução desses pacientes em serviços hospitalares.

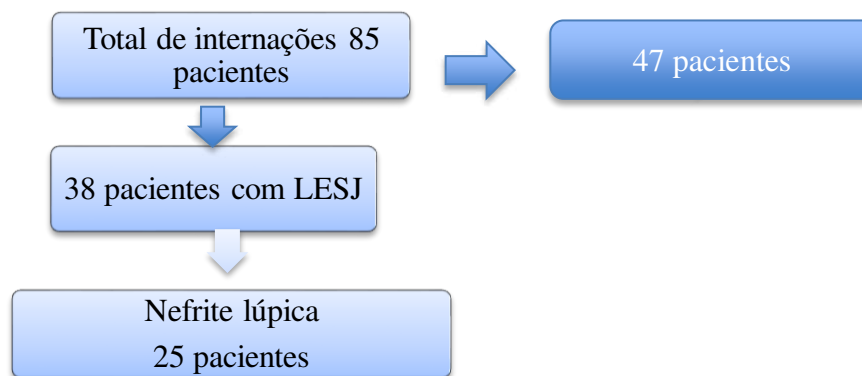
4.9 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram tabelados em planilha do software Microsoft Excel 2016, também utilizado para a análise estatística. Após a realização de testes de limpeza e de consistência das informações, foi gerado um banco de dados definitivo. Eventuais discrepâncias, inconsistências ou ausência de informações, quando constatadas, foram sanadas com nova consulta dos prontuários. Utilizou-se estatística descritiva, com a apresentação de tabelas de distribuição de frequência. As variáveis quantitativas foram descritas através de números absolutos e percentuais como: média aritmética, mediana e percentual.

5 RESULTADOS

A partir dos dados de internação hospitalar por CID-10 fornecidos pelo setor de faturamento, baseado no critério de inclusão de idade ao diagnóstico, foram selecionados, manualmente, 85 pacientes internados com suspeita de LES, entre o período de 2008 e 2018. Após análise dos 85 prontuários, constatou-se que 38 pacientes preenchem critérios para LESJ, dentre os quais 25 (65,7%) apresentavam acometimento renal, como demonstrado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da coleta de dados



5.1 VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS E DEMOGRÁFICAS

Dos 25 pacientes da nossa amostra, foram encontrados dois do sexo masculino (8%) e 23 do sexo feminino (92%). A média de idade ao diagnóstico foi de 13,84 anos (com maior idade de 17 anos e a menor de 7 anos), a mediana e moda foram de 15 e 16, respectivamente. Em seis pacientes (24%) a doença manifestou-se antes dos 11 anos.

Houve predomínio de pardos e de negros, que corresponderam a 23 pacientes (92%) da amostra analisada. Os pacientes têm procedência principalmente do Agreste paraibano e da Borborema, macrorregiões que abrangem Campina Grande e localidades próximas (Tabela 1).

Tabela 1. Análise descritiva do perfil demográfico dos pacientes estudados.

Variável	Categoria	Frequência	Percentual
Sexo	Masculino	2	8,0%
	Feminino	23	92,0%
Cor	Branca	2	8,0%
	Parda/negra	23	92,0%
Faixa Etária (Diagnóstico)	De 7 até 9 anos	3	12,0%
	Mais de 9 até 11 anos	3	12,0%
	Mais de 11 até 13 anos	3	12,0%
	Mais de 13 até 15 anos	7	28,0%
	Mais de 15 anos	9	36,0%
Faixa Etária (Atual)	De 11 até 14 anos	6	24,0%
	Mais de 14 até 17 anos	2	8,0%
	Mais de 17 até 20 anos	7	28,0%
	Mais de 20 até 23 anos	6	24,0%
	Mais de 23 anos	4	16,0%

FONTE: Dados da pesquisa. Elaborado pelos autores (2019).

5.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E EXAMES LABORATORIAIS

Dos critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais, os mais prevalentes foram a sinovite (72%), Lúpus cutâneo agudo (56%) e alterações hematológicas - leucopenia ou linfopenia (40%) e anemia hemolítica (32%). Nenhum paciente preencheu o critério de Lúpus cutâneo crônico. Convém ressaltar que apesar de 10 pacientes apresentarem Coombs direto positivo, o critério não foi contabilizado na metade dos casos devido a presença concomitante à anemia hemolítica, o que o exclui formalmente do critério imunológico. O critério de acometimento renal foi de 100% por ser pré-requisito obrigatório de inclusão da amostra (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição percentual da presença e ausência de critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais (SLICC) dos pacientes.

Variável	Crítérios diagnósticos	Presença (%)	Ausência (%)
Testes Clínicos e Laboratoriais	Lúpus cutâneo crônico	0 (0,0%)	25 (100,0%)
	Úlceras orais ou nasais	4 (16,0%)	21 (84,0%)
	Plaquetopenia	6 (24,0%)	19 (76,0%)
	Serosite	7 (28,0%)	18 (72,0%)
	Neurológico	7 (28,0%)	18 (72,0%)
	Alopecia não cicatricial	8 (32,0%)	17 (68,0%)
	Anemia hemolítica	8 (32,0%)	17 (68,0%)
	Leucopenia ou linfopenia	10 (40,0%)	15 (60,0%)
	Lúpus cutâneo agudo	14 (56,0%)	11 (44,0%)
	Sinovite	18 (72,0%)	7 (28,0%)
	Renal	25 (100,0%)	0 (0,0%)

FONTE: Dados da pesquisa. Elaborado pelos autores (2019).

Identificou-se que foram solicitados para todos os pacientes estudados, o exame de FAN HEp2. Entre os pacientes que realizaram a pesquisa do FAN HEp2, 23/25 (92%) dos casos foram identificados como reagentes, sendo o tipo misto nuclear homogêneo e pontilhado fino o mais frequente 10/25 (40%), seguido do pontilhado fino 5/25 (20%) e nuclear homogêneo 5/25 (20%). Já para os pacientes que fizeram o exame Anti-Sm, em 8/20 (40%) e Anti-dsDNA em 7/18 (40%) dos casos foram positivos (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição percentual da presença e ausência de critérios imunológicos dos pacientes.

Variável	Crítérios Imunológicos	Presença (%)	Ausência (%)
Crítérios Imunológicos	FAN	23 (92,0%)	2 (8,0%)
	Complemento baixo	17 (72,0%)	3 (28,0%)
	Anti-dsDNA	7 (40,0%)	11 (60,0%)
	Anti-Sm	8 (40,0%)	12 (60,0%)
	Anticorpo antifosfolípide positivo	6 (24,0%)	19 (76,0%)
	Teste de Coombs direto positivo	5 (20,0%)	20 (80,0%)

FONTE: Dados da pesquisa. Elaborado pelos autores (2019).

Para a avaliação de gravidade e correlação clínico-histológica, foi analisada a proteinúria de 24h do paciente na primeira internação no serviço. Ressalta-se que a escolha da proteinúria se deu de forma aleatória, dado que alguns pacientes deram entrada no HUAC com alteração neste exame verificado em outro serviço, não refletindo, portanto, a primeira proteinúria alterada do paciente. Dessa forma, não houve comprometimento da análise dos dados, visto que os resultados convergiram para o nível médio de proteinúria nos pacientes.

A média de proteinúria estimada foi de aproximadamente 3g/24h, a mediana de 2g/24h, valor mínimo 0,5g/24h e máximo 14g/24h. Acrescenta-se que 19 pacientes (76%) apresentaram proteinúria/24h maior que 1g. O intervalo 0,5g - 3g/24h correspondeu a mais da metade da amostra (56%). Os valores foram intervalados para melhor análise.

Das alterações em exame de sumário de urina da primeira internação, a proteinúria estava presente em 24/25 (96%), hematúria em 17/25 (68%), leucocitúria em 12/25 (48%) e cilindros hemáticos 3/25 (12%) dos casos.

5.3 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

Em relação a realização da biópsia nos pacientes analisados, identificou-se que menos da metade 11/25 (44%) teve acesso a este procedimento. Quanto a classificação da Glomerulonefrite, evidenciou-se que 36,4% correspondia à classe

IV; 27,3% à classe V; 9,1% às classes III e VI e 18,2% à classe II. A classe I não foi encontrada em nenhuma das análises histopatológicas.

5.4 VARIÁVEIS TERAPÊUTICAS

A terapia de remissão da Glomerulonefrite foi realizada em 23 pacientes (87%), tendo sido administrado a metilprednisolona associada à ciclofosfamida. A pulsoterapia somente com metilprednisolona foi utilizada em três pacientes (13%) e a azatioprina, em dois (8,7%), como primeira opção de tratamento. Duas pacientes não realizaram tratamento de indução. O tratamento de manutenção foi realizado em todos os pacientes com Prednisona, cinco pacientes (20%) usaram MMF, 16 pacientes (64%) utilizaram HCLQ associado a corticoide e apenas um paciente (4%) usou HCLQ combinado com Ciclosporina (CYA).

5.5 EVOLUÇÃO DA DOENÇA E DESFECHO CLÍNICO

Com a finalidade de mensurar a remissão do LES nos pacientes, foi utilizado o índice de atividade doença (SLEDAI). Cerca de 32% apresentou LES inativo, 28% atividade leve e 12% atividade moderada. Em sete casos (28%), o escore não pode ser realizado devido à indisponibilidade de informações no prontuário para o cálculo adequado do mesmo.

Quanto à morbidade, mortalidade e desfecho clínico, apenas um paciente realizou terapia substitutiva renal temporária. Sete pacientes (28%) chegaram a ser encaminhados para unidade de terapia intensiva, em algum momento do seguimento: três com alterações neurológicas (convulsão/encefalopatia), um com quadro cutâneo grave (Síndrome de Stevens-Johnson) e três com imunossupressão acentuada, associada a descompensação renal. Dos pacientes internados na UTI, quatro evoluíram para óbito, representando 16% da amostra do estudo. O choque séptico foi a causa do óbito imediata em 100%, enquanto lesão renal aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo cursaram como causas secundárias na maioria dos casos. Além disso, os anos de ocorrência dos óbitos foram também contabilizados, sendo dois óbitos em 2015 e dois no ano de 2016.

6 DISCUSSÃO

O LES é uma doença de espectro clínico variável, cuja predileção pelo sexo feminino foi verificada nesta casuística, com proporção próximo à encontrada por Costi *et al.* (2016), porém menor que a descrita em estudo multicêntrico realizado no Brasil por Gomes *et al.*, (2017) e pela observada em Medeiros *et al.* (MEDEIROS *et al.*, 2016). Tal discrepância pode decorrer do menor porte desta amostra, bem como da possibilidade de que, como o HUAC corresponde a um hospital de referência em Pediatria e em Reumatologia, parcela expressiva dos pacientes a ele encaminhados seja oriunda de serviços não especializados, nos quais há menor possibilidade de que a doença seja reconhecida no sexo masculino. Na faixa etária pediátrica, a tendência é de que a possibilidade de LESJ no sexo masculino seja ainda menor (SPITTAL *et al.*, 2015).

A incidência majoritária em pardos e negros foi semelhante à descrita na literatura. Além disso, os negros com LES também apresentam doença mais grave e desenvolvem-na em idade mais precoce (LIM *et al.*, 2017). A média de idade do diagnóstico na nossa amostra foi compatível com a descrição de outros trabalhos, que evidenciam que a maioria dos pacientes expressam os primeiros sinais da doença acima dos 12 anos, sendo pouco frequente em pacientes mais jovens, sobretudo em menores de cinco anos. Não houve nenhum registro de instalação da doença antes dos cinco anos de idade (GOMES *et al.*, 2016; THAKRAL *et al.*, 2016; LIM *et al.*, 2017).

Para determinação do diagnóstico, foram escolhidos os critérios do SLICC em detrimento dos critérios propostos pelo ACR, por apresentarem sensibilidade superior (OKU *et al.*, 2017), e como demonstrado em estudo realizado com revisão de prontuários, em que os critérios do SLICC apresentaram maior sensibilidade que o ACR 1997, mas especificidade semelhante (FONSECA *et al.*, 2019). A maior incidência pelo SLICC deveu-se principalmente à expansão dos critérios imunológicos e neurológicos e à capacidade de classificar os pacientes com NL limitada (GERGIANAKI; BERTSIAS, 2018).

A prevalência das manifestações clínicas descritas em estudos comparativos entre LES e LESJ foram em ordem decrescente: erupções malares, úlceras orais, envolvimento neurológico, nefrite e manifestações hematológicas, como anemia hemolítica, enquanto a sinovite se mostrou mais frequente em adultos (FONSECA *et al.*, 2016; ARTIM-ESEN *et al.*, 2017). Entretanto, na nossa casuística, o acometimento articular apresentou-se como manifestação clínica mais prevalente, dado semelhante ao encontrado em estudo mais recente com 122 casos de LESJ; neste, foi evidenciado que os critérios clínicos e laboratoriais mais frequentes, na primeira consulta e seguimento após um ano, respectivamente, foram sinovite e lúpus cutâneo agudo (FONSECA *et al.*, 2019).

A positividade do FAN-HEp2 encontrado nos pacientes do estudo mostrou-se inferior ao da literatura, que é de aproximadamente 100% (FATEMI *et al.*, 2016; MEDEIROS *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2017; MOHAMED *et al.*, 2017). Não obstante, os resultados da dosagem de complemento, assim como dos autoanticorpos anti-dsDNA e anti-Sm no presente estudo está em conformidade como demonstrado no estudo de Fonseca *et al* (2019) em que foi evidenciado uma maior prevalência de complemento baixo seguido de anti-dsDNA. Títulos elevados de anticorpos anti-dsDNA associado a hipocomplementemia aumentam em 15 vezes as chances de envolvimento renal em adultos com LES (PINHEIRO, 2018). Neste estudo, um quarto da amostra apresentava anti-dsDNA reagente, assim como a presença do Ac antifosfolípide, cuja presença representa fator de risco para a progressão para doença renal terminal na NL (BRODER *et al*, 2016).

A análise do sumário de urina nesta casuística revelou predominância de proteinúria seguida pela hematúria. Um sedimento urinário anormal com hematúria ou proteinúria, independente da elevação da concentração de creatinina plasmática, é observada na maioria dos pacientes com LES, sendo a proteinúria a alteração observada com mais frequência (BOMBACK *et al*, 2018). Proteinúria de 24h superior a 1g foi observada em grande parte dos pacientes. Apesar da falta de especificidade, estudos apontam que proteinúria acima de 1g/dia podem representar acometimento renal mais grave (PINHEIRO *et al.*, 2018).

As manifestações clínicas e evolutivas da NL têm ampla diversidade na população pediátrica, variando desde quadros insidiosos e benignos até rapidamente progressivos. No estudo presente houve uma prevalência da classe histológica IV, corroborando outros trabalhos que abordaram o tema (THAKRAL *et al.*, 2016).

De acordo com a inferência clínico-laboratorial, todos os pacientes com classe histológica do tipo II apresentavam correlação com o resultado da biópsia, enquanto na classe tipo III e IV foi 80%. Deve-se destacar, mais uma vez, que a biópsia é a principal ferramenta para avaliar a presença de acometimento renal, visto que pode não haver correlação fidedigna entre o resultado histológico e a inferência clínica (FULGERI; CARPIO; ARDILES, 2018).

Em nossa análise, evidenciou-se que não houve diferenças no manejo dos pacientes que tiveram acesso a biópsia em comparação aos que não realizaram. Como descrito por Melo *et al.*, (2009) em estudo brasileiro realizado com a análise de 100 pacientes submetidos à biópsia e acompanhados durante dois anos, a determinação do subtipo histológico não influenciou na resposta ao tratamento em pacientes com NL, sendo mantida a mesma dose cumulativa de CFM em pacientes com classe IV histológica ou IV clínica. O tratamento, portanto, deve ser orientado pela classificação histológica, e quando na impossibilidade da mesma, pelos achados clínico-laboratoriais (KLUMB *et al.*, 2015).

Considerando-se a apresentação de novas manifestações clínico-laboratoriais, o que é sugestivo de atividade da doença, foi demonstrado na literatura que não há benefício em realizar nova coleta para estudo histopatológico nos pacientes que já possuem biópsia compatível com classes III e IV, pois a terapia pode ser instituída de acordo com a clínica sem comprometimento do desfecho. Não houve menção nos prontuários avaliados sobre solicitação de nova biópsia para esclarecimento acerca de piora clínica. (GIANNICO; FOGO, 2013; TANNOR *et al.*, 2017)

Em conformidade com a literatura, a maioria dos pacientes realizou terapia de indução com metilprednisolona associado a CFM, conforme o protocolo *Euro/Lúpus*, o qual apresenta a capacidade de modular a resposta das células B e das células T. O mesmo é reservado para pacientes com comprometimento orgânico grave, quando há necessidade de rápido controle da atividade de

doença (THORBINSON *et al.*, 2016). No entanto, três pacientes realizaram pulsoterapia apenas com metilprednisolona. Há algumas décadas, a única terapia farmacológica disponível para o tratamento de crianças com NL era a administração exclusiva de CE. Doses altas por via oral e intermitentes foram moderadamente efetivas, mas o prejuízo no desenvolvimento das crianças foi preocupante. Felizmente, várias terapias poupadoras de CE foram implementadas com sucesso, o que diminui os efeitos danosos a longo prazo, além de preservar a função renal (WENDERFER; RUTH; BRUNNER, 2016).

É consolidado na literatura que a combinação de CFM endovenosa e prednisona em dose baixa foi superior ao uso de prednisona em dose alta isolada na preservação da função renal. Apenas dois pacientes não realizaram terapia de indução, uma vez que houve resposta à terapêutica oral com CE, provavelmente por apresentarem níveis de proteinúria de 24h < 1g, compatível com a classe II histológica de um deles. (THORBINSON *et al.*, 2016).

A corticoterapia foi prescrita para todos os pacientes na manutenção, em algum momento da evolução, achado já constatado em grandes séries nacionais e internacionais, nos quais a frequência de administração de prednisona chega a 98% (LOPES *et al.*, 2017; MEDEIROS *et al.*, 2016). Apesar do advento de novos fármacos imunossupressores, os CE permanecem como a terapia de base de indução e de manutenção do LES (THAKRAL *et al.*, 2016; THORBINSON *et al.*, 2016). Possuem a capacidade de modular a atividade do sistema imune inato e do adaptativo, além de suprimir a síntese de citocinas pró-inflamatórias. Estão indicados para todos os casos moderados a graves e para casos leves de NL, quando houver refratariedade (THORBINSON *et al.*, 2016).

Os antimaláricos foram administrados em mais da metade dos pacientes, similar ao observado por Medeiros *et al.* (2016) em pacientes pediátricos. Apesar da recomendação de uso deste fármaco para todos os pacientes durante a fase de indução e manutenção, no nosso estudo os pacientes fizeram uso apenas na fase de manutenção. A ação farmacológica desses fármacos compreende a inibição da interação antígeno-anticorpo, da produção de citocinas pró-inflamatórias e das vias de ativação das células T. Eles exercem também papel importante na diminuição do risco cardiovascular devido às suas propriedades

antiplaquetárias, antitrombóticas, hipolipemiantes, anti-hipertensivas e hipoglicemiantes (MAIDHOF *et al.*, 2012; THAKRAL *et al.*, 2016).

Um único paciente fez uso de HCLQ e Ciclosporina (CYA) em algum momento da evolução. A CYA, em terapia isolada ou combinada com outros fármacos, é capaz de reduzir a atividade da doença e melhorar os parâmetros imunológicos, como títulos de anti-dsDNA e níveis de complemento, permitindo a redução gradual da dose. A eficácia da CYA na NL possui, além da sua ação imunossupressora, a capacidade de estabilizar o citoesqueleto de podócitos. Este fármaco é atualmente recomendado no tratamento da NL com proteinúria grave persistente, refratária ao tratamento convencional com CE e agentes citotóxicos, despontando como uma alternativa no manejo de pacientes graves. (CHIGHIZOLAO; ONG; MERONI, 2016)

A azatioprina, um análogo sintético da purina, foi utilizada em uma proporção semelhante ao estudo de Medeiros *et al* (2016). Suas propriedades imunossupressoras devem-se à inibição da imunidade celular, sobretudo da mediada pelas células T (THORBINSON *et al.*, 2016). É indicada para o tratamento de manutenção de formas leves, moderadas e graves da doença.

O MMF, apesar de apresentar na terapia de remissão resultados semelhantes à Ciclofosfamida, foi utilizado em uma pequena porcentagem dos pacientes na terapia de manutenção, achado equivalente à média descrita por Lopes *et. Al* (2017), porém inferior à de Medeiros *et al.* (2016). É um fármaco relativamente seguro, cujo mecanismo de ação compreende a inibição da enzima inosina monofosfato desidrogenase, necessária para a proliferação de células B e de células T. É indicado para as formas de doença moderada a grave e pode ser utilizada para o tratamento de indução e para o de manutenção (THORBINSON *et al.*, 2016). Em nosso estudo, o fármaco foi utilizado em um paciente com terapia de manutenção refratária à AZA. Apesar da indicação para o envolvimento renal, o acesso a este medicamento se faz através de ação judicial, dificultando o uso do MMF.

É importante destacar que o SLEDAI é a medida de atividade da doença mais utilizada no LES em diversos tipos de estudo por sua fácil reprodutibilidade em comparação a Physician Global Assessment (PGA), considerada o padrão ouro e sua validade é mantida por uma alta correlação com a PGA (ASKANASE

et al., 2015; JESUS *et al.*, 2019). No entanto, busca-se por ferramentas mais sensíveis no manejo do paciente com LES, visto que a avaliação clínica é o ponto crucial na avaliação da resposta terapêutica.

Neste sentido, um estudo de coorte longitudinal realizado em Portugal e na Itália durante 2013 a 2018 com uma amostra de 520 pacientes testou e validou nova medida de atividade da doença, o escore LES-DAS, que resultou em melhor sensibilidade à mudança clínica quando comparado ao SLEDAI, mantendo alta especificidade e facilidade de uso (JESUS, *et al.*, 2019).

A diversa variedade de manifestações clínico-laboratoriais no LES reflete a dificuldade que especialistas encontram em conseguir realizar uma avaliação objetiva do estado do paciente e da sua resposta ao tratamento pela remissão, finalidade da terapia. Em nossa amostra, cerca de um terço dos pacientes não teve a atividade da doença avaliada pelo SLEDAI por falta de informações no prontuário que permitisse o cálculo do escore.

O desfecho clínico observado nos pacientes da amostra equipara-se com o demonstrado nos estudos de grande coorte. Foram registrados quatro óbitos, todos com a causa terminal comum de choque séptico, o que é compatível com a descrição, na literatura, de que a causa mais comum de morte em pacientes jovens com LES são as infecções (FATEMI *et al.*, 2017). Acrescente-se que este desfecho foi exclusivamente observado em pacientes do sexo feminino. Em dois destes casos, havia, ainda, o antecedente de manifestações neuropsiquiátricas, quando da instalação da doença. O envolvimento renal e o neurológico são fortemente preditores de dano permanente, de refratariedade terapêutica e de mortalidade em idade precoce (TORRENTE-SEGARRA *et al.*, 2017).

Em um dos poucos estudos brasileiros feitos fora da Região Sudeste, uma análise de 63 pacientes com SLE monitorados no Estado da Paraíba, Região Nordeste, evidenciou que dos óbitos observados neste estudo, dois foram causados por infecção sistêmica, dois por complicações renais e dois por complicações do sistema nervoso relacionadas com a patologia de base. No LES, a mortalidade, em estágios iniciais, decorre principalmente da ocorrência de infecções e do acometimento renal ou neurológico graves (SPITTAL *et al.*, 2015; COSTI *et al.*, 2017).

A atividade da doença foi identificada como um fator de risco independente para infecções, o que demonstra um fator importante no prognóstico e sobrevida dos pacientes. (COSTI *et al*, 2017). Não foi possível analisar a remissão completa ou parcial devido à falta de dados da proteinúria seriada - medida avaliada no início, com seis e 12 meses após instituído o tratamento - indispensável para a garantia da remissão.

7 CONCLUSÃO

Após todos os filtros dos critérios de exclusão aplicados, os pacientes do presente estudo totalizaram uma amostra relevante, o que nos permitiu comparar os dados encontrados sem que houvesse grandes variações. O perfil epidemiológico e clínico dos pacientes acometidos por LESJ e NL pode ser determinado de maneira satisfatória, refletindo o já descrito na literatura atual.

Não houve mudança no protocolo de tratamento dos pacientes que tiveram acesso à informação das subclasses histopatológicas. Apesar da correlação clínica-histológica encontrada na nossa amostra, alguns estudos demonstram limitações na inferência e a biópsia renal continua sendo a ferramenta de escolha para confirmação diagnóstica.

A ausência de informações objetivas e indispensáveis nos prontuários comprometeu a avaliação completa do paciente por parte dos pesquisadores, o que torna possível, portanto, a subestimativa do atual estado clínico dos pacientes, já que uma das principais ferramentas para o aferição da atividade doença (SLEDAI) não pode ser calculada em parte expressiva da amostra. Novas ferramentas validadas mais recentemente se mostram mais sensíveis nas mudanças clínicas do paciente e podem ser utilizadas em estudos futuros.

A sobrevida e mortalidade dos pacientes esteve de acordo como descrita em grandes estudos já realizados com população epidemiologicamente equivalente à nossa amostra, na qual todos os óbitos tiveram como causa terminal comum o choque séptico. A maioria das limitações do estudo foi sanada com o decorrer da pesquisa, porém, conclui-se que é necessário uma monitorização mais objetiva e acompanhamento mais regular e estrito dos pacientes com o intuito de menores reinternações além de remissão e controle da doença por tempo maior. Portanto, os pesquisadores sugerem uma ficha padronizada de atendimento ao paciente com LES e LESJ (APÊNDICE B) no serviço em que a pesquisa foi desenvolvida, com o propósito de melhorar a qualidade da assistência oferecida e prognóstico dos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, A. et al. "Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Disease Pathology and Its Management" *Cureus* vol. 10,9 e3288. 11 Sep. 2018, doi:10.7759/cureus.3288
- AMARAL, B. et al. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, Volume 53, Issue 6, 1 June 2014, Pages 1130–1135,
- ARTIM-ESEN, B. et al. Comparison of Disease Characteristics, Organ Damage, and Survival in Patients with Juvenile-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus in a Combined Cohort from 2 Tertiary Centers in Turkey. *The Journal Of Rheumatology*, [s.l.], v. 44, n. 5, p.619-625, 15 mar. 2017. *The Journal of Rheumatology*. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160340>.
- ASKANASE, A et al. Teste preliminar da avaliação rápida do LFA de atividade em lúpus (LFA-REAL): uma medida de resultado eficiente se correlaciona com instrumentos validados. *Lupus Science & Medicine* 2015; 2: e000075. doi: 10.1136 / lupus-2014-000075
- BASTOS W.A., LIPHAUS B.I. Lupus eritematoso sistêmico. In: Terreri MTRA; Sacchetti SB. *Reumatologia para o pediatra – Série atualizações pediátricas*. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 59-72.
- BERTSIAS, G. et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature Reviews Rheumatology*, [s.l.], v. 9, n. 11, p.687-694, 9 jul. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.103>.
- BOMBACK, A. Diagnostico e classificação da doença renal no lúpus eritematoso sistêmico. Uptodate. 2018. Disponível em <https://www.uptodate.com/online>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas : volume 3 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
- BRODER, A. et al. Associação entre anticorpos antifosfolípidos e mortalidade por todas as causas entre pacientes com doença renal em estágio terminal com e sem LES: estudo de coorte retrospectivo, *Reumatologia* , Volume 55, Número 5, maio de 2016, páginas 817–825, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev423>
- BUNDHUN, P. K. et al. "Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis" *Medicine* vol. 96,37 (2017): e8086.
- CHIGHIZOLA, C.B., ONG, V.H. & MERONI, P.L. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2017) 52: 401. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8582-3>

COSTI, L. et al. Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. *Clinical and experimental rheumatology, Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, n. 6, p. 574-582, 2017;

FATEMI, A. et al. The association between initial manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus and the survival. *International journal of rheumatic diseases*, v. 19, n. 10, p. 974-980, 2016;

FONSECA, A. et al. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Advances In Rheumatology*, [s.l.], v. 59, n. 1, p.1-9, 15 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-019-0062-z>.

FONSECA, R. et al. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatología Clínica*, 14(3), 160–163. doi:10.1016/j.reuma.2016.10.011

FULGERI, C.; CARPIO, J. D.; ARDILES, L. Lesiones renales en el lupus eritematoso diseminado: ausencia de relación entre datos clínicos e histológicos. *Nefrología*, [s.l.], v. 38, n. 4, p.386-393, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.016>.

GIANNICO, G.; FOGO A.B. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):138–45.

GOMES, R. et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis care & research*, v. 68, n. 11, p. 1736-1741, 2016;

HAHN, B. H. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care & Research*, [s.l.], v. 64, n. 6, p.797-808, 3 maio 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21664>.

JESUS, D. et al. Derivação e validação do Escore de Atividade da Doença do LES (LES-DAS): uma nova medida contínua do LES com alta sensibilidade para mudanças na atividade da doença. *Anais das Doenças Reumáticas* 2019; 78: 365-371.

JESUS, D. et al. Performance of SLEDAI-2K to detect a clinically meaningful change in SLE disease activity: a 36–month prospective cohort study of 334 patients. *Lupus*, 28(5), 607–612. <https://doi.org/10.1177/0961203319836717>

KLUMB, E. et al . Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo , v.55 ,n.1, p.1-21, Feb. 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-

50042015000100001&lng=en&nrm=iso>. access on 13 Dec. 2018.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>.

LIM, S.S. et al. Disparidades raciais na mortalidade associada ao lúpus eritematoso sistêmico - condados de Fulton e DeKalb, Geórgia, 2002–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 68: 419-422. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6818a4>

MATHEW, A. et al SLE-DAS: ready for routine use? *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 24 May 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215704

MEDEIROS, M. et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus*, v. 25, n. 4, p. 355-363, 2016

MEDEIROS, M. 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.*, São Paulo , v. 44, n. 4, p. 268-276, Aug. 2004 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042004000400005&lng=en&nrm=iso>. access on 13 Dec. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042004000400005>

MELO, A. K. et al . Avaliação de 100 pacientes com nefrite lúpica acompanhados por dois anos. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo , v. 49, n. 1, p. 8-19, Feb. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042009000100002&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Dec. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042009000100002>.

MINA, R. et al. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*, v. 15, n. 4, p. 218, 2013;

OKU, K. et al. Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). *Modern rheumatology*, p. 1-7, 2017;

OSAKU, F. M. et al. SLICC classification criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: a cross sectional study. *ACTA REUMATOL PORT.* 2018;43:279-283

PARIKH, S. V.; BRAD H.R. “Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 27,10 (2016): 2929-2939

PEREIRA, T. et al. (2011). Three decades of progress in treating childhood-onset lupus nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 6(9), 2192-9.

PINHEIRO, Sergio Veloso Brant et al . Nefrite lúpica em pediatria. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, 2018 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002018005041102&lng=en&nrm=iso>. access on 03 June 2019. Epub Nov 14, 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0097>.

SILVERMAN, E., EDDY, A. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsey CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2011. p. 315-343. 2.

SPITTAL, G. et al. a clinical update on pediatric lupus: continuing medical education. *South African Medical Journal*, v. 105, n. 12, p. 10-14, 2015;

THAKRAL, A. et al. An Update on Treatment and Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology and therapy*, v. 3, n. 2, p. 209-219, 2016;

THORBINSON, C. et al. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Drugs*, v. 18, n. 3, p. 181-195, 2016;

WENDERFER, S.; RUTH, N.; BRUNNER, H.. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatric Research*, [s.l.], v. 81, n. 3, p.406-414, 17 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2016.247>.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO PADRONIZADO
NEFRITE LÚPICA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
JUVENIL: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E TERAPÊUTICO EM UM
HOSPITAL TERCIÁRIO

VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS		
SEXO: F () M () IDADE:	PESO:	ALTURA: IMC:
NATURALIDADE		PROCEDÊNCIA:
ESCOLARIDADE:		
ANTECEDENTES FAMILIARES:		
VARIÁVEIS CLÍNICAS		
DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS:		DATA DE DIAGNÓSTICO:
1ªCONSULTA	ÚLTIMA CONSULTA	DURAÇÃO DA DOENÇA
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS (ACR, 1997) ()		
1) Eritema malar () 2) Úlceras de mucosa () 3) Fotossensibilidade () 4) Eritema discóide () 5) Artrite não erosiva () 6) Serosite: Pleurite () Pericardite () 7) Alteração renal: () Proteinúria persistente (>0,5g/dia ou 3+) () Cilindrúria 8) Alteração hematológica: () AHAI () Leucopenia () Linfopenia () Plaquetopenia 9) Alteração neurológica: () Convulsão () Psicose 10) Alteração Imunológica () Anti-Dna () Anti-Sm () Anticorpos antifosfolípides + 11) Anticorpo Antinúcleo		
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS (SLICC, 2012) ()		
CLÍNICOS LABORATORIAIS		
() 1- Lúpus cutâneo agudo: eritema malar, lúpus bolhoso, variante necrólise epidérmica tóxica, eritema maculopapular, eritema fotossensível na ausência de dermatomiosite ou lúpus cutâneo subagudo;		
() 2 - Lúpus cutâneo crônico: eritema discóide clássico, lúpus hipertrófico, paniculite lúpica, lúpus de mucosa, lúpus eritematoso <i>tumidus</i> , <i>chillblains lupus</i> , sobreposição lúpus discóide e líquen plano;		
() 3 - Úlceras orais ou nasais;		
() 4 - Alopecia não cicatricial (rarefação difusa ou fragilidade capilar com cabelos quebradiços)		

<input type="checkbox"/> 5 - Sinovite envolvendo 2 ou mais articulações, caracterizada por edema ou dor articular em 2 ou mais articulações e rigidez matinal de pelo menos 30 minutos;			
<input type="checkbox"/> 6 - Serosite: pleurisia típica por mais de 1 dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de 1 dia ou derrame pericárdico ou atrito pericárdico ou pericardite pelo ECG;			
<input type="checkbox"/> 7 - Renal: razão proteína/creatinina urinária em amostra isolada ou proteinúria de 24 horas, representando 0,5g/24h ou cilindros hemáticos;			
<input type="checkbox"/> 8 - Neurológico: convulsão, psicose, mononeurite multiplex, mielite, neuropatia craniana ou periférica, estado confusional agudo;			
<input type="checkbox"/> 9 - Anemia hemolítica;			
<input type="checkbox"/> 10 - Leucopenia (<4000/mm ³) ou linfopenia (<1000/mm ³);			
<input type="checkbox"/> 11- Plaquetopenia (<100.000/mm ³)			
CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS			
<input type="checkbox"/> 1 - Anticorpo antinúcleo;			
<input type="checkbox"/> 2 - Anti-dsDNA;			
<input type="checkbox"/> 3 - Anti - Sm			
<input type="checkbox"/> 4- Anticorpo antifosfolípide positivo: anticoagulante lúpico, anticardiolipina e/ou antiβ ₂ glicoproteína I;			
<input type="checkbox"/> 5 - Complemento baixo: C3, C4 ou CH50;			
<input type="checkbox"/> 6 - Teste de Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).			
ÍNDICE DE ATIVIDADE DOENÇA (SLEDAI)			
0 - LES inativo () 1-5 - Atividade leve () 6-10 - Atividade moderada () 11-19 - Atividade alta () 20 ou mais - Atividade muito alta ()			
EXAMES LABORATORIAIS À ADMISSÃO			
Hemograma		Fan Hep2	SIM () NÃO ()
Hematócrito		Hipocomplementemia (C3/C4/CH50)	SIM () NÃO ()
Leucócitos		Anti-DNA _n	SIM () NÃO ()
Plaquetas		Anti-Sm	SIM () NÃO ()
Ureia		Fator Reumatoide	SIM () NÃO ()
Creatinina		Anti-CCP	SIM () NÃO ()
AST/ALT		Anti-Ro	SIM () NÃO ()

G. Jejum		Anti-La	SIM () NÃO ()
Colesterol Total		Proteinúria/24h	
Triglicerídeos		EAS Hematúria dismórfica () Leucocitúria () Proteinúria () Cilindros hemáticos ()	
HDL/ LDL			
REALIZOU BIÓPSIA? SIM () NÃO ()	I () II () III () IV () V () VI ()		DATA:

VARIÁVEIS TERAPÊUTICAS
Tratamento de indução
Azatioprina: SIM () NÃO () CFM: SIM () NÃO () MMF: SIM () NÃO () Outro:
Tratamento de manutenção
Azatioprina: SIM () NÃO () Corticoide SIM () NÃO () MMF: SIM () NÃO () Outro:
Terapia Renal Substitutiva - temporária SIM () NÃO () Alta da diálise - SIM () NÃO () Não se aplica ()
DESFECHO CLÍNICO
() Em Tratamento () Sem seguimento há mais de 10 anos () Em Remissão () Óbito
Causa do óbito:

**APÊNDICE B - FICHA PADRÃO DE ATENDIMENTO AO PACIENTE COM
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) E LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO JUVENIL (LESJ)**



**FICHA PADRÃO DE ATENDIMENTO AO PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
(LES) E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL (LESJ)**

NOME:			IDADE	PESO
SEXO: F () M ()	NATALIDADE:	PROCEDÊNCIA:	PRONTUÁRIO	
PA ALVO (LESJ):				

INÍCIO DOS SINTOMAS: ___/___/___		DIAGNÓSTICO: ___/___/___
1ªCONSULTA ___/___/___	ÚLTIMA ___/___/___	DATA ATUAL: ___/___/___

CRITÉRIOS AO DIAGNÓSTICOS (SLICC 2012)¹

CLÍNICOS LABORATORIAIS

<input type="checkbox"/> Lúpus cutâneo agudo (eritema malar, lúpus bolhoso, variante necrólise epidérmica tóxica, eritema fotossensível na ausência de dermatomiosite ou lúpus cutâneo subagudo)
<input type="checkbox"/> Lúpus cutâneo crônico (eritema discóide clássico, lúpus hipertrófico, paniculite lúpica, lúpus de mucosa, lúpus eritematoso <i>tumidus</i> , <i>chillblains lupus</i> , sobreposição lúpus discóide e líquen plano)
<input type="checkbox"/> Úlceras orais ou nasais
<input type="checkbox"/> Alopecia não cicatricial
<input type="checkbox"/> Sinovite (>2 articulações com edema/dor e rigidez matinal de pelo menos 30min)
<input type="checkbox"/> Serosite (Derrame pleural, pericárdico, pleurite típica, pericardite típica ou em ECG)
<input type="checkbox"/> Renal (proteinúria >0,5g/24h, cilindros hemáticos, ou razão P/C urinária > 0,5
<input type="checkbox"/> Neurológico: convulsão, psicose, mononeurite, mielite, neuropatia craniana ou periférica.
<input type="checkbox"/> Anemia Hemolítica
<input type="checkbox"/> Leucopenia (< 4.000/mm ³) ou linfopenia (<1.000/mm ³)
<input type="checkbox"/> Plaquetopenia (<100.000/mm ³)
IMUNOLÓGICOS
<input type="checkbox"/> FAN-hep2 / TIPO
<input type="checkbox"/> Anti – dsDNA
<input type="checkbox"/> Anti – Sm
<input type="checkbox"/> Anticorpo antifosfolípide: () anticoagulante lúpico () anticardiolipina () antiβ ₂ glicoproteína I
<input type="checkbox"/> Complemento baixo: C3, C4 ou CH50
<input type="checkbox"/> Teste de Coombs direto positivo (na ausência de Anemia Hemolítica)

Legenda: ¹Fecha diagnóstico o paciente que apresentar no mínimo 4 critérios, sendo pelo menos 1 clínico-laboratorial e 1 imunológico

EXAMES LABORATORIAIS (1ª internação)			
Hemograma	Leucócitos		
Hematócrito	Linfócitos		
Plaquetas	DHL/Reticulócitos		
Ureia Creatinina Razão P/C Proteinúria 24h (inicial): ○ 6 meses: ○ 12 meses:	EAS () Hematúria () Proteinúria () Leucócitos	() Cilindros • Hemáticos • Granulosos • Hialinos	
Fator Reumatoide ()	Anti-RNP ()	Anti-Ro ()	Anti – La ()

Realizou Biópsia?	SIM () NÃO ()	Data	I () II () III () IV () V () VI ()
--------------------------	------------------------	-------------	---

TERAPÊUTICA DE INDUÇÃO ()					
() Metilprednisolona + Ciclofosfamida			() Outro:		
REMISSÃO APÓS PULSOTERAPIA SIM () NÃO ()					
1ª Pulso	2ª Pulso	3ª Pulso	4ª Pulso	5ª Pulso	6ª Pulso
___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___

TERAPÊUTICA DE MANUTENÇÃO ()			
() Prednisona	() Hidroxicloroquina	() Azatioprina	() Micofenolato

SLEDAI 2K (ÍNDICE DE ATIVIDADE DOENÇA)					
1ª Consulta	2ª Consulta	3ª Consulta	4ª Consulta	5ª Consulta	6ª Consulta
___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
()	()	()	()	()	()

*Legenda: 0 – LES Inativo, 1 a 5 – Atividade Leve, 6 a 10 – Atividade Moderada, 11 a 19 – Atividade Alta, 20 ou mais – Atividade muito alta (*Sintomas referentes aos últimos 10 dias).*

EVOLUÇÃO CLÍNICA	
() USO DE ANTI-HIPERTENSIVO QUAL?	DATA ___/___/___ (Início da Terapia)
() Terapia Renal Substitutiva - temporária	DATA ___/___/___
() UTI (Indicação):	DATA ___/___/___
() OUTRAS INTERCORRÊNCIAS:	

ANEXO 1 - CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO LES (ACR, 1997)

Crériterios clínicos
1. Eritema malar;
2. Úlceras de mucosa;
3. Fotossensibilidade;
4. Eritema discoide;
5. Artrite não erosiva;
6. Serosite (pleurite e/ou pericardite);
7. Alteração renal (proteinúria persistente > 0,5g/dia ou 3+ e/ou cilindrúria);
8. Alteração hematológica (anemia hemolítica e/ou leucopenia e/ou linfopenia e/ou plaquetopenia);
9. Alteração neurológica (convulsão e/ou psicose);
Crériterios laboratoriais
10. Alteração imunológica (anti-DNA e/ou anti-Sm e/ou anticorpos antifosfolípides positivos - resultado anormal para anticardiolipina IgM ou IgG ou anticoagulante lúpico, ou resultado sorológico falso positivo para sífilis);
11. Anticorpo antinúcleo.

ANEXO 2 - CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO LES (SLICC, 2012)

Crítérios clínicos
1. Lúpus cutâneo agudo: eritema malar, lúpus bolhoso, variante necrólise epidérmica tóxica, eritema maculopapular, eritema fotossensível na ausência de dermatomiosite ou lúpus cutâneo subagudo;
2. Lúpus cutâneo crônico: eritema discóide clássico, lúpus hipertrófico, paniculite lúpica, lúpus de mucosa, lúpus eritematoso <i>tumidus</i> , <i>chillblains lupus</i> , sobreposição lúpus discóide e líquen plano;
3. Úlceras orais ou nasais;
4. Alopecia não cicatricial (rarefação difusa ou fragilidade capilar com cabelos quebradiços);
5. Sinovite envolvendo 2 ou mais articulações, caracterizada por edema ou dor articular em 2 ou mais articulações e rigidez matinal de pelo menos 30 minutos;
6. Serosite: pleurisia típica por mais de 1 dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de 1 dia ou derrame pericárdico ou atrito pericárdico ou pericardite pelo ECG;
7. Renal: razão proteína/creatinina urinária em amostra isolada ou proteinúria de 24 horas, representando 0,5g/24h ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mononeurite multiplex, mielite, neuropatia craniana ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia (<4000/mm ³) ou linfopenia (<1000/mm ³);
11. Trombocitopenia (<100000/mm ³);
Crítérios laboratoriais
1. Anticorpo antinúcleo;
2. Anti-dsDNA;
3. Anti-Sm;
4. Anticorpo antifosfolípide positivo: anticoagulante lúpico, anticardiolipina e/ou antiβ ₂ glicoproteína I;
5. Complemento baixo: C3, C4 ou CH50;
6. Teste de Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

ANEXO 3 - ESCORE SLEDAI

Escore	Item
8	Convulsão – início recente. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coroide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematúria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Piúria – mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção.
2	Rash malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.

2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38° C).Excluir infecções.
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm ³). Excluir outras causa, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.

Observação: O resultado dos exames laboratoriais deve ter sido obtido em cerca de 10 dias da avaliação clínica do paciente. As definições de atividade da doença são classificadas da seguinte forma: LES inativo: 0; Atividade leve: 1-5; Atividade moderada: 6-10; Atividade alta: 11-19; e Atividade muito alta: 20 ou mais.

ANEXO 4 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: NEFRITE LÚPICA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E TERAPÊUTICO EM UM

Pesquisador: EVÂNIA CLAUDINO QUEIROGA DE FIGUEIREDO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08214819.9.0000.5182

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.310.541

Apresentação do Projeto:

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de causa desconhecida que pode afetar a pele, articulações, rins, pulmões, sistema nervoso, membranas serosas ou outros órgãos do corpo. O LES em crianças é fundamentalmente a mesma patologia que em adultos e o acometimento renal é comum. Em pacientes com essa afecção, a presença de glomerulonefrite é suspeitada por alteração na análise da urina ou elevação da creatinina sérica, e a classificação é realizada pelos achados histopatológicos na biópsia renal, sendo subdividida em seis categorias.

Os estudos brasileiros ainda se mostram incipientes nos dados referentes a prevalência de LESJ e NL. A carência de informações sobre o perfil dos pacientes com acometimento renal leva muitas vezes à negligência destes, além do subdiagnóstico estar presente em porcentagem relevante dos casos. A mortalidade neste grupo é maior por habitualmente apresentar evolução pouco previsível, desta feita, é imprescindível o manejo específico e seguimento longitudinal e contínuo, o que demanda alto custo para manutenção desses pacientes no serviço público.

Apesar da classificação histológica da NL ser importante, pois prediz com maior acurácia o prognóstico e

Apesar da classificação histológica da NL ser importante, pois prediz com maior acurácia o prognóstico e define marcadores específicos que podem auxiliar na terapêutica, muito pacientes com NL não realizam a biópsia renal. Devido às dificuldades de acesso a esse procedimento invasivo, o tratamento é realizado conforme a apresentação clínica e laboratorial. Toma-se, portanto, imprescindível gerar dados sobre essas patologias para que haja uma mudança

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n	CEP: 58.107-670
Bairro: São José	
UF: PB	Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545	Fax: (83)2101-5523
E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br	

Página 01 de 04

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.310.541

significativa no manejo desses pacientes e, conseqüentemente, gerar impacto socioeconômico e na qualidade de vida.

Será realizado um estudo transversal, descritivo, quantitativo, no ambulatório de Reumatologia, Pediatria e nas unidades de internação do Hospital de Universitário Alcides Carneiro (HUAC), a partir da análise de dados coletados dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de LESJ e glomerulonefrite no período de dezembro de 2008 a dezembro de 2018. A coleta dos dados ocorrerá entre os meses de Abril de 2019 e Maio de 2019, e a amostra será composta por pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia ou admitidos nas unidades de internação do HUAC, com diagnóstico prévio ou recente de LESJ.

Os dados clínico-demográficos serão coletados por duas pesquisadoras, através de formulário padronizado que conterá informações relativas a sexo, escolaridade, procedência, medidas antropométricas, idade de início da doença e do diagnóstico, intervalo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, data da primeira e da última consulta, duração da doença, tempo de tratamento, critérios diagnósticos na apresentação da doença, antecedentes familiares de LES e de outras doenças reumáticas, fármacos utilizados, exames laboratoriais na apresentação da doença, realização de biópsia e atividade da doença/readmissões hospitalares.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

- Determinar o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico de pacientes com LESJ e glomerulonefrite de um hospital terciário de referência.

Objetivos específicos:

- Caracterizar a epidemiologia dos pacientes em estudo.
- Identificar as manifestações clínicas e laboratoriais relacionados a nefrite lúpica, iniciais e evolutivas, mais frequentes.
- Reconhecer qual a terapêutica instituída e se houve controle da atividade de doença.
- Avaliar sobrevida e mortalidade dos pacientes com NL de acordo com a classificação do estudo histopatológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisadora refere que "Existe o risco de exposição de dados relacionados aos pacientes da amostra estudada durante a pesquisa. Para minimizá-los e assegurar a confidencialidade das informações, variáveis de identificação pessoal serão removidas durante

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n	CEP: 58.107-670
Bairro: São José	Município: CAMPINA GRANDE
UF: PB	E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br
Telefone: (83)2101-5545	Fax: (83)2101-5523

Página 02 de 04

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.310.541

compilação dos dados."

Benefícios: A pesquisadora refere que "Não há benefícios específicos para os pacientes da amostra, pois o estudo será realizado em caráter de levantamento de dados. Contudo, espera-se que a avaliação da qualidade da assistência clínica possa gerar impacto no diagnóstico precoce e condução desses pacientes em serviços hospitalares."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante para a sociedade que trará benefícios ao serviço pesquisado e a comunidade científica a qual os resultados serão apresentados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou a seguinte documentação:

- 1-Projeto de Pesquisa;
- 2- Folha de rosto
- 3- Informações Básicas do Projeto de Pesquisa;
- 4- Termo de Compromisso dos Pesquisadores e Divulgação dos Resultados;
- 5-Declaração de Anuência Institucional - Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC.
- 6- Solicitação de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE;
- 7-Declaração de Anuência Setorial;
- 8-Termo de Autorização para Pesquisa em Prontuários
- 9- Cronograma de atividades;
- 10-Instrumento para coleta de dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do que foi exposto pela pesquisadora ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HUAC/ UFCG, o projeto encontra-se de acordo com as atribuições definidas na Resolução Nº 466, de 12 Dezembro de 2012, bem como embasado na carta circular número 122/2012 CONEP/CNS/MS, portanto não apresenta pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
 Bairro: São José CEP: 58.107-670
 UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
 Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

Página 03 de 04

UFCG - HOSPITAL
 UNIVERSITÁRIO ALCIDES
 CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.310.541

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1299628.pdf	28/03/2019 11:01:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CORRIGIDO.docx	28/03/2019 11:00:52	BEATRIZ MARQUES DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Anuência	DOC6.pdf	16/02/2019 09:29:25	BEATRIZ MARQUES DOS SANTOS	Aceito
Outros	DOC2.pdf	16/02/2019 09:29:05	BEATRIZ MARQUES DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DOC5.pdf	16/02/2019 09:28:10	BEATRIZ MARQUES DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DOC4.pdf	16/02/2019 09:27:53	BEATRIZ MARQUES DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DOC3.pdf	16/02/2019 09:27:42	BEATRIZ MARQUES DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto1.pdf	16/02/2019 09:11:35	BEATRIZ MARQUES DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE, 07 de Maio de 2019

Assinado por:

Andréia Oliveira Barros Sousa
 (Coordenador(a))