



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Magda Filipa Barros Rocha

Lúpus eritematoso sistémico juvenil:
aspectos clínicos e de prognóstico

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Magda Filipa Barros Rocha

Lúpus eritematoso sistémico juvenil:
aspectos clínicos e de prognóstico

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Reumatologia Pediátrica

**Trabalho efectuado sobre a Orientação de:
Dra. Iva Brito**

Revista: Arquivos de Medicina

Abril, 2010

FMUP

Nome: Magda Filipa Barros Rocha

Endereço electrónico: m04073@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Lúpus eritematoso sistémico juvenil: aspectos clínicos e de prognóstico

Nome completo do Orientador: Iva Humberto Oliveira Brito

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Reumatologia Pediátrica

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2010

Assinatura: Magda Filipa Barros Rocha

Eu, Magda Filipa Barros Rocha, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801073, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2010

Assinatura: Magda Filipa Barros Rocha

Lúpus eritematoso sistémico juvenil: aspectos clínicos e de prognóstico

Juvenile systemic lupus erythematosus: clinical aspects and prognosis

*** Rocha, Magda Filipa Barros**

* Aluna do 6º ano de Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Rua da fonte, nº57
4590-325 Paços de Ferreira
Telmóvel: 912133146
E-mail: m04073@med.up.pt

Agradecimentos

À Dra. Iva Brito,

Pela disponibilidade e orientação imprescindível para a realização desta tese de mestrado.

Contagem de palavras:

Resumo: 218 palavras

Abstract: 223 palavras

Texto: 4627 palavras

Resumo

O lúpus eritematoso sistémico é uma doença inflamatória crónica auto-imune, multissistémica e de etiologia multifactorial. Ocorre em até 10-20% nas duas primeiras décadas de vida e associa-se a elevada morbilidade e mortalidade. É rara antes dos 5 anos de idade apresentando um pico na puberdade. Apesar das manifestações clínicas, alterações imunológicas e tratamento serem similares aos doentes adultos, as crianças geralmente apresentam um curso clínico mais grave, com necessidade de terapêutica mais agressiva. Para além disso existem aspectos de especial importância, a ter em consideração na faixa etária mais jovem nomeadamente, no que concerne ao desenvolvimento físico e na adaptação psicossocial.

A melhor compreensão dos mecanismos etiopatogénicos, da acuidade diagnóstica e a intervenção terapêutica permitiram o aumento da taxa de sobrevivência do lúpus eritematoso sistémico juvenil (LESj). No entanto, a maior frequência de envolvimento de órgãos *major*, de complicações infecciosas e de reacções adversas secundárias ao tratamento continuam a contribuir para uma evolução e prognóstico vital mais reservado na criança e, conseqüentemente maiores taxas de morbilidade e mortalidade comparativamente ao adulto.

Esta revisão tem como principal objectivo descrever no LESj, os principais aspectos clínicos e os vários factores de prognóstico que têm sido propostos como indicadores da actividade da doença, com implicações na taxa de sobrevivência e de mortalidade assim como, o impacto na qualidade de vida infanto-juvenil.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistémico; manifestações clínicas; prognóstico; mortalidade

Abstract

Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory autoimmune multisystemic disease and multifactorial etiology. It occurs in up to 10-20% in the first two decades of life and is associated the high morbidity and mortality. It is uncommon before 5 years of age showing a peak at puberty. Despite the clinical manifestations, immunological changes and treatment being similar to adult patients, children usually have a more severe clinical course, requiring a more aggressive therapy. Besides, there are areas of main importance to be taken into account, in particular in the younger age group, with regard to physical development and psychosocial adaptation.

A better understanding of the etiopathogenic mechanisms, the diagnostic accuracy and the therapeutic intervention led to the increase of the survival rate of juvenile systemic lupus erythematosus (jSLE). However, the highest frequency of involvement of major organs, of infectious complications and of secondary adverse reactions to the treatment continue to contribute to an evolving and vital prognosis more reserved in children and consequently higher rates of morbidity and mortality compared to adults.

This review is mainly intended to describe the jSLE, the most important clinical aspects and the various prognostic factors that have been proposed as indicators of the disease activity, with implications in the survival and mortality rate as well as the impact on the quality of life for children and adolescents.

Key-words: systemic lupus erythematosus; clinical manifestations; prognosis; mortality

Índice

Lista de abreviaturas e siglas	5
Lista de quadros.....	6
Introdução.....	7
Material e métodos.....	8
Epidemiologia.....	9
Factores de prognóstico sociais e demográficos.....	9
Aspectos clínico-laboratoriais e influência no prognóstico.....	11
Manifestações renais.....	11
Manifestações neuropsiquiátricas.....	12
Manifestações cardiovasculares.....	13
Manifestações pulmonares.....	14
Manifestações músculo-esqueléticas.....	15
Manifestações hematológicas.....	16
Alterações imunológicas.....	17
Efeitos adversos do tratamento.....	18
Taxa de sobrevivência e mortalidade.....	19
Qualidade de vida no LESj.....	20
Aptidão físico-motora e fadiga.....	21
Conclusão.....	23
Bibliografia.....	24
Anexos.....	37

Lista de abreviaturas e siglas

LES – Lúpus eritematoso sistémico

LESj – Lúpus eritematoso sistémico juvenil

ACR - American College of Rheumatology

Atc anti-dsDNA - Anticorpos anti-cadeia dupla de DNA

IR - Insuficiência renal

SNC - Sistema nervoso central

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

SAF – Síndrome antifosfolipidio

AAN – Anticorpos antinucleares

AAF – Anticorpos antifosfolipidios

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

SLICC/ACR – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology

SMILEY – Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters

Lista de quadros

Quadro I – Critérios de classificação do LES do American College of Rheumatology

Quadro II – Factores de prognóstico do LES: aspectos sociais e demográficos

Quadro III – Classificação e prognóstico da nefrite lúpica

Quadro IV – Tratamento do LESj

Quadro V – Instrumentos de avaliação do LESj

Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença crónica auto-imune, de etiologia multifactorial e atingimento multissistémico, que pode surgir em qualquer idade (1). A interacção de factores ambientais, nutricionais, hormonais, genéticos e infecciosos estão potencialmente envolvidos na patogénese e nas diferentes expressões clínicas da doença (2).

O diagnóstico do LES baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais elaborados pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1982 e revistos em 2007 (**Quadro I**), e é estabelecido quando estão presentes quatro ou mais dos 11 critérios constituintes (3). As manifestações clínicas inaugurais, mais frequentemente encontradas no lúpus eritematoso sistémico juvenil (LESj) compreendem os sintomas constitucionais como a febre prolongada, anorexia, perda de peso e fadiga e, o envolvimento muco-cutâneo, osteo-articular e renal (4).

O LES é uma doença rara nas crianças, sobretudo antes dos 5 anos de idade mas com um curso clínico geralmente mais grave comparativamente aos adultos, com necessidade de terapêutica mais agressiva e por tal está associado a um prognóstico mais reservado (5).

O LESj tem implicações físicas e psicológicas que afectam o desenvolvimento psicomotor da criança e que interferem na sua adaptação psicossocial (1).

Este trabalho tem como objectivo descrever os principais aspectos clínicos e os principais factores de prognóstico implicados na taxa de sobrevivência e de mortalidade do LESj bem como, o impacto da doença na qualidade de vida infanto-juvenil.

Material e métodos

Para a realização deste trabalho foram pesquisados artigos científicos na base de dados da Pubmed e Science Direct.

As palavras-chave utilizadas foram “systemic lupus erythematosus”; “clinical manifestations”; “prognosis” e “mortality”. Todos os artigos analisados incluíam doentes com idade inferior a 18 anos, publicados em revistas científicas internacionais com elevado índice de impacto. O período de pesquisa foi compreendido entre 1980 e 2010.

Epidemiologia:

O diagnóstico do LES é efectuado aproximadamente, em 10 a 20% nas duas primeiras décadas de vida (6). A idade média de apresentação é de 12,1 anos ocorrendo raramente, antes dos 5 anos de idade (7-12).

É mais frequente no sexo feminino, tal como a generalidade das doenças auto-imunes, com uma razão feminino/masculino de 12/1 nos adultos todavia, nos doentes com idades inferiores a 15 anos a diferença é menos acentuada compreendendo uma relação de 2/1 (13).

Diferenças relativas à etnia são também evidentes no LES. Existe uma maior incidência nos indivíduos de raça negra que vivem fora de África, porém é rara na população negra residente no continente Africano (14).

Factores de prognóstico sociais e demográficos

A idade de diagnóstico, o sexo, a raça e o nível socioeconómico parecem influenciar o prognóstico do LESj (15). A contribuição destes é questionável e de difícil interpretação, isto porque dependem da influência de outras variáveis (**Quadro II**).

- **Idade de diagnóstico**

As crianças apresentam geralmente maior actividade da doença, de evolução mais agressiva comparativamente aos adultos (1, 5). O atingimento renal e cutâneo, febre, linfadenopatia, vasculite, alterações serológicas bem como, altos níveis de anticorpos anti-cadeia dupla de DNA (atc anti-dsDNA) e baixos níveis de complemento são encontrados maioritariamente nos doentes jovens (15-18).

Comparativamente aos adultos, as crianças tem mais alta incidência de rash malar, anemia, leucopenia e manifestações severas secundárias ao envolvimento renal e neurológico (19-20). Os doentes adultos têm mais frequentemente doença pulmonar intersticial, síndrome de Sjögren, manifestações músculo-esqueléticas, serosite e miocardite (15).

As crianças apresentam mais efeitos deletérios associados à corticoterapia que os adultos sobretudo, cataratas e necrose avascular assim como, especificamente neste grupo etário alterações do crescimento estato-ponderal. A menor incidência de fracturas ósseas por osteoporose na criança em relação ao adulto deve-se em parte, ao maior impacto da idade na patogenia da osteoporose (4-5).

A relação entre a idade de início do LES e a taxa de sobrevivência não está claramente estabelecida. Alguns estudos não encontraram qualquer relação (21), outros demonstraram que os doentes com mais de 50 anos de idade têm uma taxa de sobrevivência inferior (22) e portanto, os doentes com o início da doença situado entre os 20-50 anos de idade parecem ter melhor prognóstico, enquadrando-se as crianças numa das faixas etárias com maior morbilidade.

- **Sexo**

Muitos estudos não encontraram diferenças significativas no que concerne à taxa de sobrevivência da doença entre os sexos (22), outros porém verificaram que esta era menor no sexo masculino (16). A evidência nestes últimos estudos de maior frequência de nefropatia, trombose vascular, níveis elevados de atc anti-dsDNA, de maior necessidade de corticoterapia e maior incidência de morte por nefrite lúpica parecem indiciar um pior prognóstico no sexo masculino (23).

- **Factores étnicos e socioeconómicos**

No LES são patentes as desigualdades quanto à distribuição racial e condições socioeconómicas e as respectivas implicações no prognóstico.

A raça tornou-se um factor preditivo independente da taxa de mortalidade nos adultos contudo, nas crianças os estudos são duvidosos e essa diferença não é tão claramente reconhecida (24).

Nos indivíduos de raça negra e naqueles com baixo nível socioeconómico verifica-se um pior prognóstico, o que é explicado em parte, pelo facto da raça negra estar frequentemente associada a um nível socioeconómico inferior (15, 25).

Em qualquer doença crónica, a morbilidade é geralmente agravada por um estado socioeconómico baixo e inadequado suporte psicossocial (26). Uma educação precária, a dificuldade no acesso aos cuidados de saúde, a menor capacidade de compreensão e reconhecimento da doença e a

carência de suporte social constituem factores particularmente relevantes no LES, com claras interferências na evolução e prognóstico (27). Os doentes da América latina com baixo nível socioeconómico parecem ter maior percentagem de manifestações cardíacas e renais no início da doença e maior actividade inflamatória (25). Também na população afro-americana com suporte psicossocial precário, o atingimento renal e neuropsiquiátrico cursam geralmente com lesões mais graves (1).

Aspectos clínico-laboratoriais e influência no prognóstico

- **Manifestações renais**

O atingimento renal representa a primeira manifestação da doença em cerca de 60-80% dos doentes com LESj (1, 8). Os achados mais frequentes são a proteinúria, observada em até 80% dos casos e, o sedimento urinário activo, hematuria e leucocitúria, presentes em até 50% à data do diagnóstico e em mais de 75% durante a progressão da doença (28).

Múltiplos estudos têm demonstrado a nefropatia como um dos factores mais importantes na taxa de sobrevivência do LES (16, 29-32). As manifestações clínicas não se correlacionam com os achados histológicos, o que torna necessário a realização de biópsia renal para estabelecer o diagnóstico e inferir sobre o tratamento mais adequado (33). No **quadro III** encontra-se a classificação e respectivo prognóstico da nefrite lúpica.

A maior acuidade diagnóstica e o tratamento farmacológico proporcionaram, particularmente na última década, um melhor prognóstico da nefrite lúpica. Actualmente, a taxa de sobrevivência aos 5 anos situa-se entre 78% e 97% e a taxa de sobrevivência renal desde o momento de diagnóstico oscila entre 44 e 93% (8, 34-35).

A presença de glomeronefrite proliferativa, índices de elevada actividade e cronicidade assim como, a presença de nefrite tubulo-intersticial constituem factores preditivos de evolução para doença renal terminal, que poderá ocorrer em até 5-26% dos doentes com nefrite lúpica (36-37). A hipertensão e os hábitos tabágicos constituem importantes factores modificáveis que influenciam negativamente o prognóstico destes doentes (15).

No LESj, a nefropatia mais comum é a de grau IV (glomerulonefrite proliferativa difusa), frequentemente associada a mau prognóstico (1). A glomerulonefrite membranosa (grau V) é a forma de nefrite lúpica menos encontrada e apresenta-se clinicamente por síndrome nefrótica (38).

Os doentes refractários à terapêutica médica são bons candidatos para realização de diálise e transplante renal, com raras taxas de recorrência de nefrite lúpica. Contudo, nos ex-fumadores e/ou com síndrome antifosfolípido (SAF) a taxa de sobrevivência após transplante renal é menor (36, 39).

- **Manifestações neuropsiquiátricas**

No passado, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) era considerado o pior factor de prognóstico no adulto (32). No LESj constitui a terceira causa de morte, e está presente em até 20 - 45% das crianças (40-43).

Embora os critérios para o diagnóstico de envolvimento do SNC no LES sejam apenas a convulsão e a psicose, estes doentes podem apresentar uma grande diversidade de manifestações neuropsiquiátricas como cefaleia, hemiparésias, parestesias, neuropatias, síndromes orgânicas cerebrais, ansiedade, alterações do humor e dificuldades de concentração e de memória (40).

Os défices neurocognitivos podem existir sem que hajam outras manifestações neuropsiquiátricas e independentemente da actividade da doença (15).

A fisiopatologia das manifestações neuropsiquiátricas no LES permanece pouco esclarecida, mas existem crescentes evidências de que este envolvimento ocorra frequentemente associado à presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF) (44).

No LESj, a presença de linfopenia, níveis elevados de creatinina e anemia parecem estar relacionados com o atingimento do sistema neurológico no entanto, em alguns estudos a existência de linfopenia constituiu por si só um factor de risco independente para a ocorrência de convulsões nestes doentes (45).

Os sintomas relacionados com a depressão, presentes em até 40% dos doentes aumentam a sensação de fadiga, o que adicionalmente às alterações do crescimento estatural contribui para uma diminuição da actividade psicomotora (15).

Actualmente, as manifestações neurológicas como a encefalopatia hipertensiva, cefaleias e psicose têm vindo a diminuir, provavelmente devido a um melhor controlo da pressão arterial e da actividade da doença (46).

As crianças com envolvimento neuropsiquiátrico precoce devem ter uma vigilância continua e rigorosa devido ao maior risco de desenvolver lesões a nível de outros órgãos (4).

- **Manifestações cardiovasculares**

O atingimento cardiovascular no LESj é similar aos dos adultos e é reconhecido actualmente, como uma das principais causas de morbilidade e mortalidade na criança (1). A pericardite, a miocardite e o envolvimento vascular periférico especialmente, a coronariopatia são as manifestações mais frequentes (47).

A pericardite é a forma mais comum e, cerca de 60% dos doentes podem desenvolver derrame pericárdico (47).

A evidência de miocardite pode ser encontrada nas autópsias em até aproximadamente 40% dos casos (48). Raramente é a apresentação inicial do LES mas, quando presente pode ser fatal (49). O diagnóstico baseia-se na presença de achados laboratoriais (leucocitose, velocidade de sedimentação elevada, aumento da creatinina cínase e da troponina T e I) e de evidências ecocardiográficas. Pode manifestar-se como um evento agudo ou pode ter um curso crónico, com desenvolvimento de cardiomiopatia subjacente a um processo vasculítico e/ou trombótico dos pequenos vasos (48).

A falência ventricular esquerda sintomática secundária a miocardite é rara e implica um pior prognóstico na taxa de sobrevivência a longo prazo (50).

A vasculopatia no LES parece ter como principal mecanismo fisiopatológico a aterosclerose, que contribui para o aumento da morbilidade uma vez que, a perfusão do tecidos fica comprometida. No LES, este processo é acelerado pela hipertensão, dislipidemia, hiper-homocisteínemia, presença de AAF, hiperinsulinémia, proteinúria nefrítica, expressão aumentada de CD-40 e obesidade secundária à corticoterapia (51-59) bem como, pela dislipoproteinémia, presente em até 30-73% dos doentes (53, 60-67).

A etiologia da aterosclerose ainda não é bem conhecida, contudo acredita-se ser multifactorial. Os doentes devem ser orientados a controlar os factores de risco implicados no desenvolvimento da aterosclerose citados anteriormente (68).

Um estudo multicêntrico Europeu concluiu que a elevação da homocisteína nos adultos aumenta em até duas vezes o risco de doença vascular (69). Dois estudos independentes encontraram valores de homocisteína elevados respectivamente em 47% e 68,5% dos adolescentes com LES (70-71). A presença de hiper-homocisteïnemia causa disfunção e lesão endotelial seguidas de activação plaquetária e formação de trombos (72-73). Embora não esteja estabelecido o papel exacto da homocisteína na doença arterial coronária provavelmente deve-se a efeitos tóxicos e à alteração da actividade anticoagulante do endotélio vascular (73).

No LESj verifica-se uma incidência cumulativa de angina de peito e maior risco de hospitalização por enfarte agudo do miocárdio (EAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e acidente vascular cerebral (AVC) comparativamente aos adolescentes não doentes (15, 74).

Quando o diagnóstico da doença é feito antes dos 15 anos de idade, a existência de envolvimento renal, hipertensão e vasculite particularmente, de localização visceral constituem factores de risco independentes para o aumento da taxa de mortalidade (18, 75).

- **Manifestações pulmonares**

No LESj o espectro das manifestações pulmonares é variável e, a maioria das crianças desenvolvem alterações em algum momento da evolução da doença. A pleurite e o derrame pleural constituem as principais complicações contudo, o envolvimento pulmonar também pode cursar com pneumonia aguda, doença crónica intersticial, fibrose pulmonar, hemorragia alveolar, miopatia diafragmática e hipertensão pulmonar (1, 76).

A pneumonite aguda relaciona-se predominantemente com a actividade lúpica generalizada enquanto que, o envolvimento pulmonar crónico progride de forma mais independente relativamente à actividade inflamatória nos outros órgãos (68).

A hipertensão pulmonar no LES está associada a mau prognóstico. A causa não está bem definida mas parece dever-se à oclusão vascular provocada por vasoconstricção, agregação plaquetária ou trombose e, pelo próprio atingimento do parênquima pulmonar característico do LES.

Apesar do declínio da função pulmonar e da falta de um tratamento eficaz ser frequente, o transplante pulmonar constitui uma boa opção terapêutica quando a actividade da doença nos outros órgãos é mínima (68).

- **Manifestações músculo-esqueléticas**

A artrite ocorre em mais de 75% dos doentes pediátricos e apresenta-se habitualmente como uma poliartrite simétrica, não erosiva, muito dolorosa, que afecta as grandes e pequenas articulações e, raramente se associa a alterações radiográficas (40).

Em cerca de 20 a 30% dos doentes podem surgir mialgias mas, a presença de verdadeira miosite é menos frequente (1). As complicações músculo-esqueléticas como a necrose avascular, osteoporose e atraso estado-ponderal podem resultar da actividade da doença e/ou serem secundárias aos vários tratamentos utilizados (1).

A massa óssea aumenta gradualmente durante a infância e adolescência atingindo um pico no início da idade adulta, o que é em parte determinado geneticamente mas também influenciado por factores hormonais, nutricionais e físicos (77-78). A presença de valores de massa óssea abaixo dos esperados durante o período de crescimento esquelético aumenta o risco de osteoporose e de fracturas ósseas mais tarde, na vida adulta (79-80).

Vários estudos sobre osteoporose têm sido desenvolvidos em doentes adultos com LES (81-84) mas, apenas alguns têm abordado o LESj (2, 5). Alguns autores (85) relataram uma associação entre a dose cumulativa de corticosteróides e a diminuição da densidade mineral-óssea no LESj, outros não observaram tal relação (86). Algumas das diferenças entre os estudos podem ser atribuídas à diferente selecção de participantes, ao desenho do estudo utilizado e, às diferentes doses e vias de administração dos fármacos.

A inflamação, IR, disfunção ovárica e a carência de exposição solar são factores associados ao aparecimento de osteopenia no LES (87-88). Um estudo sobre a frequência de osteopenia no LESj

concluiu que, os jovens têm uma massa mineral óssea menor que a esperada na coluna lombar e no colo femoral comparativamente aos controlos saudáveis, um facto que também foi associado ao aumento cumulativo da dose de corticosteróides (13, 89).

Estes resultados devem alertar para o potencial risco de desenvolvimento de complicações osteoporóticas nos doentes com LESj considerando como principal medida preventiva na população infanto-juvenil, a administração da menor dose possível de corticosteróides.

- **Alterações hematológicas**

As alterações hematológicas estão presentes no decurso da doença em até 39% das crianças com LESj (90).

A anemia no LES pode traduzir-se de várias formas. Entre as mais comuns estão a anemia das doenças crónicas, anemia ferropénica, anemia hemolítica auto-imune, anemia da IR crónica e da mielotoxicidade induzida por fármacos como a ciclofosfamida (91).

A prevalência de anemia hemolítica grave é muito rara e tem sido associada a patologias concomitantes de outros órgãos como, doenças renais e do SNC (92). Ainda não está claro se a presença de anemia hemolítica piora a evolução do LES e, alguns estudos mostraram uma associação positiva com os anticorpos anticardiolipina e com o anticoagulante lúpico (91-93). Os anticorpos anticardiolipina parecem ter influência na patogénese da anemia hemolítica e da trombocitopenia podendo explicar a ocorrência de ambos no mesmo doente (92).

A trombocitopenia auto-imune é a manifestação inicial em até 15% do LESj, no entanto pode preceder vários anos antes do aparecimento da doença (30, 90, 94). Está documentado que entre 20 a 30% das crianças com púrpura trombocitopénica idiopática e anticorpos anti-nucleares (AAN) no soro desenvolverão posteriormente LES (90). Em alguns estudos a trombocitopenia representou um factor independente da taxa de mortalidade no LES (93, 95) e esteve associada a manifestações clínicas severas de envolvimento renal (92), neuropsiquiátrico (22) e hematológico (95).

A linfopenia é observada em até 24 a 58% no momento do diagnóstico dos doentes pediátricos e em 62% dos adultos. Está associada à actividade inflamatória do LES e tem uma forte relação com as

manifestações neuropsiquiátricas. Na presença de linfopenia é também comum a presença concomitante de úlceras orais, leucopenia e elevação dos atc anti-dsDNA (96).

- **Alterações imunológicas**

A produção AAN e da superfície celular são as alterações imunológicas mais prevalentes no LES. Os diferentes tipos de auto-anticorpos aparecem em diferentes estadios da doença e interferem no prognóstico (1).

Os atc anti-dsDNA correlacionam-se predominantemente com o início da patologia enquanto outros, como os AAF, presentes em até 75% e, anti-Ro podem ser detectados meses ou anos antes da apresentação clínica do LES (1, 97).

A presença de AAF, mais especificamente do anticoagulante lúpico confere um maior risco de desenvolver fenómenos tromboembólicos devendo a hipocoagulação profiláctica ser considerada após o primeiro episódio trombótico (1).

O atingimento cognitivo, as doenças cerebro e cardiovasculares, a hipertensão pulmonar, IR, lesões cutâneas discóides e a artropatia aumentam a morbidade e podem estar directamente relacionadas com o LES ou serem secundárias ao SAF (15).

No LES, a presença concomitante da variante “catastrófica” do SAF implica um pior prognóstico (98). Foi descrita pela primeira vez por Asherson em 1992, como uma condição de múltiplos eventos oclusivos vasculares que geralmente afectavam os pequenos vasos, com confirmação laboratorial da presença de AAF (99). A doença consiste numa trombose difusa microvascular, com predilecção por alguns órgãos como o pulmão, cérebro, coração, rim, pele e tracto gastrointestinal. Em contraste com o SAF clássico, oclusões únicas venosas ou arteriais dos médios e grandes vasos sanguíneos são raras no entanto, os eventos oclusivos atípicos que afectam as glândulas supra-renais, pâncreas, baço e testículo são característicos (100). Embora os doentes da variante “catastrófica” do SAF representem menos de 1% de todos os casos de LES, tal como o nome sugere, a condição é geralmente fatal (101). As principais causas de morte devem-se a complicações cardíacas e respiratórias (102).

Os atc anti-dsDNA fazem parte do diagnóstico de LES e ocorrem em cerca de 50 a 60% dos doentes. São frequentes na presença de nefrite mas, não estão associados com as outras formas de

lúpus nomeadamente, o lúpus subagudo ou discoide (103). A presença de atc anti-dsDNA e o respectivo título correlaciona-se com a actividade lúpica e níveis elevados podem gerar exacerbações da nefrite lúpica ou envolver outros órgãos. Na grávida estão associados a um maior risco de parto pré-termo (103).

Nem os anticorpos anti-Ro, que ocorrem em até 50 % dos doentes, nem os Anti-La são específicos do LES, porém são úteis no diagnóstico na ausência dos atc anti-dsDNA (103). Os anticorpos anti-Ro têm sido relacionados com o aparecimento de leucopenia, neutropenia, linfadenopatia, nefrite e vasculite (104) .

Existem relatos de que os anticorpos anti-Ro exercem um papel patogénico no lúpus neonatal, condição que depende da presença destes na mãe e que se caracteriza pelo aparecimento concomitante de citopenias, rash cutâneo, colestase e bloqueio cardíaco congénito (105).

Efeitos adversos do tratamento

A morbidade do LES pode resultar de exacerbações agudas graves, da actividade inflamatória persistente da doença e de complicações adversas secundárias à terapêutica.

O tratamento do LESj tem sido cada vez mais eficaz no controlo e/ou remissão da doença porém, o uso continuado e prolongado e a necessidade de elevadas doses acarretam efeitos adversos, muitos deles graves e com consequências mortais. Existem várias opções de tratamento mas os mais frequentemente utilizados são os corticosteróides, anti-malários, anti-inflamatórios não esteróides e os agentes imunossupressores como, a ciclofosfamida e a azatioprina (**quadro IV**). A decisão terapêutica depende da actividade da doença, dos órgãos acometidos e dos vários factores de risco individuais implicados (1).

Um estudo de corte multicêntrico verificou maior ocorrência de danos quando presentes manifestações neuropsiquiátricas no momento do diagnóstico, na doença de longa duração e de diagnóstico tardio bem como, com o uso prolongado de ciclofosfamida, azatioprina ou corticoterapia nomeadamente, pulsos intravenosos de metilprednisona (4). Pryor et al observaram maior prevalência de infecções nos doentes tratados com ciclofosfamida (45%) do que naqueles medicados com altas

doses de corticosteróides (12%) (15). Para além da maior ocorrência de infecções (mais comum herpes zóster), a ciclofosfamida frequentemente usada no tratamento das formas mais graves na criança é causa frequente de falência ovárica prematura e parece aumentar o risco neoplásico (46, 68).

A incidência de infecções nos doentes tratados com prednisona aumenta quando se usam doses superiores a 20 mg/dia e, quando administradas por mais de quatro semanas (46). Doses cumulativas de corticosteróides relacionam-se com o aparecimento precoce de osteoporose, doença cardíaca isquémica e cataratas enquanto que, o uso de altas doses contribuem particularmente para a necrose avascular e ocorrência de AVC (106).

As infecções têm elevado impacto na taxa de sobrevivência e mortalidade dos doentes com LES. A actividade da doença e o declínio da resposta imune aumentam o risco de infecções que, por sua vez são mais frequentes nos doentes com envolvimento multiorgânico do que naqueles com manifestações clínicas isoladas (46). Alguns estudos revelam que os doentes morrem mais frequentemente por complicações infecciosas do que pela própria actividade da doença (15).

Nas crianças, as principais infecções encontradas são por herpes zóster, a bacteremia por salmonella, a sepsis pneumocócica e a artrite séptica poliarticular por microorganismos gram-negativos (68). As infecções por Pseudomonas, Enterobacter, Cândida e Klebsiella são as que estão associadas a maior taxa de mortalidade (46).

Taxa de sobrevivência e mortalidade

O aumento do diagnóstico precoce, a menor duração da doença activa e uma terapêutica mais eficaz contribuíram para a melhoria da taxa de sobrevivência do LES. Contudo, esta continua a ser a doença reumática auto-imune com maior morbidade e mortalidade na classe pediátrica (4, 76).

A taxa de sobrevivência esperada para a faixa etária mais jovem é elevada, o que implica a necessidade de criar condições apropriadas para que estes atinjam a idade adulta como qualquer criança não afectada pela doença. Estudos retrospectivos revelaram um aumento de 75% versus 85% na taxa de sobrevivência aos 10 anos e, nos anos de 1995 a 2004, a taxa de sobrevivência aos 5 anos aumentou de 50% para 90% (1, 46).

O tratamento mais efectivo da hipertensão e das doenças cardiovasculares, o maior acesso à diálise e ao transplante renal assim como, o melhor controlo das infecções foram fundamentais para a diminuição da morbilidade e mortalidade atribuída ao LES (15, 46).

No LESj, o envolvimento de órgãos *major*, a actividade inflamatória e o tratamento utilizado são determinantes na evolução da doença e do respectivo impacto na qualidade de vida da criança (6, 68). As infecções, a doença coronária e a osteonecrose constituem as principais razões de hospitalização nos jovens (68).

A taxa de mortalidade do LESj situa-se aproximadamente entre os 4 e 10%. As principais causas de morte nas crianças devem-se a infecções e complicações neurológicas agudas, cardiovasculares, pulmonares e renais (68). Nos adultos, as principais causas devem-se a complicações cardiovasculares e neoplásicas (15).

A mortalidade precoce deve-se especialmente á actividade inflamatória da doença sendo a aterosclerose a principal causa de morte tardia (46).

Qualidade de vida no LESj

O LESj tem um forte impacto na qualidade de vida infanto-juvenil e interfere de forma relevante na adaptação escolar, nos aspectos psicossociais e no desenvolvimento estato-ponderal da criança (40).

Vários instrumentos de avaliação do estado de saúde do LESj têm sido desenvolvidos e encontram-se sumariados no **quadro V**. Algumas medidas de avaliação válidas para adultos podem não ser adequadas para a população juvenil isto porque, estas necessitam de instrumentos próprios que tenham em consideração a doença e a relação idade física/mental que estão inerentes no processo de desenvolvimento (107).

Actualmente, o principal índice de actividade do LES utilizado é o SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), composto por 24 itens que inclui sinais, sintomas e testes laboratoriais, com uma escala de 1 a 8, de acordo com a importância ou gravidade (108). O SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) é uma modificação do SLEDAI que exclui os testes laboratoriais e parece ter boa aplicabilidade no LESj (109). A constatação de lesão

irreversível ou sequela decorrente da doença pode ser medida através do SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology) (110-111).

Na avaliação do estado de saúde, o pior prognóstico está relacionado com a maior actividade da doença, maior incidência de complicações infecciosas e/ou secundárias à terapêutica, com o baixo suporte social e com a menor satisfação do doente com os cuidados de saúde (112).

A qualidade de vida relacionada com o estado de saúde é um conceito amplo, que se refere ao estado físico, mental, emocional e social (113-115). Um estudo verificou mesmo que a dimensão emocional influencia a taxa de sobrevivência aos 5 anos (116). Nos Estados Unidos, uma nova medida denominada por SMILEY (Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters) foi proposta para a avaliação de forma mais uniforme do impacto do LESj na qualidade de vida infanto-juvenil e dos respectivos progenitores, com o intuito de ser aplicável a diferentes culturas (117). Os doentes com LES geralmente revelam maior descontentamento a nível da saúde, trabalho, expectativa de vida e menor independência pessoal (118).

A importância de medir este conceito nas crianças e adolescentes com uma doença crónica tem sido cada vez mais reconhecida, com o intuito de compreender a influência da doença e do respectivo tratamento no seu desenvolvimento. Para além do tratamento farmacológico é necessário implementar outras medidas no que concerne à educação do doente e apoio psicossocial, devido ao potencial impacto do LESj na qualidade de vida dos indivíduos afectados.

- **Aptidão físico-motora e influência da fadiga**

A capacidade de realizar exercício aeróbio diminui após a adolescência e interfere com o estado de saúde. Um estudo recente e pioneiro na avaliação da aptidão física e da influência da fadiga no LESj constatou que os doentes jovens têm um condicionamento aeróbio menor comparativamente aos jovens saudáveis contudo, a aptidão física foi variável e alguns obtiveram a *performance* prevista (119).

A inactividade física e o descondicionamento muscular parecem ter influência na sensação de fadiga. Alguns estudos demonstraram uma redução na aptidão física com baixa capacidade aeróbia,

força muscular diminuída e maior fadiga nos doentes com LES comparativamente aos controlos sedentários saudáveis (120). A redução da capacidade aeróbia no LES deve-se em parte, ao descondicionamento dos músculos periféricos e a um nível de oxigénio sub-ótimo utilizado. Para além disso, as alterações físico-motoras provocadas pela doença parecem desencadear distúrbios psiquiátricos, principalmente depressivos e em especial na faixa etária mais jovem (26).

A fadiga crónica é um sintoma muito subjectivo e inespecífico mas debilitante, com influência nas actividades da vida diária e com um impacto negativo no estado de saúde (15). A fadiga é uma das complicações mais prevalentes do LES e, o grau de severidade pode estar relacionado com factores psicossociais, com a doença e/ou com o próprio tratamento. Alguns estudos sugerem uma relação com a actividade da doença, com a dor, humor e desregulação do sono (106, 120-122). Uma associação positiva entre fadiga e fibromialgia foi também encontrada nos doentes adultos no entanto, não foi verificada na população juvenil (123). Apesar da influência deste sintoma estar patente no LES, não está ainda bem esclarecida a incidência e o respectivo impacto no LESj.

Mais recentemente, a desregulação e a menor qualidade do sono causados por transtornos respiratórios e motores e, os estados depressivos foram considerados mediadores directos de fadiga no LES (124-125). Estes achados sugerem que adicionalmente à terapêutica, estratégias efectivas para o alívio deste sintoma devem incluir intervenções para a detecção e tratamento das patologias do sono e dos sintomas depressivos.

Conclusão

O LESj é uma doença auto-imune caracterizada por manifestações clínicas heterogéneas de evolução imprevisível e de eminente morbidade. A melhor acuidade diagnóstica e a intervenção terapêutica permitiram melhorar o prognóstico do LESj. No entanto, as taxas de morbibilidade e mortalidade continuam particularmente elevadas na criança.

A abordagem terapêutica é dificultada pelo facto dos ensaios clínicos efectuados se basearem em pequenas amostras controladas ou em adultos e, na incapacidade de avaliar e equiparar as respostas terapêuticas individuais. São necessários estudos com períodos de observação mais longos e com um maior número de participantes para avaliação dos factores de prognóstico e do respectivo impacto na qualidade de vida dos doentes.

É provável que nos próximos anos, com base na melhor compreensão dos mecanismos etiopatogénicos envolvidos no desenvolvimento do LESj e nos resultados de estudos actualmente em curso, venha a ser possível estabelecer esquemas terapêuticos mais toleráveis e igualmente eficazes que proporcionem uma melhoria do prognóstico vital destes doentes. Para além do tratamento médico é importante a implementação de medidas educativas e de apoio psicossocial, particularmente na faixa etária mais jovem que visem uma correcta informação do doente e da família acerca das implicações do tratamento e sobre a necessidade da adopção de um estilo de vida saudável.

Bibliografia

1. Stichweh D, Pascual V. [Systemic lupus erythematosus in children]. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Oct;63(4):321-9.
2. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1714-24.
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
4. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velazquez MR, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug 15;49(4):501-7.
5. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):556-62.
6. Lee PP, Lee TL, Ho MH, Wong WH, Lau YL. Recurrent major infections in juvenile-onset systemic lupus erythematosus--a close link with long-term disease damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1290-6.
7. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Apr;52(2):443-67, vi.
8. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol*. 2004 Jan;19(1):36-44.
9. Miettunen PM, Ortiz-Alvarez O, Petty RE, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, et al. Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1650-4.

10. Sibbitt WL, Jr., Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1536-42.
11. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):436-44.
12. Lo JT, Tsai MJ, Wang LH, Huang MT, Yang YH, Lin YT, et al. Sex differences in pediatric systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 135 cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 1999 Sep;32(3):173-8.
13. Manzi S. Lupus update: perspective and clinical pearls. *Cleve Clin J Med*. 2009 Feb;76(2):137-42.
14. Olowu W. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Natl Med Assoc*. 2007 Jul;99(7):777-84.
15. Drenkard C, Alarcon-Segovia D. The new prognosis of systemic lupus erythematosus: treatment-free remission and decreased mortality and morbidity. *Isr Med Assoc J*. 2000 May;2(5):382-7.
16. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Aug;21(1):55-64.
17. Singh S, Kumar L, Khetarpal R, Aggarwal P, Marwaha RK, Minz RW, et al. Clinical and immunological profile of SLE: some unusual features. *Indian Pediatr*. 1997 Nov;34(11):979-86.
18. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician*. 2003 Dec 1;68(11):2179-86.
19. Rood MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, den Ouden EJ, Ouwerkerk FE, Breedveld FC, et al. Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: clinical presentation and prognosis in 31 patients. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(4):222-6.
20. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Feb;36(1):53-80, vii-viii.

21. Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Oct;21(2):73-80.
22. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum*. 1990 Jan;33(1):37-48.
23. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996 May;75(3):124-30.
24. Madhok R, Wu O. Systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician*. 2007 Nov 1;76(9):1351-3.
25. Alarcon GS, Roseman J, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM, Goel N, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. *Lupus in minority populations, nature versus nurture*. *Arthritis Rheum*. 1998 Jul;41(7):1173-80.
26. Ward MM, Lotstein DS, Bush TM, Lambert RE, van Vollenhoven R, Neuwelt CM. Psychosocial correlates of morbidity in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999 Oct;26(10):2153-8.
27. Liang MH, Partridge AJ, Daltroy LH, Straaton KV, Galper SR, Holman HR. Strategies for reducing excess morbidity and mortality in blacks with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1991 Sep;34(9):1187-96.
28. Santos-Araujo C, Pestana M. [Lupus nephritis treatment]. *Acta Med Port*. 2008 May-Jun;21(3):259-72.
29. Drenkard C, Villa AR, Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 Jun;21(6):1067-72.
30. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of

- 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1999 May;78(3):167-75.
31. Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Aug;24(1):1-11.
32. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum*. 1982 Jun;25(6):601-11.
33. Bakkaloglu A. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 6:126-8.
34. Zappitelli M, Duffy C, Bernard C, Scuccimarri R, Watanabe Duffy K, Kagan R, et al. Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2004 May;19(5):503-10.
35. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children--a review of 167 patients. *Pediatrics*. 1994 Sep;94(3):335-40.
36. Berden JH. Lupus nephritis. *Kidney Int*. 1997 Aug;52(2):538-58.
37. Levey AS, Lan SP, Corwin HL, Kasinath BS, Lachin J, Neilson EG, et al. Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med*. 1992 Jan 15;116(2):114-23.
38. Machado V, Pontes T, Brito I, Afonso C. Systemic lupus erythematosus (SLE) presenting with nephrotic syndrome and membranous glomerulopathy in a 10-year-old girl. *Acta Paediatr*. 2005 Oct;94(10):1507-9.
39. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine-era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Arthritis Rheum*. 1998 Aug;41(8):1438-45.
40. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Aug;28(3):561-77, vi-vii.
41. Arkachaisri T, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Sep;11(5):384-92.

42. Yancey CL, Doughty RA, Athreya BH. Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1981 Nov;24(11):1389-95.
43. Steinlin MI, Blaser SI, Gilday DL, Eddy AA, Logan WJ, Laxer RM, et al. Neurologic manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol.* 1995 Oct;13(3):191-7.
44. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):735-41.
45. Beiraghdar F, Maddani A, Taheri S, Sharifi-Bonab MM, Esfahani T, Panahi Y, et al. Prognosis and predictors of convulsion among pediatric lupus nephritis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009 May;20(3):424-8.
46. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003 Sep;36(3):203-8.
47. Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):854-9.
48. Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J.* 1985 Dec;110(6):1257-65.
49. Frustaci A, Gentiloni N, Caldarulo M. Acute myocarditis and left ventricular aneurysm as presentations of systemic lupus erythematosus. *Chest.* 1996 Jan;109(1):282-4.
50. Busteed S, Sparrow P, Molloy C, Molloy MG. Myocarditis as a prognostic indicator in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J.* 2004 Jun;80(944):366-7.
51. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1405-9.
52. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Jan;42(1):51-60.

53. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001 Oct 16;104(16):1887-93.
54. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F, Jr., Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):292-7.
55. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(11):1071-7.
56. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):399-404.
57. Wolak T, Todosoui E, Szendro G, Bolotin A, Jonathan BS, Flusser D, et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol*. 2004 May;31(5):909-14.
58. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):151-9.
59. Soep JB, Mietus-Snyder M, Malloy MJ, Witztum JL, von Scheven E. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):451-7.
60. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2331-7.
61. Ettinger WH, Goldberg AP, Applebaum-Bowden D, Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med*. 1987 Sep;83(3):503-8.
62. Ettinger WH, Jr., Hazzard WR. Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Sep;67(3):425-8.

63. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*. 1997;6(6):533-9.
64. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):325-30.
65. Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Ramires JA, Maranhao RC. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000 May;43(5):1033-40.
66. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):780-5.
67. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3159-67.
68. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med*. 1995 Jun 15;122(12):940-50.
69. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997 Jun 11;277(22):1775-81.
70. do Prado R, D'Almeida VM, Guerra-Shinohara E, Galdieri LC, Terreri MT, Hilario MO. Increased concentration of plasma homocysteine in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):594-8.
71. Nascif AK, Hilario MO, Terreri MT, Ajzen SA, D'Almeida V, Plavnik FL, et al. Endothelial function analysis and atherosclerotic risk factors in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Int J Adolesc Med Health*. 2007 Oct-Dec;19(4):497-505.
72. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1996 Oct 26;348(9035):1120-4.

73. Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, De Groot PG, Derksen RH. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 1998 Sep;25(9):1737-42.
74. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Sep;71(5):291-302.
75. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcon-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6(3):235-42.
76. Fenniche S, Triki S, Benmously R, Marrak H, Ben Ammar F, Mokhtar I. Lupus erythematosus in children: a report of six cases. *Dermatol Online J*. 2005;11(2):11.
77. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 Jan-Feb;12(1):22-8.
78. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC, Jr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res*. 1991 Nov;6(11):1227-33.
79. Cassidy JT. Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Mar-Apr;17(2):245-50.
80. Rabinovich CE. Bone mineral status in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2000 Apr;58:34-7.
81. Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, Round JM, Ell PJ, Jacobs HS, et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis*. 1990 Aug;49(8):624-6.
82. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):110-5.
83. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):102-8.

84. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhella D, Gallazzi M, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol*. 1999 Jun;26(6):1280-4.
85. Trapani S, Civinini R, Ermini M, Paci E, Falcini F. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int*. 1998;18(2):45-9.
86. Castro TC, Terreri MT, Szejnfeld VL, Castro CH, Fisberg M, Gabay M, et al. Bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Oct;35(10):1159-63.
87. Sels F, Dequeker J, Verwilghen J, Mbuyi-Muamba JM. SLE and osteoporosis: dependence and/or independence on glucocorticoids. *Lupus*. 1996 Apr;5(2):89-92.
88. Tanaka Y, Watanabe K, Suzuki M, Saito K, Oda S, Suzuki H, et al. Spontaneous production of bone-resorbing lymphokines by B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 1989 Sep;9(5):415-20.
89. Lilleby V, Lien G, Frey Frosli K, Haugen M, Flato B, Forre O. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2051-9.
90. Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5):666-9.
91. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):144-8.
92. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):230-4.
93. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1996 Jun 24;156(12):1337-44.

94. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995 Sep;34(9):866-72.
95. Fernandez M, Alarcon GS, Apte M, Andrade RM, Vila LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):614-21.
96. Yu HH, Wang LC, Lee JH, Lee CC, Yang YH, Chiang BL. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1492-4.
97. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(11):820-6.
98. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2568-76.
99. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992 Apr;19(4):508-12.
100. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004--a review. *Autoimmun Rev*. 2005 Jan;4(1):48-54.
101. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1019-27.
102. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Nov;80(6):355-77.
103. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2006 Sep;64(3):227-35.

104. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Jun;18(3):249-69.
105. Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Sep;16(5):534-40.
106. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8):1801-8.
107. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, Andersson-Gare B, Feldman BM, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Dec;42(12):1452-9.
108. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-40.
109. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
110. Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, Gough J, MacKinnon A. A comparison of five health status instruments in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus.* 1996 Jun;5(3):190-5.
111. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol.* 2000 Feb;27(2):373-6.
112. Sutcliffe N, Clarke AE, Levinton C, Frost C, Gordon C, Isenberg DA. Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999 Nov;26(11):2352-6.
113. Milligan SE, Hom DL, Ballou SP, Persse LJ, Svilar GM, Coulton CJ. An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993 Jun;20(6):972-6.
114. 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

Mar;39(3):363-9.

115. Meiorin S, Pistorio A, Ravelli A, Iusan SM, Filocamo G, Trail L, et al. Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in active juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug 15;59(8):1112-9.

116. Freire E, Bruscatto A, Ciconelli R. Quality of life in systemic lupus erythematosus patients in Northeastern Brazil: Is health-related quality of life a predictor of survival for these patients? *Acta Reumatol Port.* 2009 Apr-Jun;34(2A):207-11.

117. Moorthy LN, Peterson MG, Baratelli MJ, Hassett AL, Lehman TJ. Preliminary cross-cultural adaptation of a new pediatric health-related quality of life scale in children with systemic lupus erythematosus: an international effort. *Lupus.* 2010 Jan;19(1):83-8.

118. Abu-Shakra M, Mader R, Langevitz P, Friger M, Codish S, Neumann L, et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):306-9.

119. Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC. Fitness, fatigue, disease activity, and quality of life in pediatric lupus. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr 15;59(4):537-45.

120. Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D'Cruz D. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):474-81.

121. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Nov;39(11):1249-54.

122. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Weinberger A, Guedj D. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease expression. *Br J Rheumatol.* 1993 Jul;32(7):633-5.

123. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol.* 1998 May;25(5):892-5.

124. McKinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. A proposed model. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):826-34.

125. Valencia-Flores M, Resendiz M, Castano VA, Santiago V, Campos RM, Sandino S, et al. Objective and subjective sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Oct;42(10):2189-93.

Anexos

Quadro I - Critérios de classificação de LES do American College of Rheumatology, revistos em 1997

1. Rash malar
2. Rash discóide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras orais/nasofaríngeas
5. Artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas
6. Serosite: pleurite ou pericardite
7. Alterações renais: proteinúria $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$, cilindros celulares
8. Alterações neurológicas: convulsões ou psicose (na ausência de medicamentos ofensivos ou alterações metabólicas)
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões ou linfopenia $< 1.500/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões ou trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ na ausência de outra causa
10. Alterações imunológicas: anticorpos anti-DNA ou anti-Sm ou presença de anticorpos antifosfolípidos com base em:
 - a) níveis anormais de Ig G ou Ig M anticardiolipina;
 - b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
 - c) teste falso-positivo para sífilis por, no mínimo, seis meses.
11. Anticorpos antinucleares

*LES – Lupus eritematoso sistêmico; † Anti-Sm – anti- Smith; ‡ Ig – Imunoglobulina

(Adaptado da referência (3))

Quadro II – Factores de prognóstico do LES: aspectos sociais e demográficos

Factores de mau prognóstico

Idade de diagnóstico:

- < 20 anos de idade
- > 50 anos de idade

Sexo:

- Masculino

Etnia:

- Afro-americana
- Asiática
- Hispânica

Nível socioeconómico:

- Baixo

* LES – Lúpus eritematoso sistémico

(Adaptado da referência (15))

Quadro III – Classificação e prognóstico da nefrite lúpica, segundo a Sociedade Internacional de Nefrologia/ Sociedade de Patologia Renal

Grau	Características	Prognóstico
I	Mesangial mínima	Excelente
II	Mesangial proliferativa	Excelente
III	Glomerulonefrite proliferativa focal	Bom, excepto se transformação na forma difusa
IV	Glomerulonefrite proliferativa difusa	Progressão para IR* terminal se não tratada
V	Glomerulonefrite membranosa	Progressão lenta para IR* terminal se síndrome nefrotico persistir
VI	Glomerulonefrite esclerosante	Mau / Sem tratamento específico

* IR – Insuficiência renal

(Adaptado da referência (28))

Quadro IV – Tratamento do LESj

Fármacos	Indicação	Toxicidade
Corticoterapia	Exacerbação do LES , comprometimento orgânico	Alta
Hidroxicloroquina	Prevenção de exacerbações, manifestações cutâneas e articulares	Baixa
Azatioprina	Nefrite lúpica, atingimento neuropsiquiátrico	Moderada
Ciclofosfamida	Complicações mais graves	Alta
Metotrexato	Artrite, nefrite lúpica	Moderada
Aspirina	AAF positivos	Baixa
AINE	Manifestações articulares	Moderada
Ciclosporina	Nefrite lúpica	Alta
Vitamina D e cálcio	Prevenção de osteoporose	Baixa
Bifosfonatos	Osteoporose	Baixa
Micofenolato de mofetil	Nefrite lúpica	Alta

*LESj – Lúpus eritematoso sistémico juvenil; †LES – Lúpus eritematoso sistémico; ‡AAF –

Anticorpos anti-fosfolípidios; §AINES – Anti-inflamatórios não esteróides

(adaptado da referência (1))

Quadro V – Instrumentos de avaliação do LES

Índice	Avaliação	Referência
ECLAM	Actividade global	(11)
SLEDAI	Actividade inflamatória global	(108)
SLEDAI- 2K	Actividade inflamatória global	(109)
SLAM	Gravidade da doença	(1)
BILAG	Actividade com base nos órgãos afectados	(1)
SLICC/ACR	Lesão orgânica permanente/ sequelas	(111)
CHAQ	Estado de saúde	(1)
SF – 36	Estado de saúde	(1)
SMILEY	Impacto na qualidade de vida	(117)

*ECLAM – European Consensus Lupus Activity Measurement ; †SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ‡SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; §SLAM – Systemic Lupus Activity Measure ; ¶BILAG – British Isles Lupus Assessment Group; ¶¶SLICC/ACR – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology; **CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire; ††SF-36 – Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; ‡‡SMILEY – Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters