

JULIANA DE OLIVEIRA SATO

**AVALIAÇÃO CLINIMÉTRICA DO DESFECHO EM UMA SÉRIE DE
CASOS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL (LESJ)**

Tese apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Saúde Coletiva
da Faculdade de Medicina da
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor.

Botucatu – SP

2013

JULIANA DE OLIVEIRA SATO

**AVALIAÇÃO CLINIMÉTRICA DO DESFECHO EM UMA SÉRIE DE
CASOS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL (LESJ)**

Tese apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Saúde Coletiva
da Faculdade de Medicina da
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor.

Orientadora: Prof^a Dr^a Claudia Saad Magalhães

Botucatu – SP

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Sato, Juliana de Oliveira.

Avaliação clinimétrica do desfecho em uma série de casos de Lúpus
Eritematoso Sistêmico Juvenil / Juliana de Oliveira Sato. - Botucatu, 2013

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Claudia Saad Magalhães

Capes: 40600009

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Saúde pública - Serviços de estatísticas. 3.
Pele - Doenças.

Palavras-chave: Dano; Instrumentos de atividade da doença; Lúpus Eritematoso
Sistêmico Juvenil; Padrão de atividade da doença.

*A todas as crianças com doenças reumáticas e suas famílias, e em especial
àquelas que fizeram parte deste estudo.*

AGRADECIMENTOS

A Deus.

A meus amados pais.

A meus amados irmãos.

À Prof^a. Claudia, por me mostrar o caminho, sempre.

Ao Prof. José Eduardo, pela valiosa ajuda e apoio.

A todos os membros do Departamento de Pediatria, e em especial ao Prof. Rossano, à Prof^a. Miriam, às Dr^{as}. Olívia e Juliana, ao Fabiano, ao Paulo e à Adriana.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, e em especial à Prof^a. Eliana e à Prof^a. Kika.

Ao Alex, que ajudou tanto, apesar da distância.

Aos meus queridos amigos de todas as horas: Danusa, Renata, Taciana, Lis, Flavia e Gustavo.

E às minhas parceiras de trabalho: Taciana, Silvana e Priscila, por terem levado avante o cuidado aos nossos pacientes.

“Que nós nos tornemos a mudança que buscamos no mundo.”

Mahatma Gandhi

RESUMO

Introdução: Instrumentos multidimensionais quantitativos para atividade e dano têm sido utilizados para mensurar o desfecho clínico do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ), com o objetivo de avaliar o impacto real da morbidade.

Objetivo: Avaliar a sobrevida, o padrão de atividade da doença, o dano e o impacto no crescimento em uma coorte de LESJ.

Métodos: Os pacientes foram classificados pelos padrões de atividade ativo crônico (AC), recidivante-remitente (RR) e quiescente prolongado (QP) de acordo com o *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, pontuados em cada consulta e calculando-se a área sob a curva da atividade em intervalos de observação. O dano foi avaliado na última consulta pelo *Pediatric SLICC/ACR Damage Index* (Ped/SDI), para aqueles com acompanhamento por mais de um ano. Foi realizada análise de sobrevida considerando óbito, dano e atraso no crescimento como desfechos para a coorte e estratificada pelos padrões AC e RR. O modelo de Cox foi utilizado para identificar fatores preditivos para esses desfechos.

Resultados: Foram revisados 37 casos com mediana de idade ao diagnóstico de 11,2 anos e do tempo de acompanhamento de 2,7 anos. O padrão RR foi encontrado em 67,5%, AC em 29,8% e QP em 2,7%, segundo a classificação pelo *Modified* SLEDAI-2K. Pelo ECLAM, as frequências observadas foram 45,9%, 48,7% e 5,4%, respectivamente. A taxa de sobrevida em 5 anos foi 90%. Dano e atraso no crescimento foram observados em 62,5% e 31,3%, respectivamente. O tempo médio para o dano foi $4,8 \pm 0,5$ anos. A probabilidade de dano foi 10% com 1 ano, 15% com 2 anos, 32% com 3 anos e

47% com 5 anos de acompanhamento. Para o atraso no crescimento, as probabilidades foram 3%, 12%, 17% e 31% respectivamente, com tempo médio de $5,2 \pm 0,4$ anos. Os pacientes com padrão AC evoluem com dano mais rapidamente que aqueles com padrão RR. O dano foi associado com a duração da doença, plaquetopenia e alopecia. O atraso no crescimento foi associado com a duração da doença e insuficiência renal na apresentação.

Conclusão: O dano progride mais rapidamente naqueles com padrão AC, associando-se com a duração da doença e manifestações de plaquetopenia e alopecia ao início.

Palavras-chave: atividade, crescimento, dano, ECLAM, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, *Modified* SLEDAI-2K.

ABSTRACT

Background: Activity and damage tools have been used to measure Juvenile Systemic Lupus Erythematosus (JSLE) outcome, aiming at assessing the real impact on morbidity.

Objective: Evaluate survival, disease activity patterns, damage and growth failure in a cohort of JSLE patients.

Methods: Patients were classified by disease activity patterns as chronic active (CA), relapsing-remitting (RR) and long quiescent (LQ) disease course according to Modified SLEDAI-2K and ECLAM, scored at each visit and summarized by the area under curve plotted between two evaluation intervals. Damage was scored at the last visit by the *Pediatric SLICC/ACR Damage Index* (Ped/SDI), selecting cases followed for more than one year. Survival curves considering the events death, damage and growth failure were plotted, for the whole cohort and stratified by the CA and RR patterns. Cox model was built to identify outcome predictors.

Results: Thirty seven patients with 11.2 years median age at diagnosis and 2.7 years median follow up were reviewed. The RR pattern was found in 67.5%, CA in 29.8% and LQ in 2.7%, according to Modified SLEDAI-2K. By ECLAM, the frequencies were 45.9%, 48.7% and 5.4%, respectively. The 5-year survival rate was 90%. Damage and growth failure were observed in 62.5% and 31.3%, respectively. The mean time for damage was 4.8 ± 0.5 years. Damage probability was 10% at 1 year, 15% at 2 years, 32% at 3 years and 47% at 5 years. For growth failure, the probabilities were 3%, 12%, 17% e 31% respectively, with mean time 5.2 ± 0.4 years. Patients with the CA pattern evolved into damage faster than those with the RR pattern. Damage was

associated with disease duration, thrombocytopenia and alopecia at disease onset. Growth failure associated with disease duration and renal failure at disease onset.

Conclusion: Progression to damage was observed in nearly two thirds of patients. Damage accrual predominated in patients with the CA pattern. Disease duration, thrombocytopenia and alopecia at disease onset were predictor for damage in this cohort.

Key words: activity, damage, ECLAM, juvenile systemic lupus erythematosus, growth, *Modified* SLEDAI-2K.

ABREVIATURAS

ACR – *American College of Rheumatology*

AIJ – Artrite Idiopática Juvenil

AINH – Anti-inflamatórios não hormonais

ANA – Anticorpo antinuclear

BILAG – *British Isles Lupus Assessment Group Index*

CHAQ – *Childhood Health Assessment Questionnaire*

CHQ – *Childhood Health Questionnaire*

DCV – doenças cardiovasculares

ECG – eletrocardiograma

ECLAM – *European Consensus Lupus Activity Measurement*

FTA-Abs – teste treponêmico por imunofluorescência indireta

HPV – papilomavírus humano

IIQ – intervalo interquartil

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

LESJ – Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

MEX-SLEDAI – *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

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

PGA – *physician global assessment* ou avaliação global pelo médico

Ped/SDI – *Pediatric SLICC/ACR Damage Index*

Peds QL – *Pediatric Quality of Life Inventory*

PRINTO – *Pediatric Rheumatology International Trials Organization*

QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde

SELENA-SLEDAI – *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

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

SLAM – *Systemic Lupus Activity Measure*

SLICC – *Systemic Lupus International Collaborating Clinic*

SLICC/SDI – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index*

SMILEY – *Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters®*

SRI – *Systemic lupus erythematosus responder index*

TCLE – *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*

VHS – *Velocidade de hemossedimentação*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Desfechos de uma doença	p.12
Figura 2.	Inter-relação entre os desfechos em lúpus	p.13
Figura 3.	Taxas de sobrevida em 5 anos em séries de pacientes com LESJ	p.14
Figura 4.	Distribuição dos pacientes em números absolutos, segundo o ano do diagnóstico.....	p. 46
Figura 5.	Grau de escolaridade dos pacientes ao início do acompanhamento, em porcentagem	p.46
Figura 6.	Distribuição do diagnóstico histológico segundo a classificação da OMS para a nefrite lúpica	p.49
Figura 7.	<i>Box-plot</i> para as médias ajustadas do <i>Modified</i> SLEDAI-2K e ECLAM	p.52
Figura 8.	Distribuição da classificação dos padrões de atividade da doença, de acordo com o <i>Modified</i> SLEDAI-2K e ECLAM, em porcentagem.....	p.54
Figura 9.	Ajuste do modelo de regressão linear entre as médias ajustadas para o <i>Modified</i> -SLEDAI e ECLAM, e equação da reta para a conversão da pontuação (diagrama de dispersão)	p.56
Figura 10.	Distribuição da pontuação de dano, de acordo com o Ped- SDI	p.58
Figura 11.	Curva ROC para as médias ajustadas do <i>Modified</i> SLEDAI- 2K e ECLAM em função da presença de dano	p.63

Figura 12.	Frequência de dano cumulativo (Ped-SDI) segundo a classificação do padrão de atividade da doença, de acordo com o <i>Modified</i> SLEDAI-2K e ECLAM, em porcentagem	p.64
Figura 13.	Curva de sobrevida.....	p.67
Figura 14.	Sobrevida até a pontuação do dano (Ped-SDI) para pacientes com tempo de acompanhamento maior ou igual a um ano	p.68
Figura 15.	Sobrevida até a pontuação do dano (Ped-SDI), estratificada segundo o padrão de atividade da doença, de acordo com o <i>Modified</i> SLEDAI-2K	p.69
Figura 16.	Sobrevida até a pontuação do dano (Ped-SDI), estratificada segundo o padrão de atividade da doença, de acordo com o ECLAM	p.69
Figura 17.	Sobrevida até a repercussão no crescimento para pacientes com tempo de acompanhamento maior ou igual a um ano ...	p.70

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1.	Critérios para classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico, propostos pelo <i>American College of Rheumatology, 1997.....</i>	p.7
Quadro 2.	Critérios para classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico, propostos pelo <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinic Group, 2012</i>	p.8
Quadro 3.	Morbidade em longo prazo em pacientes com LESJ	p.15
Quadro 4.	Características dos instrumentos de atividade para o Lúpus Eritematoso Sistêmico	p.22
Quadro 5.	Medidas compostas para avaliação da atividade	p.23
Quadro 6.	Índice de resposta para o Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil	p.23
Quadro 7.	Medidas compostas para dano em LESJ.....	p.25
Tabela 1.	Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos	p.45
Tabela 2.	Frequência dos critérios classificatórios do ACR ao início da doença (ACR 1997)	p.47
Tabela 3.	Frequência de sinais e sintomas apresentados ao início da doença.....	p.48
Tabela 4.	Frequência das alterações imunológicas ao diagnóstico.....	p.49
Tabela 5.	Frequência das medicações utilizadas ao longo do tratamento.....	p.50
Tabela 6.	Medidas de tendência central e de variabilidade para a média ajustada do <i>Modified SLEDAI-2K</i> e <i>ECLAM</i>	p.51

Tabela 7.	Distribuição dos padrões de atividade da doença, de acordo com o <i>Modified</i> SLEDAI-2K e ECLAM	p.54
Tabela 8.	Frequência do dano cumulativo pontuado pelo Ped-SDI	p.59
Tabela 9.	Coeficiente de correlação de Spearman entre os índices de atividade (<i>Modified</i> SLEDAI-2K e ECLAM) na apresentação da doença e o índice de dano cumulativo (Ped-SDI)	p.60
Tabela 10.	Coeficiente de correlação de Spearman entre os índices de atividade (médias ajustadas do <i>Modified</i> -SLEDAI e ECLAM) pontuados durante toda a evolução e o índice de dano cumulativo (Ped-SDI).....	p.61
Tabela 11.	Valores da “área sob a curva” e dos pontos de corte para a média ajustada do <i>Modified</i> SLEDAI-2K e ECLAM, segundo a análise da curva ROC	p.62
Tabela 12.	Modelo final de Cox ajustado para o dano cumulativo	p.68
Tabela 13.	Modelo final de Cox ajustado para o atraso no crescimento..	p.68

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	iii
ABREVIATURAS	v
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE QUADROS E TABELAS	ix
1. Introdução	p.1
2. Objetivos	p.32
3. Sujeitos e Método	p.33
3.1 Sujeitos	p.33
3.1.1 Critérios de inclusão	p.33
3.1.2 Critérios de exclusão	p.33
3.2 Método	p.33
3.2.1 Delineamento.....	p.33
3.2.2 Pontuação de atividade.....	p.36
3.2.3 Classificação do padrão de atividade	p.36
3.2.4 Pontuação de dano	p.37
3.2.5 Análise Estatística	p.38
4. Resultados.....	p.42
4.1 Características demográficas e clínicas	p.42
4.2 Avaliação longitudinal da atividade	p.51
4.2.1 Média ajustada dos instrumentos de atividade da doença, Modified SLEDAI-2K e ECLAM	p.51

4.2.2 Classificação do padrão de atividade.....	p.53
4.2.3 Correlação entre as médias ajustadas do <i>Modified</i> SLEDAI-2K e ECLAM	p.55
4.3 Descrição e pontuação do dano cumulativo pelo <i>Pediatric</i> <i>SLICC/ACR Damage Index</i> (Ped-SDI)	p.57
4.4 Correlação entre os índices de atividade e dano	p.60
4.5 Análise pela curva ROC para as médias ajustadas do <i>Modified</i> SLEDAI-2K e ECLAM	p.62
4.6 Frequência de dano cumulativo, segundo o padrão de atividade	p.64
4.7 Análise de sobrevida	p.65
4.7.1 Curvas de sobrevida	p.65
4.7.2 Modelo proporcional de Cox	p.70
5. Discussão	p.72
6. Conclusão	p.78
Referências	p.79
Anexos	p.100

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença autoimune sistêmica que se manifesta por alterações clínicas, laboratoriais e imunológicas (Silverman & Eddy, 2011). Há susceptibilidade genética e fatores ambientais desencadeantes, podendo afetar potencialmente qualquer órgão ou sistema. A sua gravidade varia de sinais cutâneos discretos e artrite até o envolvimento de múltiplos órgãos, resultando em dano irreversível com elevada morbidade e mortalidade. Além do acometimento multissistêmico, outra característica marcante é a atividade intermitente da doença, com períodos variáveis de atividade alternando com períodos de inatividade (Barr *et al.*, 1999).

Apesar de afetar predominantemente mulheres jovens, em 10 a 20% dos casos o início ocorre na faixa etária pediátrica. Comparado aos adultos, crianças e adolescentes apresentam maior gravidade, maiores índices de atividade e potencialmente maior dano cumulativo ao longo de todo o curso da doença (Tucker *et al.*, 2008; Ramírez-Gómez *et al.*, 2008; Mina & Brunner, 2010). O acometimento hematológico, neurológico e renal (Tucker *et al.*, 1995; Brunner *et al.*, 2008; Mina & Brunner, 2010), e a presença de dano cumulativo (Ravelli *et al.*, 2005), também são mais frequentes no lúpus pediátrico, quando comparado ao do adulto. Estima-se que o custo do tratamento na faixa etária pediátrica seja o triplo do custo do adulto (Mina & Brunner, 2010), sendo o custo direto anual estimado, nos Estados Unidos, em 14.944 dólares americanos (Brunner *et al.*, 2006). Além dos custos diretos, os custos indiretos são também relevantes. Estudos prévios encontraram menor produtividade e maiores taxas de desemprego ou subemprego em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) na vida adulta (Yelin *et al.*, 2009; Baker & Pope,

2009). Em especial no LESJ, pelo fato de a doença acometer o indivíduo ainda em sua fase de crescimento e desenvolvimento, os aspectos do desenvolvimento biopsicossocial também devem ser considerados.

Ao se comparar com outras doenças reumáticas pediátricas, o LESJ apresenta maior mortalidade (Hashkes *et al.*, 2010), e também é um preditor de mortalidade em idade precoce (Hersh *et al.*, 2010).

Nomenclatura

Na língua portuguesa, o termo Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil vem sendo utilizado classicamente em livros textos e na literatura médica. Recentemente, Silva *et al.* (2012) propuseram o termo Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância, do inglês *childhood-onset systemic lupus erythematosus*, para se referir a indivíduos cuja doença tenha início antes dos 18 anos. Nessa tese, optou-se por utilizar o termo Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil, e a sigla LESJ, pelo seu uso mais disseminado nesse idioma, adotando-se 18 anos como idade limite para a doença juvenil.

Epidemiologia

Estima-se que a prevalência do LESJ seja de 10 a 20 casos por 100.000 pessoas com menos de 18 anos (Benseler & Silverman, 2005).

As manifestações do lúpus diferem marcadamente entre os pacientes, e há também considerável variação étnico-geográfica entre populações (Gedalia *et al.*, 1999; Borchers *et al.*, 2010; Levy *et al.*, 2013). De forma semelhante, há também variações quanto à gravidade e ao dano cumulativo, de tal forma que a comparação da atividade da doença entre diferentes coortes tem sido viabilizada mediante o desenvolvimento de instrumentos quantitativos

padronizados (Griffiths *et al.*, 2005). A doença é considerada mais grave em asiáticos, africanos, latinos e em várias populações indígenas, quando comparados a pacientes com ascendência europeia, principalmente pela menor frequência de acometimento renal nestes últimos, que é o principal marcador prognóstico dessa doença (Borchers *et al.*, 2010; Levy *et al.*, 2013).

Na população brasileira, acredita-se que a gravidade também seja maior, considerando a origem latina e africana com alta miscigenação, o que certamente influencia a sua prevalência. No Brasil, estudos epidemiológicos são escassos. Um estudo realizado na cidade de Natal no Rio Grande do Norte estimou a incidência em 8,7 casos por 100.000 habitantes (Vilar & Sato, 2002) naqueles com início após os 15 anos de idade. Os fatores ambientais como a exposição solar foram relacionados com a maior incidência e também a dano cutâneo mais frequente naquela população (Vilar *et al.*, 2005).

Estudos descritivos de apresentação e mortalidade em crianças e adolescentes brasileiros afetados pelo LESJ têm sido publicados (Costallat & Coimbra, 1994; Marini & Costallat, 1999; Hilario *et al.*, 2002). Mais recentemente, um inquérito latino-americano reuniu 230 pacientes com LESJ em 32 centros e nove países (Ramirez-Gomes *et al.*, 2008) constituindo o início de um banco de dados clínico e biológico latino-americano. Uma iniciativa brasileira nesse sentido foi recentemente proposta, o Grupo Brasileiro de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil. Encontra-se na literatura outros registros nacionais de LESJ (Watson *et al.*, 2012; Levy *et al.*, 2013), enfatizando diferenças étnicas entre populações de um mesmo país, tal como Israel (Uziel *et al.*, 2007), Canadá (Levy *et al.*, 2013), Filipinas (Gulay & Dans, 2011), Egito

(Bakr, 2005), Índia (Mondal *et al.*, 2010), e Vietnã (Dung *et al.*, 2012), para citar alguns exemplos recentes.

Contudo, o registro de lúpus impõe muitos desafios, pois há necessidade de acurácia no diagnóstico, critérios de classificação e definição estabelecidos e, ainda, a padronização de parâmetros laboratoriais, podendo resultar em vieses na captação de casos (Lim *et al.*, 2009). Assim, a despeito de uma abordagem populacional mais abrangente, como a realizada em Natal, estudos de séries de casos de um único centro de referência terciária têm trazido contribuições valiosas, sobretudo enfatizando as diferenças de desfecho de acordo com a faixa etária de apresentação (Costallat *et al.*, 2002; Tucker *et al.*, 2008; Descloux *et al.*, 2009).

Diagnóstico

O diagnóstico do LES é baseado na presença de envolvimento multissistêmico associado aos parâmetros imunológicos (Tan *et al.*, 1982). Em 1971 foram publicados os primeiros critérios para classificação do lúpus (Cohen *et al.*, 1971). Em 1982, o *American College of Rheumatology* (ACR) propôs algumas mudanças nesses critérios, sendo a inclusão de testes imunológicos a mais importante (Tan *et al.*, 1982). Apesar de não terem sido desenvolvidos com objetivo diagnóstico, os critérios para classificação do LES propostos pelo ACR em 1982 e revisados em 1997 (Hochberg, 1997) são utilizados na prática clínica pediátrica e do adulto há quase três décadas (Lateef & Petri, 2012). No **Quadro 1** estão apresentados os critérios atualmente usados para a classificação do lúpus, que requer a presença de quatro de

quaisquer dos onze critérios, simultânea ou cumulativamente, com 96% de sensibilidade e 100% de especificidade para o LESJ (Ferraz *et al.*, 1994).

Algumas críticas têm sido feitas aos critérios do ACR, sendo as mais importantes a supervalorização do lúpus cutâneo, a deficiência em identificar a doença precoce, e em identificar alguns pacientes com manifestações renais e neurológicas (Petri & Madger, 2004). Com o objetivo de melhorar a relevância clínica, incorporando, ao mesmo tempo, os novos conceitos sobre a imunologia do lúpus, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) Group* desenvolveu recentemente novos critérios (**Quadro 2**), incluindo 17 variáveis por consenso de especialistas e análise estatística e utilizando dados de pacientes reais (Lateef & Petri, 2012). Esses critérios foram validados para pacientes adultos (Petri *et al.*, 2012), demonstrando maior sensibilidade (97% versus 83%, $p < 0,0001$), porém menor especificidade (84% versus 96%, $p < 0,0001$), quando comparados aos critérios ACR 1997 (Hochberg, 1997). Segundo os critérios propostos pelo SLICC, os pacientes devem apresentar pelo menos quatro critérios para a classificação de LES, sendo pelo menos uma manifestação clínica associada a um critério imunológico, excetuando-se pacientes com nefrite lúpica confirmada por biópsia renal, em que bastariam a presença dessa, associada ao critério imunológico, para a classificação de LES. Dessa forma, esses novos critérios apresentam maior relevância clínica, visando identificar aqueles pacientes que, embora se apresentassem clinicamente com LES (denominados por alguns autores como lúpus incompleto ou “*lupus-like*”), não apresentavam os critérios completos pela classificação do ACR, permitindo, portanto, um aumento na sensibilidade do diagnóstico. Porém, ainda assim, os autores dos critérios do SLICC enfatizam

que o seu uso para diagnóstico individual deve ser feito com cautela, sendo seu objetivo principal a identificação de coortes mais homogêneas para pesquisa. Além da separação de critérios clínicos e imunológicos, outras modificações relevantes foram: inclusão de alopecia não cicatricial, mudança na definição de artrite, inclusão da razão proteína/creatinina urinária em amostra isolada ou de 24 horas dentre os critérios renais, e inclusão de maior número de manifestações neurológicas. Dentre os critérios imunológicos, houve a inclusão do anticorpo anti- β 2 glicoproteína I, dos isotipos IgA dos anticorpos anticardiolipina, além do complemento baixo (C3, C4 ou complemento hemolítico total) e teste de Coombs direto.

Quadro 1. Critérios para classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico, propostos pelo *American College of Rheumatology*, 1997.

Critérios para classificação do LES (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 ($> 0,5\text{g}/\text{dia}$ ou 3+) ☐ Cilindrúria
8. Alteração hematológica: ☐ Anemia hemolítica ☐ Leucopenia ☐ Linfopenia
☐ Plaquetopenia
9. Alteração neurológica: ☐ Convulsão ☐ Psicose
10. Alteração imunológica: ☐ Anti-DNA ☐ Anti-Sm ☐ Anticorpos
antifosfolípides positivos: resultado anormal para anticardiolipina IgM ou
IgG ou anticoagulante lúpico, ou resultado sorológico falso positivo para
sífilis^a
11. Anticorpo antinúcleo

^aconfirmado por teste de imobilização do *T. pallidum* ou teste treponêmico por imunofluorescência indireta negativos (FTA-Abs)

Quadro 2. Critérios para classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico, propostos pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinic Group*, 2012.

Critérios para classificação do LES (SLICC, 2012)

Critérios 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 *tumidus*, *chillblains lupus*, 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/mm³) ou linfopenia (<1000/mm³)
11. Trombocitopenia (<100000/mm³)

Critérios imunológicos

12. Anticorpo antinúcleo
 13. Anti-dsDNA
 14. Anti-Sm
 15. Anticorpo antifosfolípide positivo: anticoagulante lúpico, resultado falso positivo para reagina plasmática rápida, anticardiolipina em níveis médios ou altos (IgA, IgM ou IgG), teste positivo para antiβ₂glicoproteína I (IgA, IgM ou IgG)
 16. Complemento baixo: C3, C4 ou CH50
 17. Teste de Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica)
-

Tratamento

O tratamento é baseado no controle da inflamação multissistêmica, característica da fase aguda, objetivando minimizar os efeitos adversos de medicamentos e prevenir os danos (Woo *et al.*, 2007). Para alcançar esses objetivos, há necessidade de avaliações clínico-laboratoriais regulares com monitorização da atividade da doença e do tratamento, integração entre a equipe de saúde multiprofissional, o paciente e sua família, nas ações educativas para promoção da aderência ao tratamento e mudanças no estilo de vida. Hábitos saudáveis, como alimentação balanceada, períodos de descanso equilibrados com exercício físico regular também devem compor o tratamento.

O tratamento farmacológico deve ser individualizado, de acordo com a gravidade das manifestações clínicas, e é baseado no uso de corticosteróides e imunossupressores. Apesar dos eventos adversos, a corticoterapia continua sendo a primeira linha de tratamento, principalmente devido a sua rapidez de resposta, sendo utilizada em mais de 90% dos casos de LESJ. A dose e a duração do tratamento com corticosteróides dependem da gravidade e da resposta terapêutica (Silverman & Eddy, 2011). De modo geral, os imunossupressores, tais como a azatioprina, a ciclofosfamida e o micofenolato, são usados principalmente para o tratamento do acometimento renal e neurológico, ou no tratamento de manifestações corticodependentes ou corticorresistentes, como citopenias e serosites persistentes (Levy & Kamphuis, 2012). Devido à dificuldade em se realizar ensaios clínicos, o tratamento da nefrite lúpica baseia-se em consensos, disponíveis tanto para a faixa etária pediátrica quanto adulta (Mina *et al.*, 2012; Hahn *et al.*, 2012).

Revisões sistemáticas em adultos têm mostrado que os antimaláricos previnem recaídas da atividade da doença e aumentam a sobrevida em longo prazo, apresentando, ao mesmo tempo, um perfil de segurança adequado. Dessa forma, os antimaláricos vêm sendo recomendados para a maioria dos pacientes com LES, independentemente da gravidade, e durante todo o curso da doença (Ruiz-Irastorza *et al.*, 2010). Além das indicações clássicas, como o tratamento de manifestações cutâneas e articulares, seu uso tem sido recentemente recomendado também para o tratamento de manifestações renais (Lee *et al.*, 2011).

Medidas adjuvantes incluem fotoproteção, controle rigoroso da pressão arterial e dos eventos adversos do tratamento. Para tanto, várias outras medicações podem ser necessárias, incluindo anti-hipertensivos, inibidores da secreção gástrica e suplementação de cálcio e vitamina D. Anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são utilizados principalmente para o tratamento das manifestações musculoesqueléticas e serosites (Levy & Kamphuis, 2012).

Recentemente, os anticorpos monoclonais foram incluídos no tratamento do LES, como o rituximabe e o belimumabe. O rituximabe é um anticorpo monoclonal contra o receptor CD20 do linfócito B, e é atualmente indicado para o tratamento de pacientes adultos com manifestações hematológicas e renais graves e refratárias. Já o belimumabe, um anticorpo monoclonal contra o receptor estimulador do linfócito B, mostrou-se eficaz para o tratamento de sintomas leves a moderados do lúpus em ensaio clínico em adultos (Navarra *et al.*, 2011), e atualmente está sendo realizado ensaio clínico para a faixa etária pediátrica (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT01649765).

A hospitalização, frequentemente necessária, introduz um risco adicional de complicações infecciosas em decorrência da doença em si e do seu tratamento. A vacinação de rotina é uma medida eficaz para prevenir tal complicação, que é uma das principais causas de óbito no LESJ em nosso país (Hilário *et al.*, 2002; Facó *et al.*, 2005). Além das vacinas que fazem parte do programa nacional de imunização brasileiro (Brasil, 2012), atualmente recomenda-se a administração de imunobiológicos especiais, como as vacinas antipneumocócica, antimeningocócica, antiinfluenza sazonal, anti-hepatite A e anti-papilomavírus humano (HPV) para os pacientes com doenças reumáticas (Silva *et al.*, 2009). As vacinas com agentes vivos atenuados em geral são contra-indicadas naqueles pacientes com doenças reumáticas e em uso de prednisona em dose ≥ 2 mg/Kg/dia ou > 20 mg/dia (Silva *et al.*, 2009, Heijstek *et al.*, 2011). Um estudo brasileiro recente demonstrou que a taxa de soroconversão após a vacinação contra influenza A/H1N1 é menor em pacientes com LESJ quando comparados a controles saudáveis, e isso se associa com maiores índices de atividade da doença (SLEDAI-2K ≥ 8). Neste estudo, não se observou eventos adversos graves pós vacinais (Campos *et al.*, 2013).

Desfechos

A **Figura 1** mostra as medidas de desfechos clássicas de uma doença, conhecidas como regra dos seis Ds, do inglês, para mortalidade, morbidade, incapacidade, impacto da dor e do desconforto, impacto na qualidade de vida e impacto econômico (Fries & Bird, 1983; Giannini, 2005).

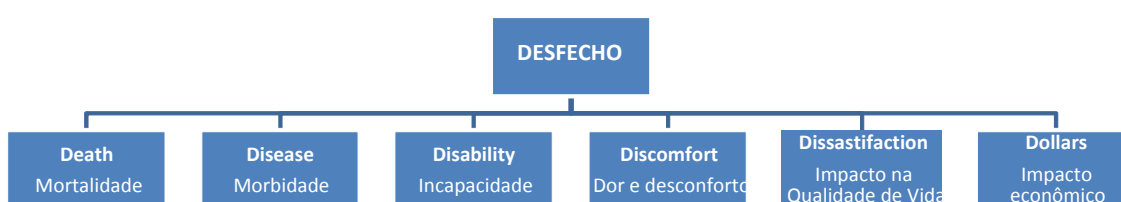


Figura 1. Desfechos de uma doença (Fries & Bird, 1983; Giannini, 2005).

Especialmente no lúpus, existe grande inter-relação entre, pelo menos, três destes desfechos: a atividade da doença levando tanto ao dano cumulativo quanto ao impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), e o dano, por sua vez, também impactando a QVRS, como mostra a **Figura 2** (Ravelli *et al.*, 2005).

Além da mortalidade e da QVRS, outras medidas de desfecho importantes em lúpus, relacionadas à morbidade da doença, são o estado de saúde, a atividade da doença e o dano cumulativo, sendo recomendadas para acompanhamento em estudos longitudinais (Ravelli *et al.*, 2005). Além dessas, as comorbidades, tais como infecção e doença cardiovascular precoce, também são desfechos relevantes em LESJ e impactam seu prognóstico.

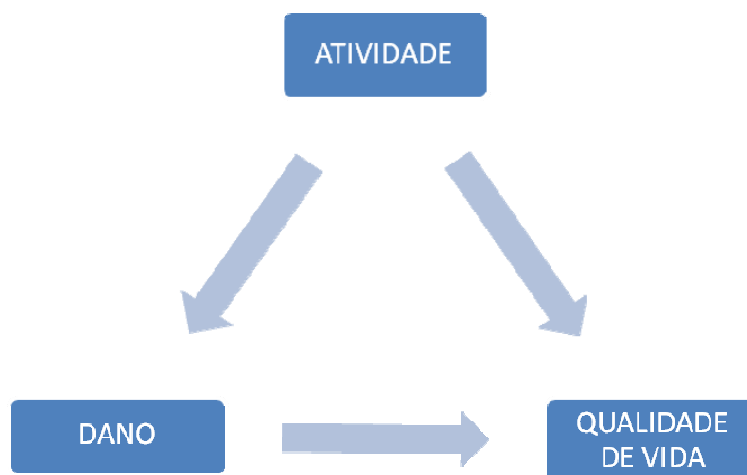


Figura 2. Inter-relação entre os desfechos em lúpus (adaptado de Ravelli *et al.*, 2005)

Mortalidade

Nas últimas décadas, houve um declínio substancial nas taxas de mortalidade do LESJ. As taxas de sobrevida em cinco anos aumentaram de 17,5% a 69% nos anos 50 e 60, para 59% a 93% nos anos 80 e 90, atualmente aproxima-se dos 100% em 5 anos, e 90% em 10 anos (Ravelli *et al.*, 2005) (**Figura 3**), tornando esse desfecho pouco sensível para se avaliar o efeito do tratamento (Brunner & Ruperto, 2004).

Hashkes *et al.* (2010) estudaram a mortalidade em doenças reumáticas pediátricas nos Estados Unidos e observaram taxa de sobrevida inferior à taxa esperada nos pacientes com LESJ, com taxa de mortalidade padronizada equivalente a 3,06 (IC 95% 1,78 a 4,9), observando 17 óbitos em um total de 1393 pacientes com LESJ (Hashkes *et al.*, 2010).

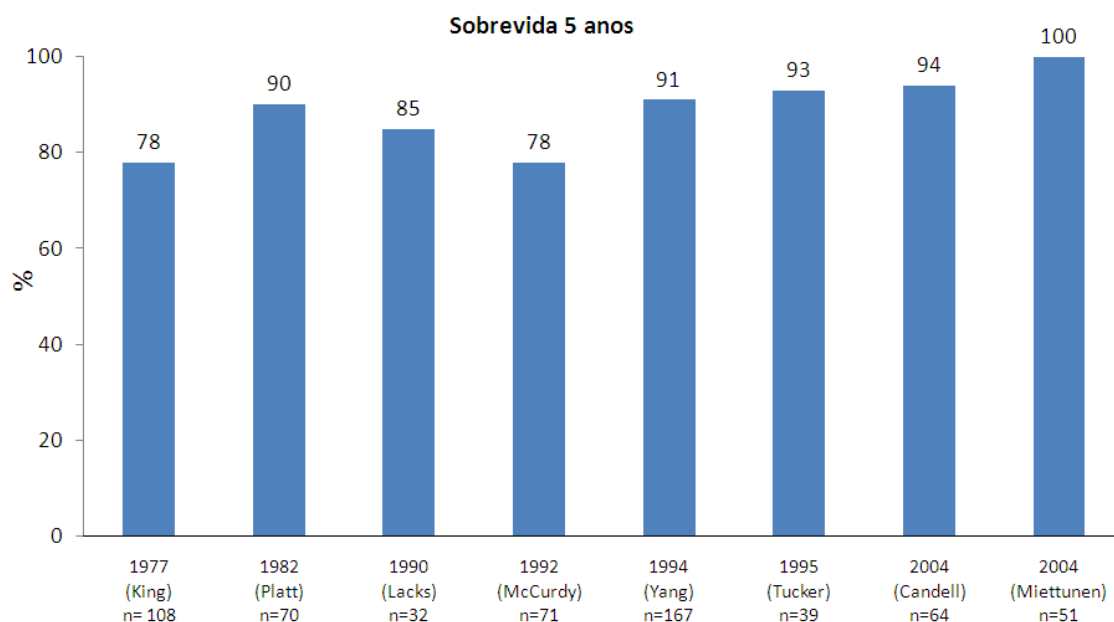


Figura 3. Taxas de sobrevida em 5 anos em séries de pacientes com LESJ (Adaptado de Ravelli *et al.*, 2005).

Por outro lado, este aumento na sobrevida face ao melhor conhecimento da doença e acesso ao tratamento, também resultou no aumento das taxas de dano cumulativo em diferentes órgãos ou sistemas, resultante da atividade ou do tratamento da doença, conforme exemplificado no sumário da morbilidade (Quadro 3).

Quadro 3. Morbidade em longo prazo em pacientes com LESJ *

Relacionada à doença	Relacionada ao tratamento
Sistema Nervoso Central	Ciclofosfamida
Disfunção cognitiva	Infertilidade
Acidente Vascular Cerebral	Neoplasia
Cardiovascular	Corticosteróide
Aterosclerose precoce	Necrose avascular
Insuficiência cardíaca	Osteoporose
Renal	Obesidade
Hipertensão	Estrias
Diálise	Retardo no crescimento estatural
Transplante	Catarata
Ósteoarticular	
Necrose avascular	
Pele	
Alopecia	
Psicológico	
Depressão	

* Adaptado de Woo *et al.*, 2007, Fialho *et al.*, 2007.

Morbidade: Atividade da doença

Em adultos, são reconhecidos três diferentes cursos evolutivos: ativo crônico, recidivante-remitente e quiescente prolongado (Barr *et al.*, 1999), sendo o curso ativo crônico o mais comum. Em crianças, acredita-se que o curso mais comum seja aquele caracterizado por períodos de atividade seguidos por períodos de remissão, ou seja, com característica episódica.

Sabe-se ainda que a atividade inflamatória varia durante o curso da doença, tanto entre pacientes, como ao longo do tempo no mesmo paciente.

Instrumentos para pontuação da atividade do lúpus

Instrumentos multidimensionais válidos na faixa etária pediátrica (Brunner *et al.*, 1999; Brunner *et al.*, 2003; Griffiths *et al.*, 2005) avaliam a atividade do lúpus, uma vez que esta não se reflete por alterações clínicas ou laboratoriais específicas. Entre os instrumentos, destacam-se o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), o *British Isles Lupus Assessment Group Index* (BILAG), o *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM) e o *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM), que são os mais frequentemente utilizados por especialistas na prática diária. Esses instrumentos apresentaram propriedades psicométricas de confiabilidade, validade e responsividade em estudos prévios (Guzmán *et al.*, 1992; Brunner *et al.*, 1999). Além da prática diária, tais índices podem também ser utilizados em ensaios clínicos para avaliar a eficácia de novas drogas (Ruperto *et al.*, 2005; Isenberg, 2007). Como exemplo, a avaliação de resposta ao tratamento de indução com micofenolato mofetil ou ciclofosfamida em pacientes adultos com nefrite lúpica utilizou o BILAG e o SELENA-SLEDAI como instrumentos de avaliação (Ginzler *et al.*, 2010). Ensaios clínicos com medicações biológicas, como o rituximabe (Merrill *et al.*, 2010) e o belimumabe (Wallace *et al.*, 2009), vêm utilizando medidas compostas de resposta, incluindo pelo menos um instrumento de atividade da doença, para avaliação da resposta terapêutica, tanto em adultos como em crianças. Todos esses instrumentos se mostraram equiparáveis na faixa etária pediátrica, não havendo superioridade de um sobre

o outro (Brunner *et al.*, 1999). Dessa forma, não há, até o momento, um instrumento considerado “padrão ouro” para avaliar a atividade. Por outro lado, nos estudos de validação, a avaliação global pelo médico, ou *physician global assessment* (PGA), foi a medida externa utilizada como padrão de referência para validação do novo instrumento (Uribe *et al.*, 2004). A PGA consiste na avaliação da atividade do lúpus por pontuação em escala analógica visual de 0 a 10 cm, sendo zero a ausência de atividade e dez a atividade máxima, e foi incluída entre as medidas compostas (*core set*) para avaliação de resposta à terapia em pacientes pediátricos (Ruperto *et al.*, 2003; Ruperto *et al.*, 2005).

O SLEDAI (Bombardier *et al.*, 1992) avalia 24 itens correspondentes ao acometimento de nove órgãos ou sistemas, com pontuação ponderada de acordo com a gravidade do acometimento, por exemplo, sendo o peso oito para manifestações neurológicas, e peso dois para manifestações mucocutâneas. A avaliação é feita considerando-se os sintomas nos dez dias anteriores à visita, com os limites da pontuação final teórica zero e 105, em que zero é a ausência de atividade e 105 a atividade máxima atingida. A determinação de testes imunológicos (anti-dsDNA e complemento) faz parte do instrumento original. Diversas outras versões do SLEDAI foram desenvolvidas: SLEDAI-2K (Gladman *et al.*, 2002), SELENA-SLEDAI (FitzGerald & Grossman, 1999), MEX-SLEDAI (Guzmán *et al.*, 1992) e *Modified* SLEDAI-2K (Uribe *et al.*, 2004). O SLEDAI-2K pontua a presença de alopecia, úlceras orais, erupção cutânea e proteinúria no momento da avaliação ou nos dez dias precedentes, ainda que isso signifique atividade persistente, ao contrário da versão original, em que esses itens eram pontuados apenas na primeira vez, ou na sua recorrência. Não houve mudança na pontuação final, que também varia de zero

a 105. O SELENA-SLEDAI trouxe alterações nos descritores dos itens e incluiu alterações visuais como esclerite e epiesclerite (Isenberg, 2007; Touma, 2012), além de incluir definições para recaída (*flare*) leve, moderada ou grave, de acordo com aparecimento de manifestações clínicas específicas, necessidade de internação e mudanças na pontuação do SLEDAI, no tratamento, e na avaliação global do médico (PGA) (FitzGerald & Grossman, 1999). A pontuação final também varia de zero a 105. O MEX-SLEDAI foi desenvolvido por pesquisadores mexicanos (Guzmán *et al.*, 1992) com o intuito de diminuir os custos com os exames laboratoriais, excluindo de sua pontuação os itens referentes às alterações imunológicas (anti-dsDNA e complemento). Outras modificações também foram propostas, com o acréscimo de itens, como fadiga, linfopenia e peritonite, e a exclusão de outros, como a cefaléia lúpica, piúria e alteração visual. Essa versão também trouxe mudança no peso atribuído a cada variável, reduzindo, dessa forma, a pontuação final, que varia de zero a 32. Já o *Modified* SLEDAI-2K mantém todos os itens do SLEDAI-2K, porém omite as medidas imunológicas, sendo considerado um instrumento menos dispendioso (Uribe *et al.*, 2004). Dessa forma, sua pontuação varia de zero a 101. O MEX-SLEDAI e o *Modified* SLEDAI-2K foram considerados igualmente adequados para avaliar a atividade do lúpus (Uribe *et al.*, 2004). O SLEDAI é um instrumento válido também para o lúpus juvenil, fazendo parte das medidas compostas para avaliação da resposta ao tratamento do lúpus pediátrico (Ruperto *et al.*, 2003; Ruperto *et al.*, 2005).

O BILAG foi proposto em 1988 (Symmons *et al.*, 1988) incluindo a avaliação de 86 itens referentes ao acometimento de oito órgãos e sistemas; sua pontuação é baseada na intenção de tratar as alterações observadas nas

quatro semanas precedentes. Cada domínio de acometimento de órgãos e sistemas é categorizado em ordem alfabética de A a E, sendo: A (*Active/Action*) referente a doença muito ativa, que requer a introdução de nova medicação ou uso de prednisona ou equivalente em dose >20mg; B (*Beware*) no caso de necessidade de acréscimo de tratamento, como prednisona em baixa dose ou anti-inflamatórios não hormonais (AINH) ou antimaláricos; C (*Contentment*) indica doença estável ou leve, necessitando apenas de sintomáticos como analgésicos; D (*Discount*) indica acometimento prévio do órgão ou sistema, mas sem atividade atual; E (*no Evidence*) indica ausência de acometimento prévio ou atual do órgão ou sistema. O BILAG não contempla alterações gastrointestinais ou oftalmológicas. Esse instrumento inclui alterações clínicas e laboratoriais, tais como hemograma e urinálise, mas não exames imunológicos. O BILAG já sofreu várias modificações desde a sua primeira publicação (Symmons *et al.*, 1988; Hay *et al.*, 1993; Yee *et al.*, 2006), além de propostas para converter sua pontuação de categoria alfabética para escala numérica (Liang *et al.*, 1989; Gladman *et al.*, 1994; Stoll *et al.*, 1996). É válido para uso em LESJ, porém não pode ser aplicado retrospectivamente (Brunner *et al.*, 1999; Griffiths *et al.*, 2005).

O ECLAM foi proposto em 1992 e desenvolvido a partir de manifestações clínicas de 704 pacientes (Vitali *et al.*, 1992 (a); Vitali *et al.*, 1992 (b); Bencivelli *et al.*, 1992). É um índice de atividade global que avalia alterações em 32 itens correspondentes a doze sistemas observadas nos últimos 30 dias ou desde a última vista (o menor intervalo), e inclui um item referente ao acometimento multissistêmico, com ênfase nos aspectos constitucionais de desconforto e fadiga, além de parâmetros laboratoriais não

contemplados em outros instrumentos, como a velocidade de hemossedimentação (VHS). A pontuação varia de zero a dez, sendo zero a ausência de atividade e dez a pontuação máxima possível. Esse instrumento permite o cálculo retrospectivo (Mosca *et al.*, 2000) e é válido para uso em LESJ, demonstrando boa responsividade para as mudanças no *status* clínico (Brunner *et al.*, 2003; Griffiths *et al.*, 2005). O ECLAM também pode ser incluído alternativamente dentre as medidas compostas para avaliação de resposta ao tratamento (Ruperto *et al.*, 2003; Ruperto *et al.*, 2005).

O SLAM foi proposto em 1989 (Liang *et al.*, 1989) e avalia 30 itens, envolvendo 23 manifestações clínicas e sete parâmetros laboratoriais, observados no mês precedente. A pontuação de cada item varia de acordo com a gravidade, numa escala de zero a três, e a pontuação total varia de zero a 86 pontos na sua versão revisada (Bae *et al.*, 2001). Também é válido para uso em LESJ, sendo considerado instrumento confiável e sensível à mudança (Brunner *et al.*, 1999).

Um estudo comparativo entre o SLEDAI, o BILAG e o SLAM mostrou que esses instrumentos apresentam equivalência em termos de responsividade em pacientes pediátricos (Brunner *et al.*, 1999). O **Quadro 4** mostra as principais diferenças entre os instrumentos citados (Griffiths *et al.*, 2005, Touma, 2012).

As medidas compostas para avaliação de resposta ao tratamento, propostas pela *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) em 2003 (Ruperto *et al.*, 2003), conhecidas como *PRINTO/ACR Provisional Criteria for JSLE*, estão apresentadas no **Quadro 5**. Conforme exposto previamente, o PGA, o SLEDAI, o ECLAM ou o SLAM fazem parte

dessas medidas, que foram propostas para uso em ensaios clínicos, bem como na prática diária. Para se definir melhora ou resposta ao tratamento, deve haver redução de pelo menos 50% da avaliação basal em 2 medidas, com piora de no máximo 30% em uma medida, sendo que esses critérios foram validados previamente (Ruperto *et al.*, 2005). Com algumas modificações, como a substituição dos instrumentos de atividade e de qualidade de vida, respectivamente, pelo SELENA-SLEDAI e pelo domínio físico do *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL), esses critérios estão sendo utilizados atualmente como desfecho secundário no primeiro ensaio clínico com medicação biológica em LESJ (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT01649765).

Recentemente, foi validado um novo índice para avaliar a resposta ao tratamento para uso no LESJ, o *Systemic lupus erythematosus responder index* (SRI), conforme mostra o **Quadro 6** (Mina *et al.*, 2013). Esse índice mostrou especificidade comparável ao *PRINTO/ACR Provisional Criteria for JSLE* em detectar mudanças significativas no LESJ (76% versus 78%), porém sensibilidade inferior (78% versus 83%), ao se utilizar a avaliação do médico por escala analógica visual de 3 cm como medida externa.

Quadro 4.Características dos instrumentos de atividade para o Lúpus Eritematoso Sistêmico*

	SLEDAI		SLEDAI		SELENA-	MEX-		Modified-	BILAG	ECLAM	SLAM
	1992	2002	-2K	1998	SLEDAI	1992	SLEDAI	SLEDAI-2K	1998	1992	1989
Ano de publicação	24	24	24	24	24	25	22	22	86	32	30
Número de itens	9	9	9	9	9	10	9	9	8	12	10
Número de órgãos/sistemas	0 - 105	0 - 105	0 - 105	0 - 105	0 - 105	0-32	0 - 101	0 - 101	0-10	0-10	0 - 86
Pontuação	A - E										
Período de avaliação (dias)	10	10	10	10	10	10	10	10	28	28	28
Itens objetivos/subjetivos	Objetivo	Objetivo	Objetivo	Objetivo	Objetivo	Objetivo	Objetivo	Objetivo	Ambos	Ambos	Subjetivo
Variáveis ponderadas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Avaliação de gravidade	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Variáveis imunológicas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Cálculo retrospectivo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Uso prévio em ensaios clínicos	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Uso prévio em crianças	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Incluído no PR/INTO/ACR	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Provisional Criteria for JSLE											

* Adaptado de Griffiths et al., 2005; Touma, 2012.

Quadro 5. Medidas compostas para avaliação da atividade (Ruperto *et al.*, 2005).

Domínio	Variáveis
Avaliação global pelo médico	Avaliação global da atividade da doença, em escala analógica visual de 10 cm
Avaliação global pelos pais/paciente	Avaliação global do bem-estar, em escala analógica visual de 10 cm
Avaliação laboratorial	Proteinúria de 24 horas
Instrumento global da atividade da doença	SLEDAI ^a ou ECLAM ^b ou SLAM ^c
Qualidade de vida relacionada à saúde	Sumário do escore físico do CHQ ^d

^a*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; ^b*European Consensus Lupus Activity Measurement*; ^c*Systemic Lupus Activity Measure*; ^d*Childhood Health Questionnaire*

Quadro 6. Índice de resposta para o Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (Mina *et al.*, 2013).

Domínio	Variáveis
Avaliação global pelo médico	Avaliação global da atividade da doença, em escala analógica visual de 3 cm
Instrumento global da atividade da doença	SELENA-SLEDAI ^a BILAG ^b

^a*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; ^b*British Isles Lupus Assessment Group Index*

Morbidade: Dano

Define-se como dano todas as sequelas decorrentes da atividade inflamatória como a fibrose, cicatrizes ou perda de função. É formalmente definido como uma alteração irreversível em um órgão ou sistema, resultante da própria doença ou tratamento. No caso de perda de função, esta deve estar presente por pelo menos seis meses. Estima-se que cerca de um terço (Hiraki *et al.*, 2008) a dois terços (Ravelli *et al.*, 2005) dos pacientes com LESJ evoluem com dano. A presença de atividade persistente e o uso de corticosteróides são fatores de risco. Além desses, pacientes com envolvimento renal e/ou neurológico têm maior probabilidade de evoluir com dano, comparado aos pacientes sem esses envolvimentos (Hiraki *et al.*, 2008). Recaídas graves nos primeiros três anos da doença (Bandeira *et al.*, 2006), além de manifestações neuropsiquiátricas iniciais, atividade e duração do tratamento prolongadas também têm associação com o dano (Ravelli *et al.*, 2003; Salah *et al.*, 2011; Lim *et al.*, 2013).

Instrumento para pontuação de dano

Há um único instrumento para pontuação de dano no lúpus, denominado *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index* (SLICC/SDI) que foi desenvolvido por consenso entre especialistas e endossado pelo *American College of Rheumatology* (ACR). O SLICC/SDI avalia a presença de sequelas ou perda de função em doze órgãos ou sistemas (Gladman *et al.*, 1996), sendo válido também para o LESJ (Brunner *et al.*, 2002; Gutiérrez-Suarez *et al.*, 2006). A sua pontuação varia de zero a 47. Uma crítica para a sua aplicação na faixa etária pediátrica, é que esse instrumento não incorpora

os efeitos da doença no crescimento e no desenvolvimento. Dessa forma, a adaptação pediátrica desde instrumento foi proposta por Gutiérrez-Suárez *et al.* (2006), denominado *Pediatric SLICC/ACR Damage Index* (Ped/SDI) (**Anexo 8**), que contempla, além dos itens presentes no instrumento original, mais dois itens: atraso no crescimento linear e no desenvolvimento puberal. Portanto, a versão pediátrica avalia o dano em 14 órgãos ou sistemas, totalizando 43 itens, com pontuação entre zero e 49. Um glossário define como cada item deve ser pontuado (**Anexo 9**).

Em 2003, juntamente com a proposta para avaliação da resposta ao tratamento, a PRINTO publicou as medidas compostas para avaliação do dano em LESJ, conforme mostra o **Quadro 7** (Ruperto *et al.*, 2003).

Quadro 7. Medidas compostas para dano em LESJ (Ruperto *et al.*, 2003).

<i>Domínio</i>	<i>Variáveis</i>
Instrumento de dano global	SLICC-SDI ^a
Avaliação global do dano pelo médico	Avaliação global do dano, em escala analógica visual de 10 cm ou escala Likert
Crescimento e desenvolvimento	Peso e altura Regularidade menstrual
Qualidade de vida relacionada à saúde	CHQ ^b

^a*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index*; ^b *Childhood Health Questionnaire*

Comorbidades

O aumento na sobrevida fez com que as comorbidades se tornassem frequentes em pacientes com LESJ, podendo advir da própria doença, ou de seu tratamento. Afetam principalmente o sistema cardiovascular e renal, bem como o crescimento linear e o desenvolvimento puberal. As infecções também são complicações comuns. As comorbidades geram impacto no processo de doença e no seu tratamento, bem como na qualidade de vida relacionada à saúde do paciente e sua família. Por outro lado, a prevenção e o reconhecimento precoce dessas complicações podem trazer melhora no prognóstico da doença (Smith *et al.*, 2013).

Infecções

O diagnóstico e tratamento precoces obtidos a partir do conhecimento mais disseminado sobre a doença nas últimas décadas fizeram com que as comorbidades infecciosas se tornassem umas das principais causas de morbimortalidade em crianças com doenças reumáticas (Castillo *et al.*, 2013). Especialmente no LESJ, mecanismos relacionados à patogênese da doença, tais como disfunções imunológicas (deficiência ou consumo de complemento, diminuição na função dos neutrófilos, leucopenia), além do tratamento imunossupressor, estão envolvidos no desencadeamento de processos infecciosos, sejam por agentes comuns à própria faixa etária pediátrica, tais como vírus e bactérias, bem como por agentes oportunistas. Além disso, dificuldades na distinção entre os processos infecciosos e a atividade da doença requerem alto índice de suspeita clínica para o tratamento oportuno e adequado (Castillo *et al.*, 2013).

Doença cardiovascular

A observação de óbitos decorrentes de doenças cardiovasculares (DCV) em idade precoce (Hersh *et al.*, 2010), indicando que o processo aterosclerótico se inicia ainda na infância, trouxe a preocupação quanto à necessidade de prevenção desses eventos nessa faixa etária (Smith *et al.*, 2013). De fato, diversos estudos têm demonstrado que pacientes com LESJ desenvolvem alterações estruturais e funcionais na parede dos vasos em estágios iniciais da doença, que não são necessariamente relacionadas aos fatores de risco tradicionais para DCV como hipertensão, hipertrigliceridemia, diabetes, tabagismo, obesidade, etc. No lúpus, acredita-se que a somatória de outros fatores, como mecanismos inflamatórios e imunomediados na parede dos vasos, a presença de anticorpos antifosfolípidos e eventos adversos dos esteróides, sejam fatores de risco adicionais ao desenvolvimento de aterosclerose precoce (Schanberg *et al.*, 2009; Boros *et al.*, 2011; Sozeri *et al.*, 2013).

Desenvolvimento e atraso puberal

Encontrou-se atraso puberal em 15% das meninas e 24% dos meninos acometidos por LESJ (Smith *et al.*, 2013). A saúde reprodutiva também pode ser comprometida, resultado da própria doença ou do tratamento, principalmente com ciclofosfamida (Silva & Brunner, 2007). Apesar da alta frequência de irregularidade menstrual, encontrada em 63% das pacientes, não se observou a ocorrência de amenorréia persistente ou falência ovariana prematura em estudo brasileiro com 30 pacientes com LESJ (Medeiros *et al.*, 2009). Já no sexo masculino, alterações no espermograma foram encontradas

em 100% dos pacientes com LES, com idade entre 15 e 45 anos (Soares *et al.*, 2007). O tratamento com ciclofosfamida também pode ser implicado na maior ocorrência de perda fetal observada em pacientes com LESJ, expostas a essa medicação (Silva *et al.*, 2008).

Incapacidade, dor e desconforto

O estudo de validação do *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ), um instrumento multidimensional desenvolvido inicialmente para avaliar a capacidade física em Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), demonstrou que também há comprometimento da capacidade física em pacientes com LESJ em atividade, perceptível principalmente na realização de atividades que requeiram mais energia, como andar de bicicleta ou auxiliar nas tarefas domésticas. No LESJ, além do acometimento articular, outros fatores como fadiga, mal-estar geral, e fatores psicológicos podem estar envolvidos. Esse mesmo estudo demonstrou que esses pacientes vivenciam dor, desconforto e comprometimento do bem-estar global, e que esses parâmetros melhoram naqueles pacientes que apresentam resposta ao tratamento, de acordo com o *PRINTO/ACR Provisional Criteria for JSLE* (Meiorin *et al.*, 2008).

Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é outra medida extremamente relevante na avaliação de desfecho do lúpus, sendo inversamente proporcional à atividade da doença e ao dano cumulativo, principalmente no aspecto físico, e em menor escala, na dimensão psicossocial (Ruperto *et al.*, 2004). O maior impacto se dá pela atividade e dano renal, neurológico e musculoesquelético. Os aspectos multidimensionais e

biopsicossociais da qualidade de vida e as suas implicações no lúpus, as necessidades específicas da criança, o seu desenvolvimento cognitivo e a avaliação pelos pais impõem desafios metodológicos para estas medidas específicas em pacientes pediátricos (Moorthy *et al.*, 2005a, Moorthy *et al.*, 2005b).

Ao se avaliar a QVRS, existem instrumentos genéricos, como o *Childhood Health Questionnaire* (CHQ) (Landgraf *et al.*, 1996) e o *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) (Varni *et al.*, 2002), e um único instrumento específico para LESJ, o *Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters*® (SMILEY) (Moorthy *et al.*, 2004; Moorthy *et al.*, 2007). Todos esses instrumentos são válidos para uso em LESJ (Machado *et al.*, 2001; Klatchoian *et al.*, 2008; Moorthy *et al.*, 2013).

Estudos realizados até o momento indicam que crianças e adolescentes com lúpus apresentam piores indicadores de QVRS, quando comparados a crianças saudáveis (Ravelli *et al.*, 2005).

Desempenho acadêmico

Recentemente, dois estudos caso-controle encontraram resultados diversos quanto ao desempenho acadêmico em crianças e adolescentes com LESJ, quando comparados a controles saudáveis pareados. Em 2011, Williams *et al.* encontraram desempenho similar em ambos os grupos, após aplicação de testes cognitivos. Usando metodologia similar, Zelko *et al.* (2012) encontraram desempenho acadêmico inferior, após avaliação de questionários aplicados aos pais e testes cognitivos, observando-se associação com maior atividade da doença e tratamento mais agressivo. Este mesmo grupo de

pesquisa, utilizando ressonância nuclear magnética funcional, demonstrou diferenças na atividade neuronal em pacientes lúpicos com disfunção neurocognitiva, quando comparados a pacientes sem tal disfunção, havendo ainda relação deste achado com o desempenho em testes neuropsicológicos (Di Francesco *et al.*, 2013).

Justificativa do estudo

O desfecho clínico do lúpus pode ser examinado por meio de instrumentos multidimensionais quantitativos e válidos para mensurar a atividade e o dano cumulativo. O impacto real na morbidade do lúpus pode ser estimado em longo prazo por meio da avaliação desses indicadores longitudinalmente. Medidas sistemáticas e abrangentes desses índices numa série pediátrica poderiam contribuir com o estabelecimento de protocolos terapêuticos mais adequados e intervenções oportunas conduzindo a um melhor desfecho clínico.

Neste estudo, propõe-se avaliar os seguintes desfechos de interesse: o padrão de atividade da doença, a sobrevida, o dano e o impacto no crescimento linear, em pacientes atendidos durante o período de 20 anos (1992-2012).

2. OBJETIVOS

2.1 Principal

Avaliar a sobrevida, o padrão de atividade durante a evolução, o dano cumulativo e o impacto no crescimento linear em uma coorte de LESJ.

2.2 Secundários

- Descrever as características clínico-demográficas de apresentação;
- Comparar duas escalas multidimensionais de atividade e sua relação com o dano;
- Calcular a sobrevida, a progressão do dano e o impacto no crescimento linear durante o acompanhamento, estimando-se os fatores preditivos para esses desfechos.

3. SUJEITOS E MÉTODO

3.1 Sujeitos

Os sujeitos desse estudo foram todos os pacientes com diagnóstico de LESJ, acompanhados na Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista, no período de 1992 a 2012.

3.1.1 Critérios de inclusão: pacientes com (a) diagnóstico de LESJ de acordo com os critérios de classificação propostos pelo ACR (*American College of Rheumatology* (ACR) (Hochberg, 1997), (b) idade de início inferior a 18 anos, (c) prontuário disponível, (d) pais e pacientes concordantes por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE e Termo de Assentimento – **Anexo 1**) para aqueles em acompanhamento atual no serviço.

3.1.2 Critérios de exclusão: pacientes (a) que não preencheram os critérios de classificação propostos pelo ACR (Hochberg, 1997); (b) portadores de imunodeficiências ou sobreposição com outras doenças do tecido conectivo, (c) com prontuário indisponível para consulta.

O protocolo deste estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido tiveram a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu em 07/12/2009 (OF. 460/2009) (**Anexo 2**).

3.2 Método

3.2.1. Delineamento:

Avaliação longitudinal retrospectiva: A coleta dos dados clínicos e demográficos, da apresentação até a última consulta na Reumatologia

Pediátrica, foi realizada por um único pesquisador (JOS) por meio da revisão dos prontuários médicos (**Anexos 3, 4 e 5**). Para tanto, todas as consultas e hospitalizações foram revisadas minuciosamente, em busca de queixas clínicas, alterações ao exame físico e nos testes laboratoriais compatíveis com o acometimento pelo LESJ. Como rotina, cada consulta inclui o recordatório de sintomas desde a última consulta, exame físico geral, articular e neurológico sumário com monitorização laboratorial mínima por hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), urinálise e bioquímica hepática e renal, a cada dois a três meses. O intervalo entre as consultas pode ser ajustado de acordo com a necessidade. Pacientes com acometimento renal ou alterações na urinálise também são monitorizados com clearance de creatinina, proteinúria de 24 horas e complemento (C3 e C4) sérico. Consultas não agendadas são orientadas e hospitalização conforme a gravidade ou necessidade de tratamento. A pontuação retrospectiva dos índices de atividade *Modified* SLEDAI-2K (Uribe *et al.*, 2004) (**Anexo 6**) e ECLAM (Vitali *et al.*, 1992) (**Anexo 7**) foi realizada em cada retorno (**Anexo 5**). A pontuação retrospectiva do *Pediatric* SLICC/ACR *Damage Index* (Gladman *et al.*, 1996; Gutiérrez-Suarez *et al.*, 2006) (**Anexo 8**) foi realizada na data da última consulta registrada no prontuário, apenas para os pacientes com tempo de acompanhamento maior ou igual a um ano.

3.2.1.1 Coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Os dados clínico-demográficos incluíam: sexo, data de nascimento, escolaridade, procedência, idade atual, datas da primeira e última consulta no

serviço, data do início dos sintomas, data do diagnóstico, intervalo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, duração da doença, tempo de acompanhamento, critérios diagnósticos do ACR (Tan *et al.*, 1982; Hochberg, 1997) à apresentação da doença, antecedentes familiares de lúpus e outras doenças reumáticas, óbito, medicações utilizadas, manifestações clínicas e exames laboratoriais à apresentação da doença. Todas as determinações laboratoriais seguiram a rotina padronizada do serviço. A determinação do anticorpo antinúcleo (ANA) foi realizada por *imprint* de fígado de camundongo até 2002, e por imunofluorescência indireta com células HEp2 a partir daquele ano. O anticorpo anti-dsDNA foi determinado por imunofluorescência com *Chritidia luciliae* até 2002, e a partir de então por ensaio imunoenzimático (ELISA). Similarmente, até 2002, os anticorpos anti-ENA-RNP e anti-ENA-Sm foram determinados por imunodifusão dupla utilizando timo de coelho, e a partir de então por ensaio imunoenzimático (ELISA). A determinação laboratorial de anticorpos anticardiolipina também foi realizada utilizando ensaios imunoenzimáticos (ELISA) comercialmente disponíveis, sendo considerados positivos se pelo menos uma dosagem resultasse acima de 40 unidades. O teste anticoagulante lúpico foi realizado por meio da inibição de testes de coagulação dependentes de fosfolípidos, ou seja, a inibição do tempo de tromboplastina parcial ativada e o tempo do veneno de víbora de Russel.

3.2.1.2 Coleta de dados de consultas de retorno

Em cada consulta ou hospitalização foram coletadas as seguintes informações: data do retorno, valores e percentis para peso, altura e medicações em uso, além da pontuação retrospectiva dos instrumentos de

atividade da doença, *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM. A escolha pelo *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM considerou a possibilidade de pontuação retrospectiva por escala numérica e facilidade de aplicação dos instrumentos.

3.2.2. Pontuação de atividade:

3.2.2.1 *Modified* SLEDAI-2K

Consiste na avaliação de 22 itens abrangendo nove órgãos e sistemas, sendo 16 manifestações clínicas e seis testes laboratoriais (hemograma, urinálise, proteinúria), com pontuação variando de zero a 101 (Uribe et al., 2004).

3.2.2.2 ECLAM

Consiste na avaliação de 32 itens em dez órgãos e sistemas, sendo 22 manifestações clínicas e dez testes laboratoriais (hemograma, VHS, complemento, urinálise, proteinúria, creatinina, clearance de creatinina), com pontuação variando de zero a dez (Vitali et al., 1992a).

3.2.3 Classificação do padrão de atividade

A classificação do padrão de atividade foi feita de acordo com as definições propostas por Barr et al., 1999. Esta foi realizada pela pontuação da atividade durante toda a evolução pelo *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, classificando o curso em ativo crônico, recidivante-remitente e quiescente prolongado:

- **Padrão ativo crônico:** reflete a persistência de atividade por pelo menos um ano, ou seja, a pontuação dos instrumentos de atividade (*Modified SLEDAI-2K* e *ECLAM*) permanece maior que zero por pelo menos um ano;
- **Padrão recidivante-remitente:** caracterizado por períodos de atividade (*Modified SLEDAI-2K* ou *ECLAM* maior que zero), intercalados por períodos de inatividade (*Modified SLEDAI-2K* ou *ECLAM* igual a zero) em mais que duas consultas consecutivas durante um ano.
- **Padrão quiescente prolongado:** reflete atividade quiescente por pelo menos um ano, ou seja, a pontuação dos instrumentos de atividade (*Modified SLEDAI-2K* e *ECLAM*) permaneceu igual a zero por pelo menos um ano;

Quando o tempo de acompanhamento foi inferior a um ano, a classificação considerou o padrão de atividade predominante no período.

3.2.4. Pontuação de dano

3.2.3.1 *Pediatric SLICC/ACR Damage Index (Ped-SDI)*

Um índice de dano pediátrico foi proposto por Gutiérrez-Suárez *et al.* (2006), adaptando o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index (SLICC/SDI)*. A versão pediátrica (Ped-SDI) avalia o dano em 14 órgãos ou sistemas, totalizando 43 itens, com pontuação entre zero e 49. Nesta versão houve o acréscimo do atraso no crescimento linear e no desenvolvimento puberal, uma vez que o instrumento do adulto não aborda crescimento e desenvolvimento.

O atraso no crescimento linear foi definido na presença de duas das seguintes alterações: 1. Percentil<3 na curva de estatura para idade; 2.

Velocidade de crescimento em seis meses abaixo do percentil 3 para idade; 3. Diminuição de ao menos dois percentis na curva de estatura. O atraso puberal foi definido como o atraso no desenvolvimento de características sexuais secundárias abaixo de dois desvios-padrão para a idade, segundo a classificação de Tanner (Gutiérrez-Suárez *et al.*, 2006).

Para a avaliação de déficit cognitivo, foram consideradas as queixas dos pais e pacientes, o desempenho escolar e alterações observadas ao exame físico, não sendo realizados testes cognitivos.

3.2.5 Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram descritas pelas frequências absoluta e percentual. As variáveis quantitativas foram descritas pela média, desvio padrão, mediana, intervalo de variação e intervalo interquartil (IIQ).

A análise longitudinal da atividade da doença foi realizada por meio do índice *Modified* SLEDAI-2K, utilizando a metodologia descrita por Ibañez *et al.*, 2003, ajustando-se a média do índice *Modified* SLEDAI-2K pelo cálculo da área sob a curva. O procedimento para o cálculo da média ajustada do *Modified* SLEDAI-2K consiste em: 1. calcular a área sob a curva entre duas visitas, multiplicando-se o período de tempo entre duas visitas pela média das pontuações do *Modified* SLEDAI-2K dessas duas visitas; 2. somar a área sob a curva compreendida em todos os intervalos entre as visitas; 3. dividir o resultado pelo período de tempo de acompanhamento total. O mesmo procedimento foi realizado para o índice ECLAM, resultando no cálculo da média ajustada também para esse índice de atividade. Isso permitiu calcular a atividade média durante toda a evolução, para cada paciente.

Para avaliar o grau de concordância entre as classificações do padrão de atividade da doença pelo *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, foi realizado o cálculo do coeficiente Kappa de Cohen, que mede o grau de concordância entre classificações por dois métodos ou observadores diferentes, além do esperado ao acaso. Os valores de Kappa variam entre 0 e 1. O coeficiente de concordância de Kappa (k) $< 0,39$ foi considerado razoável, entre 0,4 e 0,59 como moderada, entre 0,6 e 0,79 como alta e entre 0,8 e 1 como concordância quase perfeita (Landis & Koch, 1977).

Para verificar a correlação entre as médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e do ECLAM, foi realizada uma análise de regressão linear simples, com o cálculo da equação da reta com o seu intercepto (a) e inclinação (b), coeficiente de determinação (R^2) e coeficiente de correlação de Pearson (r). Os valores de r variam entre -1 a +1. Pelos valores absolutos, o coeficiente de correlação de Pearson (r) $\leq 0,3$ foi considerado como correlação fraca, entre 0,3-0,7 correlação moderada, e $\geq 0,7$ correlação forte (Dancey & Reidy, 2006).

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre os índices de atividade, à apresentação da doença (pontuação do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM ao início da doença) e ao longo da evolução (médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM), e destes mesmos índices com o índice de dano cumulativo (Ped-SDI). Os valores de r_s variam entre -1 a +1. Para a interpretação das correlações, foram utilizados os mesmos limites utilizados para o coeficiente de correlação de Pearson (Dancey & Reidy, 2006).

A análise de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) determinou a sensibilidade e a especificidade, estabelecendo o ponto de corte de maior correlação de sensibilidade e especificidade das médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e do ECLAM com o Ped-SDI. Os resultados foram expressos pela área sob a curva e pelo ponto de corte para o *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM.

A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier, utilizando como eventos de interesse a sobrevida, a progressão com dano cumulativo e atraso no crescimento linear, considerando-se apenas os sujeitos acompanhados por mais de um ano. Os sujeitos que não atingiram os eventos de interesse foram censurados. Foi realizada também a análise de sobrevida estratificada pelos padrões de atividade da doença, ativo crônico e recidivante-remittente, segundo a classificação pelo *Modified* SLEDAI-2K e pelo ECLAM, comparando-se as curvas pelo teste *log rank*, tendo como evento de interesse o dano. Os pacientes que evoluíram com padrão quiescente prolongado foram excluídos dessa análise.

A associação das variáveis clínicas e demográficas com o óbito, com o dano cumulativo e com o atraso no crescimento linear foi analisada pelo modelo proporcional de Cox. Nesse modelo de regressão *stepwise*, as variáveis demográficas e clínicas presentes ao início da doença e listadas nos Anexos 3 e 4 foram as candidatas a variáveis explanatórias, incluindo sexo, idade ao início dos sintomas e ao diagnóstico, intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, duração da doença, manifestações clínicas ao início da doença, auto-anticorpos positivos ao diagnóstico, índice *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM à apresentação e tratamento utilizado (corticoterapia oral ou intravenosa, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, ciclosporina,

metotrexate, hidroxicloroquina). Os resultados foram expressos como taxa de risco (*hazard ratio*) e intervalo de confiança de 95%.

Os *softwares* SAS *for Windows* versão 9.2, SPSS versão 19 e STATISTICA *for Windows* versão 10.0 foram utilizados em todas as análises, considerando um nível de significância de 5% para todos os testes, com p-valor correspondente, bicaudal.

RESULTADOS

4.1 Características demográficas e clínicas

Dos 38 pacientes registrados com diagnóstico de LESJ no banco de dados de 1992 a 2012, 37 foram incluídos neste estudo, representando a inclusão de 97,4% da casuística deste serviço. A única exclusão foi devido à indisponibilidade do prontuário. No momento da coleta dos dados, 21 pacientes continuavam em acompanhamento na Reumatologia Pediátrica e 16 atingiram a idade para a transferência para a clínica de adultos. Foram revisadas 781 consultas, variando entre 4 a 59 (mediana 18) por paciente.

Houve predomínio do sexo feminino (81,1%). As medianas da idade do diagnóstico e do tempo de acompanhamento foram, respectivamente, 11,2 anos (IIQ 3,6) e 2,7 anos (IIQ 3,9). As características clínicas e demográficas são apresentadas na **Tabela 1**. A **Figura 4** mostra a distribuição dos pacientes, segundo o ano do diagnóstico. O diagnóstico foi realizado até o ano de 2002 em sete pacientes (18,9%), e a partir de 2002, em 30 pacientes (81,1%). A **Figura 5** mostra a distribuição do grau de escolaridade desta série: um paciente (2,7%) com educação infantil, 17 pacientes (45,9%) com ensino fundamental incompleto, nove (24,3%) com ensino médio incompleto, seis (16,2%) com ensino médio completo e quatro (10,8%) sem informação. Dez pacientes (27%) tinham antecedente familiar para doença reumática, sendo lúpus em quatro, artrite reumatóide em três e outras doenças reumáticas em três. Dois pacientes (5,4%) evoluíram para óbito, ambos aos sete anos de idade, sendo um secundário a choque hemorrágico após esplenectomia por infarto esplênico, em vigência de síndrome de ativação macrofágica, confirmada pelo achado de hemofagocitose e vasculite esplênicas (Carvalho et

al., 2008), e o outro por choque hemorrágico após biópsia renal por videolaparoscopia. À necropsia observou-se vasculopatia renal. Ambos pacientes apresentavam positividade para anticorpos antifosfolípidos em altos títulos.

A **Tabela 2** mostra a frequência dos critérios para classificação do lúpus de acordo com o ACR (Hochberg, 1997), à apresentação da doença. Houve predomínio das manifestações articulares, hematológicas e mucocutâneas. Quinze pacientes (40,5%) apresentaram alterações renais, isto é, cilindrúria ou proteinúria, no momento da apresentação da doença. A mediana (IIQ) do número de critérios classificatórios presentes ao diagnóstico foi equivalente a 5 (3).

A **Tabela 3** mostra a frequência de outras manifestações clínicas ao início da doença, excetuando-se aquelas presentes nos critérios do ACR (Hochberg, 1997). As manifestações sistêmicas, tais como febre (78,4%), fadiga (54,1%) e perda de peso (48,6%) foram frequentes. Dezesesseis pacientes (43,2%) tiveram o diagnóstico de glomerulonefrite confirmado ao início da doença, sendo 13 por biópsia renal e 3 com diagnóstico clínico devido apresentação com insuficiência renal, síndrome nefrótica e/ou hipertensão arterial. Não se observou, ao início da doença, a presença de endocardite, pneumonite e púrpura trombocitopênica trombótica nessa série.

Dos 37 pacientes, 21 (57%) desenvolveram glomerulonefrite lúpica, sendo em 16 deles definida clínica e/ou histopatologicamente logo à apresentação da doença, e em outros 5 durante o acompanhamento. Dezesete foram submetidos à biópsia renal. A classificação histológica da glomerulonefrite, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)

(McCluske, 1975) foi: classe II em 5 (14%), classe III em 3 (8%), classe IV em 6 (16%), classe V em 2 (5%), classe VI em 1 (3%). Quatro pacientes (11%) não foram submetidos à biópsia renal. A **Figura 6** mostra a distribuição das classes da glomerulonefrite lúpica, de acordo com a OMS.

Todos os pacientes tiveram pelo menos uma determinação positiva para o anticorpo antinúcleo (ANA). Quanto ao título, a distribuição encontrada foi: $\leq 1:80$ em 13,5%; $\leq 1:160$ em 5,4%; $\leq 1:320$ em 29,7%; $\leq 1:640$ em 13,5% e $>1:640$ em 37,8%. Quanto ao padrão de imunofluorescência indireta, onze pacientes (29,7%) apresentaram padrão nuclear homogêneo; oito (21,6%) padrão nuclear pontilhado fino; dois (5,4%) padrão nuclear pontilhado grosso; dois (5,4%) padrão nuclear pontilhado grosso reticulado; um (2,7%) padrão nuclear pontilhado fino denso; quatro (10,8%) outros e nove (24,3%) padrão não determinado. A **Tabela 4** mostra o perfil imunológico encontrado ao diagnóstico.

A **Tabela 5** mostra os tratamentos utilizados ao longo do acompanhamento. Corticoterapia foi utilizada por 34 pacientes (91,9%), sendo que em 24 (64,9%) em associação com pulsoterapia de metilprednisolona. Hidroxicloroquina foi utilizada por 33 pacientes (89,2%). Tratamento imunossupressor foi utilizado em 20 pacientes (54,1%), com a seguinte distribuição: 3 pacientes (8,1%) receberam ciclofosfamida, outros 3 pacientes (8,1%) azatioprina, 2 pacientes (5,4%) metotrexate, 8 pacientes (21,6%) receberam tratamento sequencial com ciclofosfamida e azatioprina, e outros 4 (10,8%) receberam ciclofosfamida, azatioprina e micofenolato. Todos os pacientes que receberam ciclofosfamida foram tratados por via intravenosa, com mediana (IIQ) da dose cumulativa equivalente a 3600 mg (4500).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos.

<i>Características clínicas e demográficas</i>	<i>Total n=37</i>
Sexo, n (%)	
Feminino	30 (81,1)
Idade ao início dos sintomas, anos#	10,2 (4,2)
Idade ao diagnóstico, anos#	11,2 (3,6)
Intervalo entre início dos sintomas e diagnóstico, meses#	4,3 (9,8)
Tempo de acompanhamento, anos#	2,7 (3,9)
Duração da doença, anos#	3,6 (4,7)
Menarca anterior ao diagnóstico, n (%)	14 (37,8)
Índice <i>Modified</i> SLEDAI-2K à apresentação, # (0 a 101)	12 (13)
Índice ECLAM à apresentação, # (0 a 10)	5 (4)

Mediana (intervalo interquartil)

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

ECLAM: *European Consensus Lupus Activity Measurement*

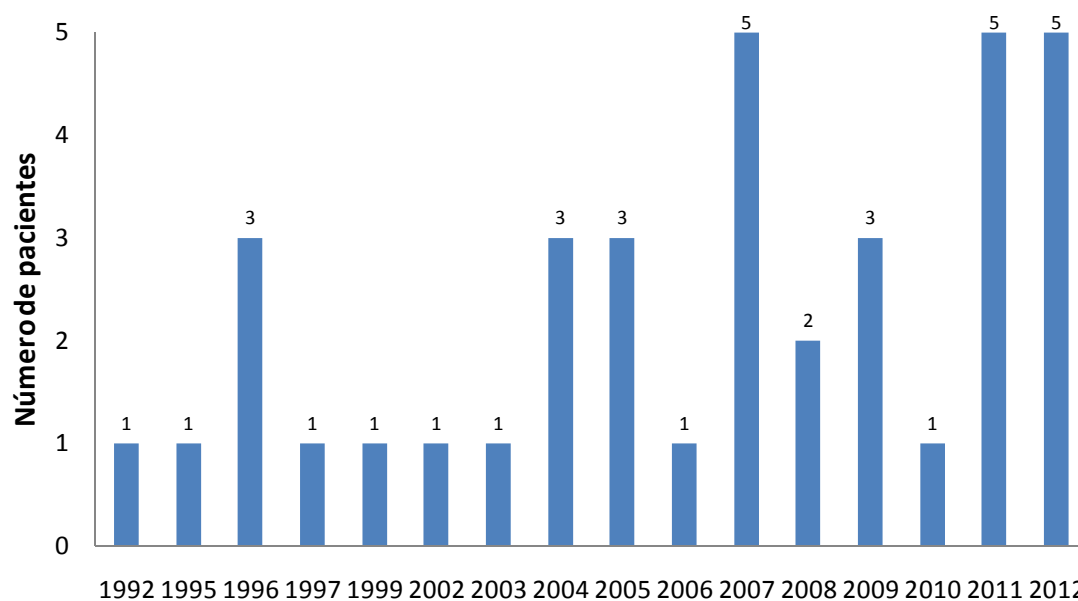


Figura 4. Distribuição dos pacientes segundo o ano do diagnóstico, em números absolutos.

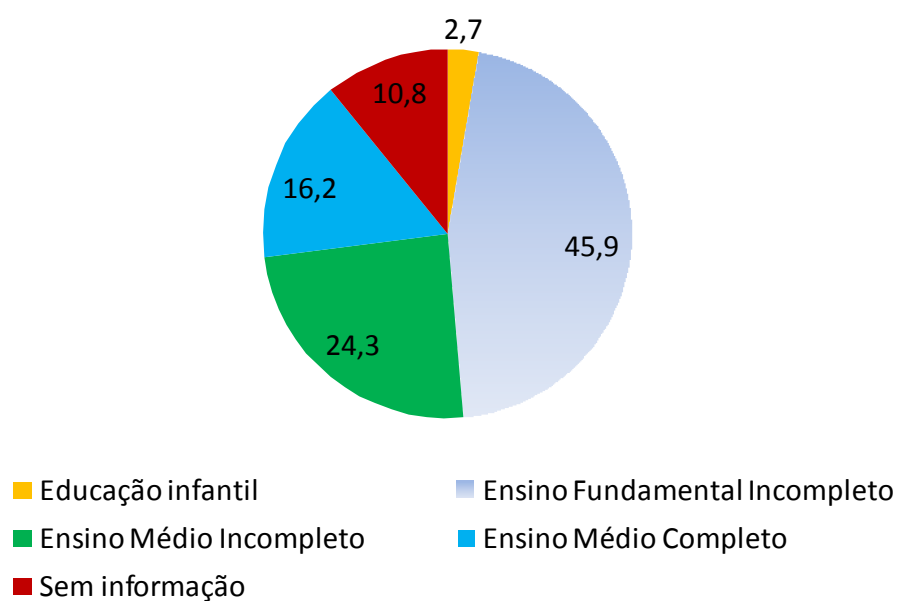


Figura 5. Grau de escolaridade dos pacientes ao início do acompanhamento, em porcentagem.

Tabela 2. Frequência dos critérios classificatórios do ACR ao início da doença (ACR 1997).

Manifestação	n (%)
Artrite	29 (78,4)
Alteração hematológica	25 (67,6)
Linfopenia	15 (40,5)
Anemia hemolítica	10 (27,0)
Leucopenia	5 (13,5)
Plaquetopenia	5 (13,5)
Úlceras de mucosa	22 (59,5)
Exantema malar	15 (40,5)
Serosite	15 (40,5)
Pericardite	14 (37,8)
Pleurite	9 (24,3)
Alteração renal	15 (40,5)
Proteinúria	13 (35,1)
Cilindrúria	12 (32,4)
Fotossensibilidade	13 (35,1)
Alteração neurológica	4 (10,8)
Psicose	4 (10,8)
Convulsão	3 (8,1)
Exantema discóide	2 (5,4)

Tabela 3. Frequência de sinais e sintomas apresentados ao início da doença.

<i>Manifestação</i>	<i>n (%)</i>
Febre	29 (78,4)
Artralgia	23 (62,2)
Fadiga	20 (54,1)
Perda de peso	18 (48,6)
Alopecia	15 (40,5)
Anorexia	13 (35,1)
Hipertensão arterial	12 (32,4)
Exantema (purpúrico, discóide, maculopapular)	11 (29,7)
Esplenomegalia	10 (27,0)
Linfadenopatia difusa	9 (24,3)
Síndrome nefrótica	9 (24,3)
Insuficiência renal	8 (21,6)
Ascite	8 (21,6)
Fenômeno de Raynaud	6 (16,2)
Livedo reticular	5 (13,5)
Cefaleia lúpica	5 (13,5)
Miocardite	3 (8,1)
Dor abdominal	2 (5,4)
Doença cerebrovascular	2 (5,4)
Disfunção cognitiva	2 (5,4)
Coreia	1 (2,7)
Miosite	1 (2,7)
Úlceras digitais	1 (2,7)

Tabela 4. Frequência das alterações imunológicas ao diagnóstico.

<i>Alteração imunológica</i>	<i>n (%)</i>
Anticorpo antinúcleo+	37 (100)
Anti-DNA+	24 (64,9)
Anti-Sm+	15 (40,5)
Anti-RNP+	12 (32,4)
Anticardiolipina IgG+	10 (27,0)
Anticardiolipina IgM+	9 (24,3)
Anticoagulante lúpico+	4 (10,8)
C3 ↓	20 (54,1)
C4↓	23 (62,2)
Teste de Coombs direto+	4 (10,8)

Disponibilidade dos exames imunológicos: ANA: 100%; anti-DNA: 100%, anti-Sm: 97,3%; anti-RNP: 89,2%; anticardiolipina IgM: 78,4%; anticardiolipina IgG: 78,4%; anticoagulante lúpico: 67,6%; C3: 91,9%; C4: 86,5%; Coombs direto: 67,6%.

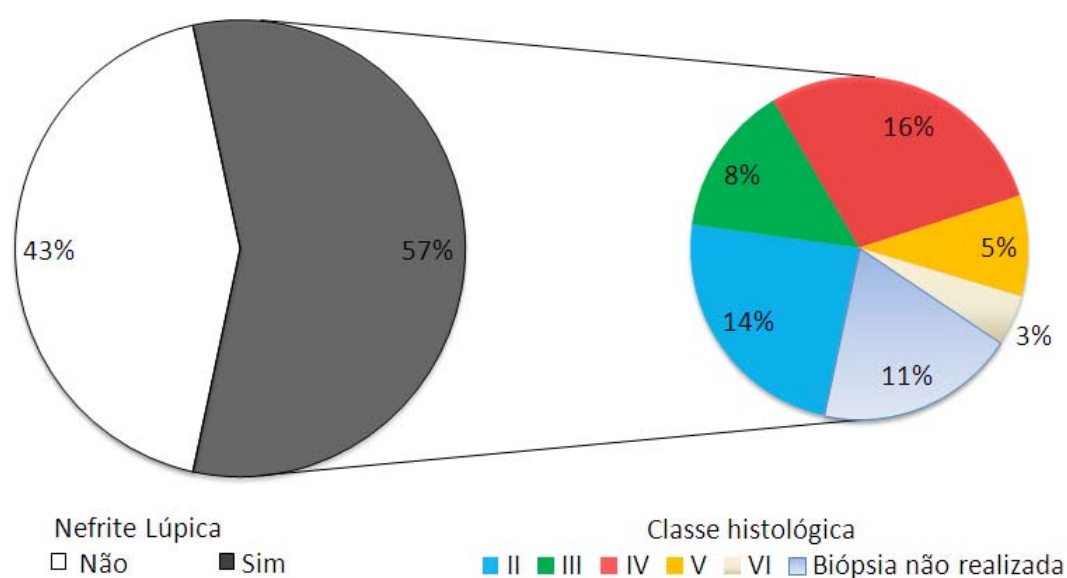
**Figura 6.** Distribuição do diagnóstico histológico segundo a classificação da OMS para a nefrite lúpica (McCluske, 1975).

Tabela 5. Frequência das medicações utilizadas ao longo do tratamento.

Medicação	n (%)
Prednisona	34 (91,9)
Metilprednisolona intravenosa	24 (64,9)
Hidroxicloroquina	33 (89,2)
Imunossupressores	20 (54,1)
Azatioprina	15 (40,5)
Ciclofosfamida intravenosa	15 (40,5)
Micofenolato	4 (10,8)
Metotrexato	2 (5,4)
Imunoglobulina intravenosa	1 (2,7)
Outros	
Cálcio	26 (70,3)
Vitamina D	25 (67,6)
Inibidores de secreção gástrica	22 (59,5)
Antihipertensivos	15 (40,5)
Antiinflamatório não hormonal	9 (24,3)
Aspirina	9 (24,3)
Hexacetonide de triamcinolona intra-articular	2 (5,4)
Bisfosfonados	2 (5,4)

4.2 Avaliação longitudinal da atividade

4.2.1 Média ajustada dos instrumentos de atividade, *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM

A **Tabela 6** e a **Figura 7** mostram as medidas de tendência central e de variabilidade para a média ajustada do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, respectivamente. A mediana (IIQ) do intervalo entre as observações foi equivalente a 49 dias (50).

Tabela 6. Medidas de tendência central e de variabilidade para a média ajustada do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM.

	<i>Mediana</i>	<i>Quartil 1</i>	<i>Quartil 3</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-padrão</i>
<i>Modified</i> SLEDAI-2K	4,5	2,8	7,1	5,1	3,3
ECLAM	1,8	1,0	2,5	1,7	1,0

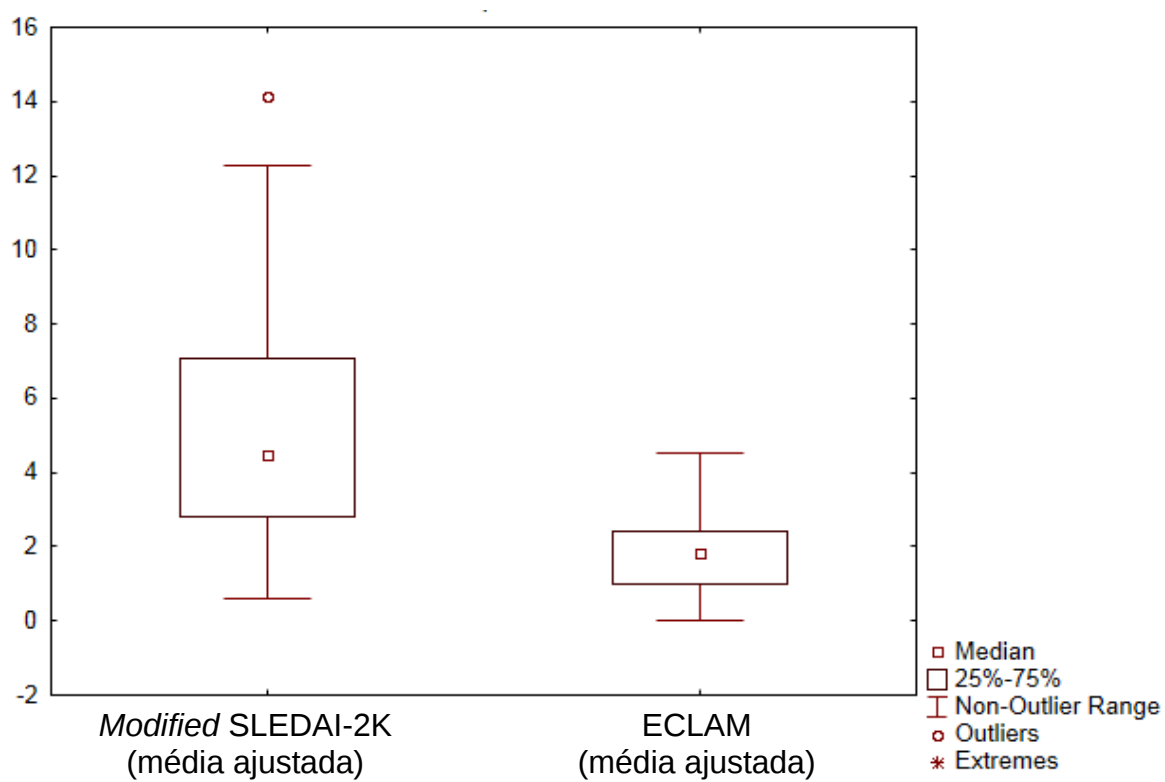


Figura 7. Box-plot para as médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM.

4.2.2 Classificação do padrão de atividade

A **Figura 8** mostra a frequência dos padrões de atividade classificados pela pontuação dos instrumentos *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, durante toda a evolução. O padrão recidivante-remitente foi o mais comum de acordo com o *Modified* SLEDAI-2K, observado em 25 pacientes (67,5%), enquanto o padrão ativo crônico foi mais comum pelo ECLAM, observado em 18 pacientes (48,7%). O padrão quiescente prolongado foi observado em apenas 1 paciente pontuado pelo *Modified* SLEDAI-2K (2,7%), e em 2 pacientes pontuados pelo ECLAM (5,4%). A **Tabela 7** mostra mais detalhadamente a distribuição das classificações dos padrões de atividade por ambos os instrumentos.

Houve concordância simples na classificação do padrão da atividade da doença por ambos os instrumentos em 27 pacientes (73%), mostrados em negrito na **Tabela 7**. A discrepância mais frequente foi a identificação do padrão recidivante-remitente pelo *Modified* SLEDAI-2K e padrão ativo crônico pelo ECLAM, em 8 sujeitos. A classificação foi inversa, ou seja, padrão ativo crônico pelo *Modified* SLEDAI-2K e padrão recidivante-remitente pelo ECLAM, em apenas 1 sujeito. O coeficiente de concordância geral (kappa) foi equivalente a 0,50 (IC 95% 0,26 a 0,75), indicando uma concordância moderada entre as classificações do padrão de atividade pelo *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM.

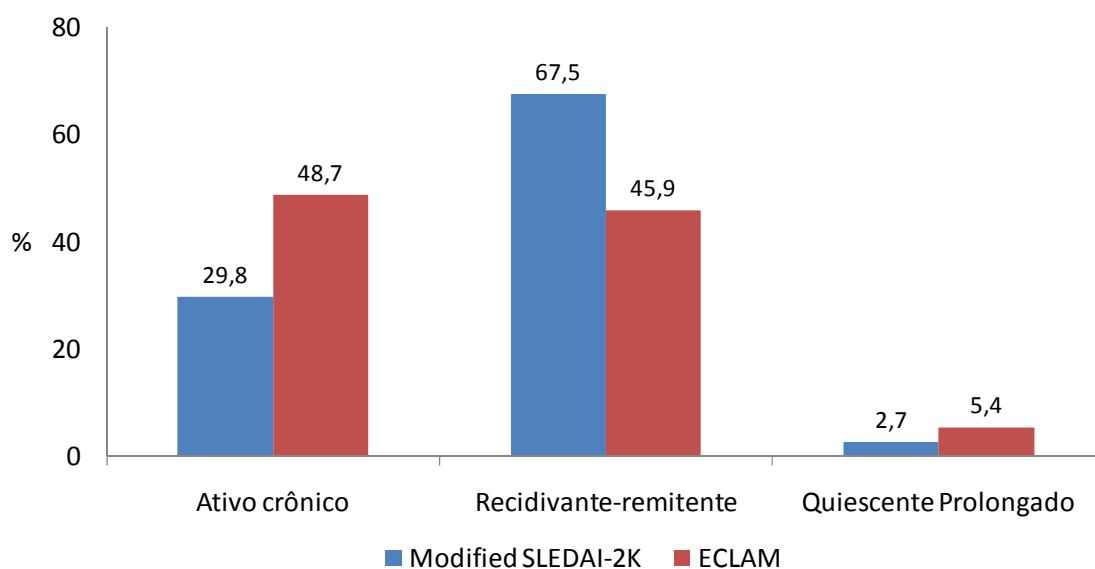


Figura 8. Distribuição da classificação dos padrões de atividade da doença, de acordo com o *Modified SLEDAI-2K* e ECLAM, em porcentagem.

Tabela 7. Distribuição dos padrões de atividade da doença, de acordo com o *Modified SLEDAI-2K* e ECLAM.

Modified SLEDAI-2K					
n (%)					
Padrão de atividade		Ativo crônico	Recidivante-remitente	Quiescente prolongado	Total
ECLAM n (%)	Ativo crônico	10 (27,1)	8 (21,6)	0 (0)	18 (48,7)
	Recidivante-remitente	1 (2,7)	16 (43,2)	0 (0)	17 (45,9)
	Quiescente prolongado	0 (0)	1 (2,7)	1 (2,7)	2 (5,4)
	Total	11 (29,8)	25 (67,5)	1 (2,7)	37 (100,0)

4.2.3 Correlação entre as médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM

A correlação entre as médias ajustadas dos instrumentos de atividade foi realizada por análise de regressão linear, considerando-se os valores da média ajustada do *Modified* SLEDAI-2K e do ECLAM dos 37 sujeitos. A análise de regressão demonstrou que existe correlação entre as médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e do ECLAM, e que esta correlação é linear, representada por uma reta. Dessa forma, foi possível ajustar a equação linear para conversão da pontuação entre as médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, com $R^2=0,61$ e r de Pearson= $0,78$, e $p<0,0001$ para o modelo ajustado, indicando que existe correlação positiva e forte entre ambos os instrumentos. A **Figura 9** mostra o diagrama de dispersão deste modelo.

$$\text{Média ajustada ECLAM} = 0,51921 + 0,2399 \times \text{Média ajustada } \textit{Modified} \text{ SLEDAI-2K}$$

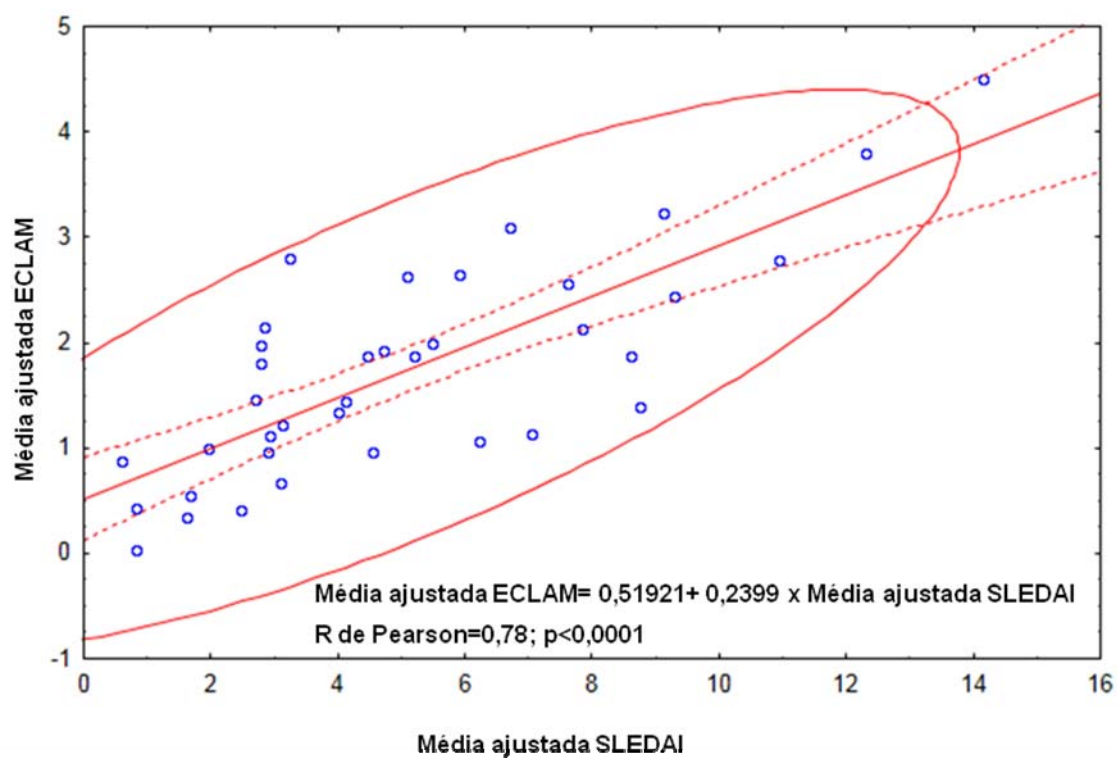
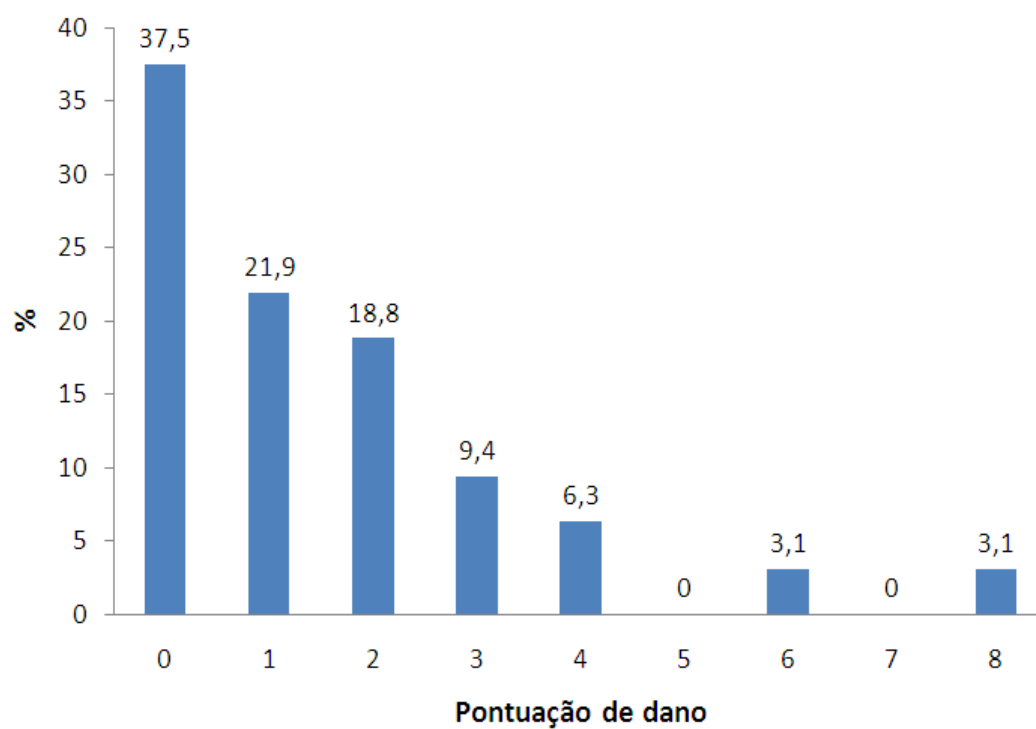


Figura 9. Ajuste do modelo de regressão linear entre as médias ajustadas para o *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, e equação da reta para a conversão da pontuação (diagrama de dispersão).

4.3 Descrição e pontuação do dano cumulativo pelo *Pediatric SLICC/ACR Damage Index* (Ped-SDI):

A pontuação do dano foi realizada após acompanhamento por pelo menos ano, totalizando 32 sujeitos. Destes, 20 (62,5%) tiveram pontuação do Ped-SDI ≥ 1 , com mediana (IIQ) equivalente a 1 (2). A **Figura 10** mostra a distribuição da pontuação do dano pelo Ped-SDI. A **Tabela 8** mostra a frequência do dano cumulativo nos 14 órgãos/sistemas avaliados pelo Ped-SDI. Impacto no crescimento linear foi o dano mais comum, observado em dez pacientes (31,3%). Não houve diferença significativa ao se comparar as médias da idade ao início da doença entre os pacientes que tiveram repercussão no crescimento (8,6 anos) com aqueles sem repercussão no crescimento (10,7 anos). Dano neurológico ocorreu em oito (25%), oftalmológico em quatro (12,5%), musculoesquelético em quatro (12,5%), e renal, em 3 pacientes (9,4%). Nessa casuística, não se observou dano pulmonar, vascular periférico, diabetes mellitus ou neoplasia.



Figu

ra 10. Distribuição da pontuação de dano, de acordo com o Ped-SDI (Gutiérrez-Suarez et al., 2006).

Tabela 8. Frequência do dano cumulativo pontuado pelo Ped-SDI (Gutiérrez-Suarez et al., 2006).

Órgão/sistema acometido	<i>n (%) dos pacientes com dano</i>
Oftalmológico	4 (12,5)
Catarata	3 (9,4)
Alteração retiniana	1 (3,1)
Neurológico	8 (25,0)
Déficit cognitivo/Psicose	5 (15,6)
Convulsões	4 (12,5)
Acidente vascular cerebral	1 (3,1)
Mielite transversa	1 (3,1)
Renal	3 (9,4)
Proteinúria persistente	2 (6,3)
Taxa de filtração glomerular<50%	1 (3,1)
Doença renal terminal	1 (3,1)
Cardíaco	3 (9,4)
Pericardite > 6 meses ou pericardiectomia	3 (9,4)
Pulmonar	0 (0)
Vascular Periférico	0 (0)
Gaстрintestinal	2 (6,3)
Infarto ou ressecção gastrintestinal	2 (6,3)
Peritonite crônica	1 (3,1)
Musculoesquelética	4 (12,5)
Artrite	2 (6,3)
Atrofia muscular	1 (3,1)
Osteoporose	1 (3,1)
Cutânea	3 (9,4)
Alopecia	2 (6,3)
Ulceração cutânea	1 (3,1)
Diabetes mellitus	0 (0)
Neoplasia	0 (0)
Falência gonadal prematura	1 (3,1)
Impacto no crescimento linear	10 (31,3)
Atraso puberal	2 (6,3)

4.4 Correlação entre os índices de atividade e dano

As **Tabelas 9** e **10** mostram os coeficientes de correlação de Spearman entre os instrumentos de atividade, respectivamente, à apresentação e ao longo do curso da doença, pelo *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, e o índice de dano (Ped-SDI). Houve correlação alta entre os índices de atividade entre si (*Modified* SLEDAI-2K e ECLAM), tanto à apresentação quanto ao longo do curso da doença, e correlação moderada entre os índices de atividade e a pontuação do dano pelo Ped-SDI, com $p < 0,05$ para todas as correlações, exceto para o *Modified* SLEDAI-2K e Ped-SDI à apresentação da doença.

Tabela 9. Coeficiente de correlação de Spearman entre os índices de atividade (*Modified* SLEDAI-2K e ECLAM) na apresentação da doença e o índice de dano cumulativo (Ped-SDI).

	<i>Modified</i> SLEDAI-2K	Pontuação Ped-SDI
<i>Modified</i> SLEDAI-2K	-	0,32 p=0,07 n=32
ECLAM	0,74 p<0,001 n=37	0,39 p=0,03 n=32

Tabela 10. Coeficiente de correlação de Spearman entre os índices de atividade (médias ajustadas do *Modified*-SLEDAI e ECLAM) pontuados durante toda a evolução e o índice de dano cumulativo (Ped-SDI).

	<i>Média ajustada</i>	<i>Pontuação</i>
	<i>Modified SLEDAI-2K</i>	<i>Ped-SDI</i>
Média ajustada	-	0,51
<i>Modified</i> SLEDAI-2K		p=0,003 n=32
Média ajustada	0,73	0,48
ECLAM	p<0,001 n=37	p=0,006 n=32

4.5 Análise pela curva ROC para as médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM

A **Tabela 11** mostra os valores da área sob a curva e dos pontos de corte para as médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, considerando sensibilidade de 70% e especificidade de 77%, para a presença de dano. A **Figura 11** mostra a curva ROC correspondente. Observa-se que ambos os instrumentos tiveram desempenho similar, com áreas sob a curva com valores semelhantes, 0,74 e 0,73, respectivamente, para o *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM.

Tabela 11. Valores da “área sob a curva” e dos pontos de corte para a média ajustada do *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, segundo a análise da curva ROC.

<i>Média ajustada</i>	<i>Área sob a curva</i>	<i>Valor do ponto de corte</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>
<i>Modified</i>	0,74	3,62	70%	77%
<i>SLEDAI-2K</i>				
<i>(0 – 101)</i>				
<i>ECLAM</i>	0,73	1,28	70%	77%
<i>(0 – 10)</i>				

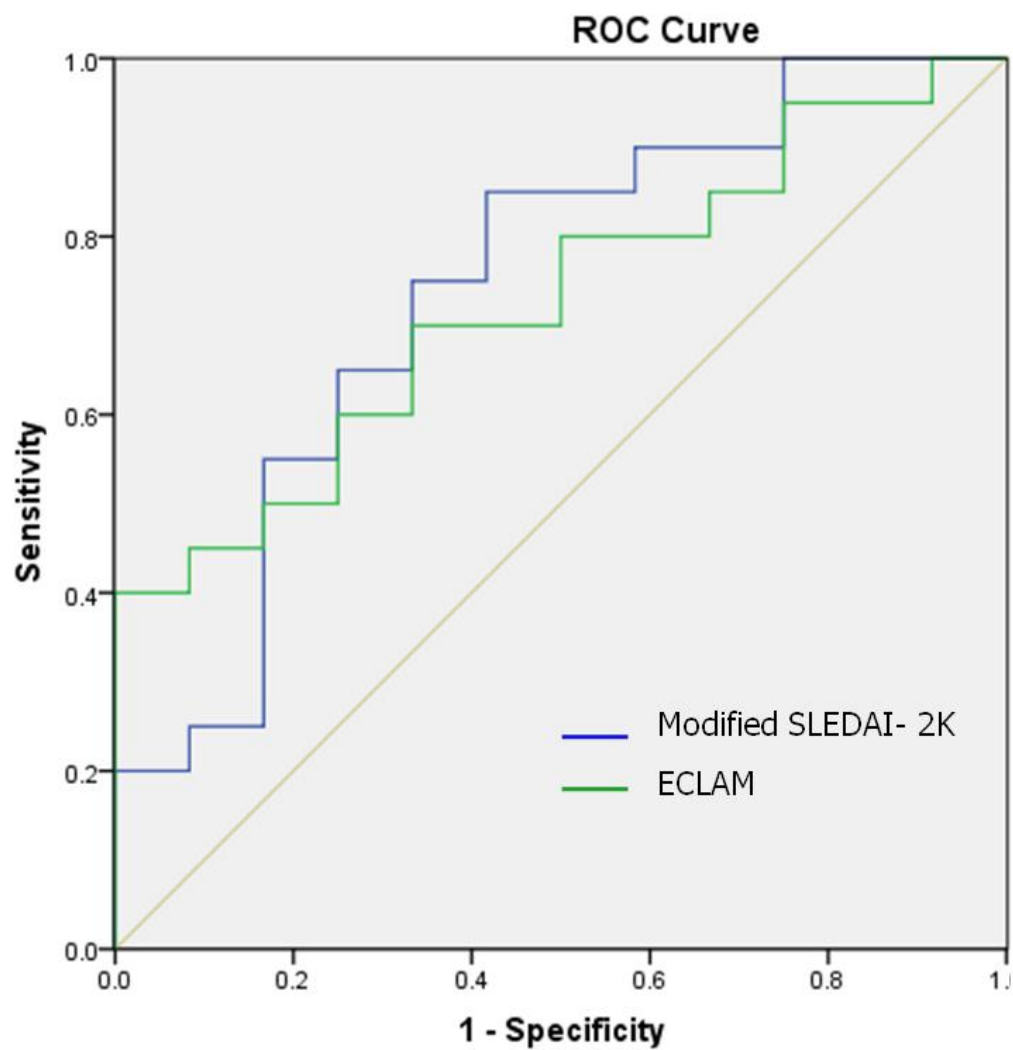


Figura 11. Curva ROC para as médias ajustadas do *Modified SLEDAI-2K* e ECLAM em função da presença de dano.

4.6 Frequência de dano cumulativo, segundo o padrão de atividade

A **Figura 12** mostra a frequência de dano cumulativo segundo o padrão de atividade da doença, de acordo com o *Modified* SLEDAI-2K e o ECLAM. Observa-se que a proporção de pacientes com dano é similar, variando entre 62,5% e 68,8%. Não houve diferença significativa pelo teste de comparação de proporções. Os pacientes com curso quiescente prolongado não evoluíram com dano.

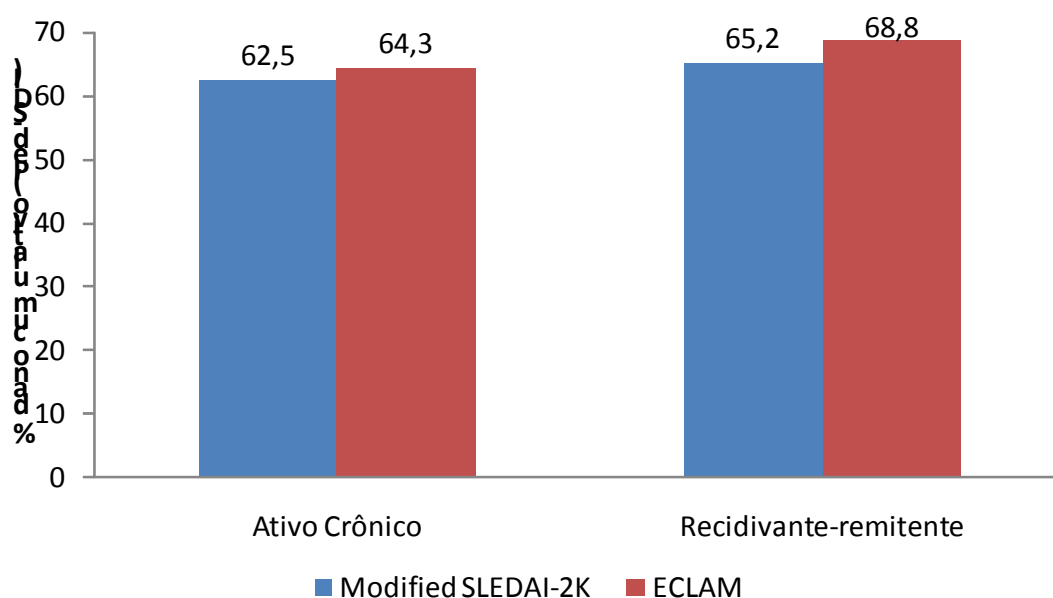


Figura 12. Frequência de dano cumulativo (Ped-SDI) segundo a classificação do padrão de atividade da doença, de acordo com o *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM, em porcentagem.

4.7 Análise de sobrevida

4.7.1 Curvas de sobrevida

A **Figura 13** mostra a sobrevida em 5 anos de 90%. Ocorreram dois óbitos em 20 anos.

A **Figura 14** mostra a sobrevida até a pontuação do dano, com tempo médio de $4,8 \pm 0,5$ anos. A probabilidade de dano cumulativo foi aproximadamente de 10% com 1 ano, 15% com 2 anos, 32% com 3 anos e 47% com 5 anos de acompanhamento.

Conforme apresentado na **Figura 12**, apesar de a frequência de dano cumulativo ser similar entre os padrões da doença, o tempo para que o dano ocorra difere de acordo com os padrões, sendo significativamente menor para os pacientes com curso ativo crônico, conforme observado nas curvas de sobrevida estratificadas pelo padrão de atividade da doença segundo o *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM (**Figuras 15 e 16**, respectivamente). Pacientes com padrão ativo crônico apresentam um tempo médio para dano de $3,3 \pm 0,5$ anos segundo a classificação pelo *Modified* SLEDAI-2K e $3,5 \pm 0,7$ anos pelo ECLAM, enquanto para os pacientes com padrão recidivante-remitente, o tempo médio para o dano equivale a $5,1 \pm 0,6$ anos e $5,6 \pm 0,6$ anos, respectivamente. Portanto, os pacientes com curso ativo crônico evoluem com dano mais rapidamente, quando comparados aos pacientes com curso recidivante-remitente, tanto pela classificação pelo *Modified* SLEDAI-2K ($p=0,049$), quanto pelo ECLAM ($p=0,002$), pelo teste *log rank*. Nessas análises foram excluídos os pacientes com curso quiescente prolongado, totalizando 31 pacientes para a análise de sobrevida estratificada pelo *Modified* SLEDAI-2K e 30 pacientes pelo ECLAM.

A **Figura 17** mostra a sobrevida até a repercussão no crescimento linear, com tempo médio equivalente a $5,2 \pm 0,4$ anos. A probabilidade de atraso no crescimento linear foi aproximadamente 3% com 1 ano, 12% com 2 anos, 17% com 3 anos e 31% com 5 anos de acompanhamento. Da mesma forma como realizado para o dano, foi realizada análise estratificada pelo padrão de atividade da doença também para o atraso no crescimento linear, porém, nesse caso, não houve diferença significativa entre os padrões de atividade e esse desfecho.

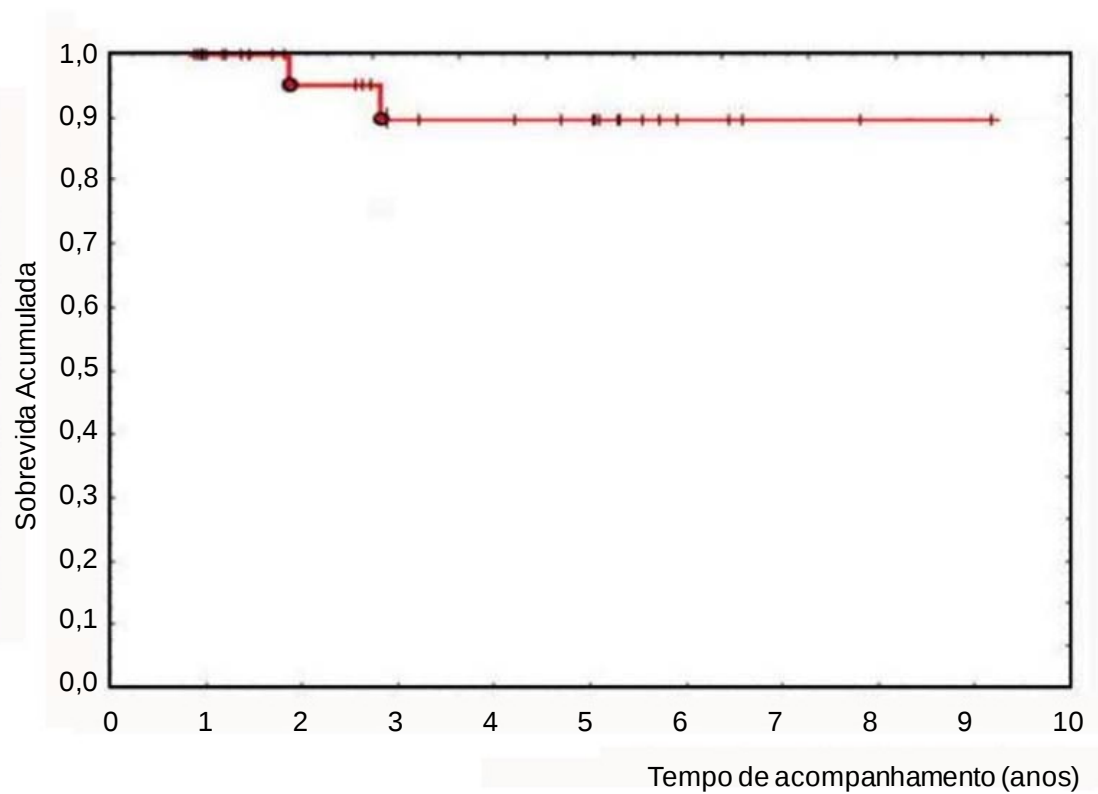


Figura 13. Curva de sobrevida. Os círculos correspondem aos pacientes que evoluíram a óbito, e os traços correspondem aos pacientes censurados.

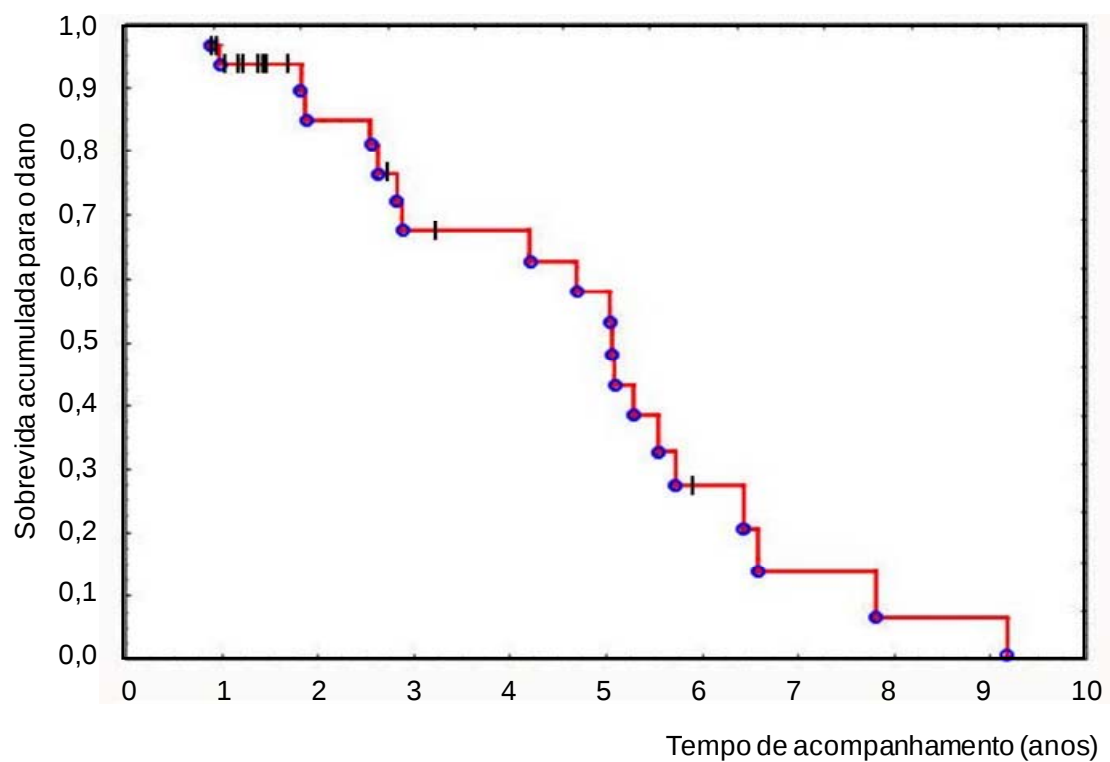


Figura 14. Sobrevida até a pontuação do dano (Ped-SDI) para pacientes com tempo de acompanhamento maior ou igual a um ano. Os círculos correspondem aos pacientes que evoluíram com dano, e os traços correspondem aos pacientes censurados.

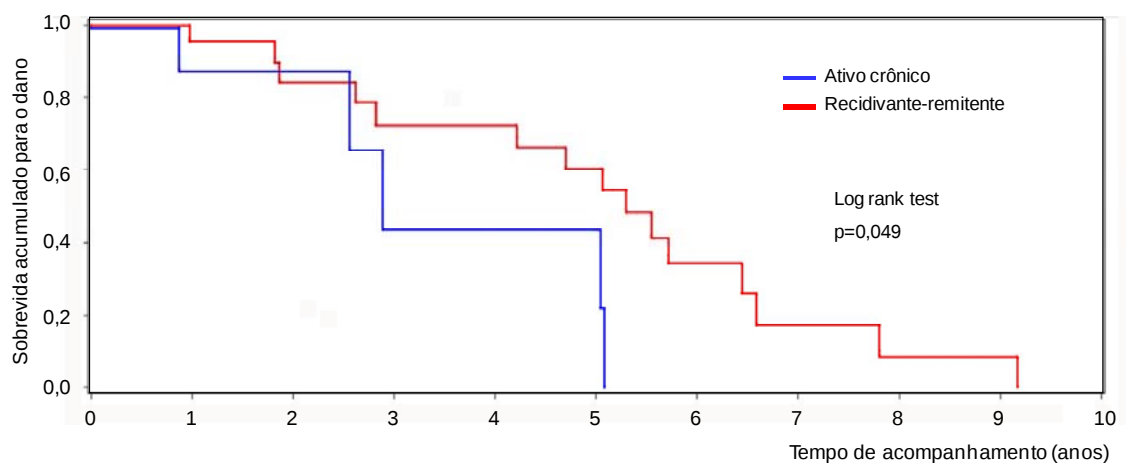


Figura 15. Sobrevida até a pontuação do dano (Ped-SDI), estratificada segundo o padrão de atividade da doença, de acordo com o *Modified SLEDAI-2K*.

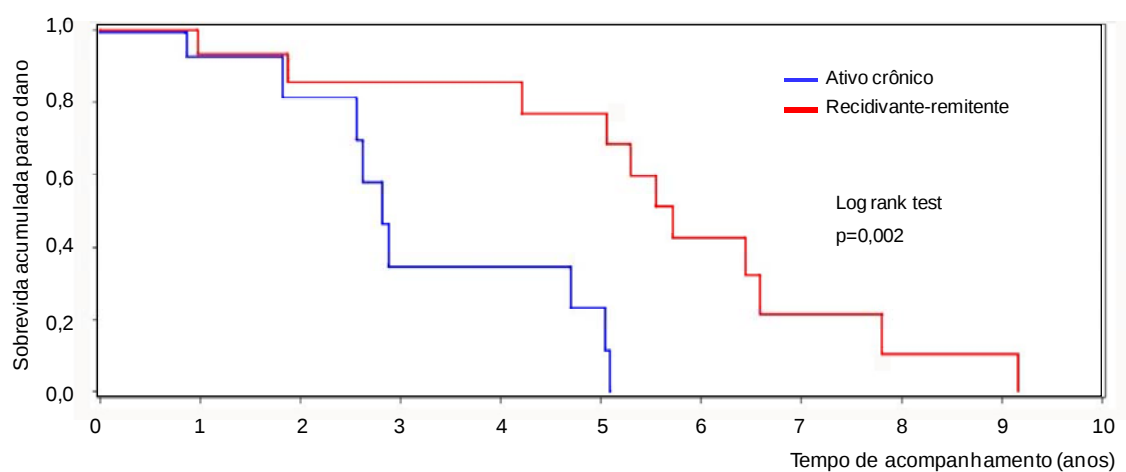


Figura 16. Sobrevida até a pontuação do dano (Ped-SDI), estratificada segundo o padrão de atividade da doença, de acordo com o ECLAM.

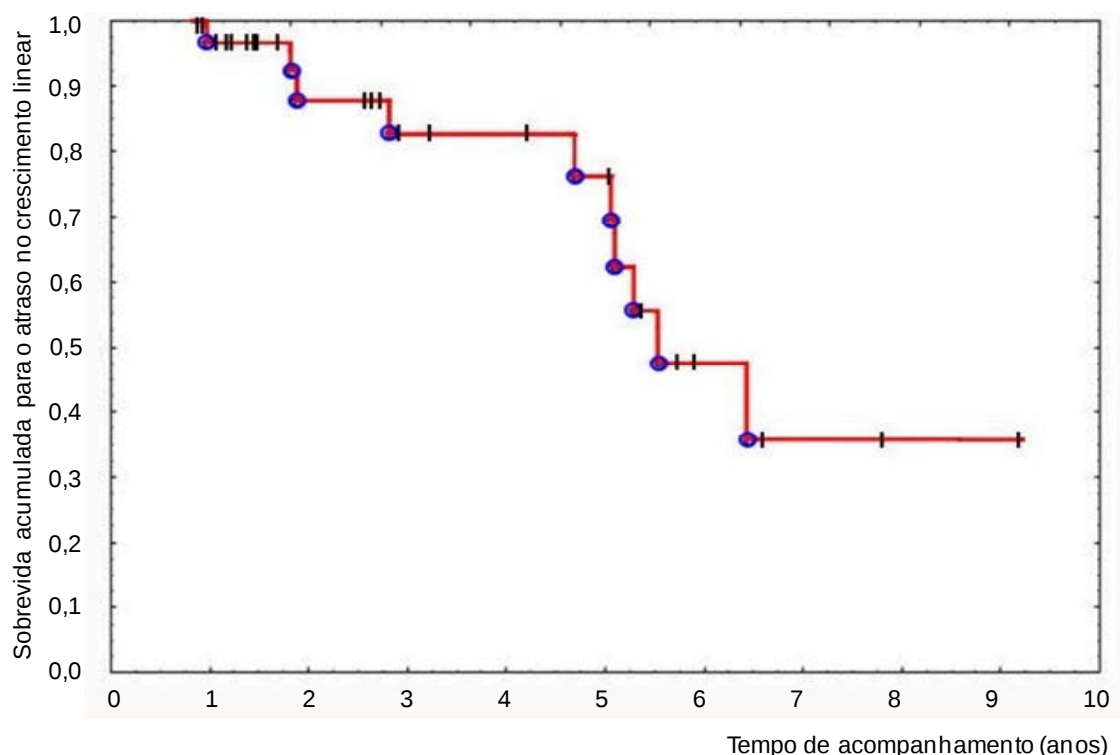


Figura 17. Sobrevida até a repercussão no crescimento linear para pacientes com tempo de acompanhamento maior ou igual a um ano. Os círculos correspondem aos pacientes que evoluíram com atraso no crescimento linear, e os traços correspondem aos pacientes censurados.

4.7.2 Modelo proporcional de Cox

As **Tabelas 12 e 13** mostram as variáveis ajustadas pelo modelo proporcional de Cox para o dano cumulativo e para o atraso no crescimento linear, respectivamente. Não foi possível ajustar um modelo adequado para o óbito. A duração da doença e a presença de plaquetopenia e alopecia à apresentação foram fatores preditivos para o dano cumulativo. As variáveis associadas com o atraso no crescimento foram a duração da doença e a presença de insuficiência renal ao início da doença. Para ambos os desfechos,

a duração da doença foi fator protetor, significando que quanto maior a duração da doença, maior o risco de dano ou atraso no crescimento linear.

Tabela 12. Modelo final de Cox ajustado para o dano cumulativo.

<i>Variável</i>	<i>Coeficiente de regressão</i>	<i>p</i>	<i>Hazard Ratio</i>	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>
Duração da doença	-2,22	< 0,0001	0,11	0,04 – 0,32
Presença de plaquetopenia	1,89	0,0481	6,62	1,02 – 43,11
Presença de alopecia	2,91	0,0039	18,41	2,55 – 133,06

Tabela 13. Modelo final de Cox ajustado para o atraso no crescimento linear.

<i>Variável</i>	<i>Coeficient e de regressão</i>	<i>p</i>	<i>Hazard Ratio</i>	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>
Duração da doença	-1,18	0,0066	0,31	0,13 – 0,72
Presença de insuficiência renal	2,60	0,0065	13,53	2,07 – 88,42

5. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou os desfechos do LESJ e suas relações entre si por meio da pontuação da atividade e do dano, durante toda a evolução. Com isso, foi possível demonstrar que o padrão de atividade interfere no tempo para a ocorrência de dano. Em pacientes com padrão ativo crônico o dano ocorre mais rapidamente, em cerca de três anos, quando comparados àqueles com padrão recidivante-remitente, em cerca de cinco anos. Esse resultado independe do instrumento de atividade utilizado na classificação dos padrões, o que demonstra a consistência desse achado.

Neste estudo foi feita a pontuação retrospectiva da atividade e do dano, abordagem que demonstrou confiabilidade em estudos prévios (FitzGerald & Grossman, 1999; Bernatsky *et al.*, 2005), e o uso dos valores das médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e do ECLAM (Ibañez *et al.*, 2003), como “medida-compacta” da atividade da doença. A escolha dos instrumentos considerou que ambos permitem a pontuação retrospectiva, ao contrário do BILAG, e usam escalas numéricas, ao contrário do SLAM, que utiliza escala do tipo Likert.

A relação linear entre os valores das médias ajustadas do *Modified* SLEDAI-2K e do ECLAM foi confirmada pela similaridade entre os valores encontrados nas correlações de Pearson e de Spearman, ambas indicando correlação alta entre esses instrumentos. Meiorin *et al.* (2008) encontraram correlação moderada entre o SLEDAI e o ECLAM, com coeficiente de correlação de Spearman igual a 0,61, indicando que o uso dos valores da média ajustada desses instrumentos possa ter desempenho superior, comparado com suas pontuações “brutas”.

O *Modified SLEDAI-2K* foi utilizado no primeiro estudo que classificou os padrões de atividade da doença em ativo crônico, recidivante-remitente e quiescente prolongado em pacientes com LES (Barr *et al.*, 1999). Em adultos, encontrou-se padrão ativo crônico em 40%, recidivante-remitente em 35% e quiescente prolongado em 25%, utilizando o *Modified SLEDAI-2K*. Utilizando o PGA, a distribuição dos padrões de atividade da doença foi 58%, 26% e 16%, respectivamente, e a concordância entre as classificações foi de 53%, com coeficiente de Kappa de 0,29, o que pode ser explicado pela natureza subjetiva deste último índice. No presente estudo, a concordância entre a classificação por ambos os instrumentos atingiu 73%, com coeficiente de Kappa de 0,50, indicando uma melhor concordância quando dois instrumentos objetivos de atividade são utilizados. Por outro lado, o PGA mostra-se uma medida confiável, sendo frequentemente utilizado como o padrão-ouro em estudos de validação de instrumentos de atividade (Barr *et al.*, 1999; Uribe *et al.*, 2004).

Em LESJ, o primeiro estudo a verificar a ocorrência desses padrões de atividade foi realizado por Otten *et al.* (2010), sendo o padrão ativo crônico o mais frequente (49%), porém foi utilizada a taxa de recaída (*flare*) para a classificação dos padrões. No presente estudo, o padrão recidivante-remitente foi o mais comum segundo a classificação pelo *Modified SLEDAI-2K* (67,5%), e o padrão ativo crônico foi mais comum pelo ECLAM (48,7%). Comparando-se com os achados de Otten *et al.*, a menor frequência de pacientes com padrão quiescente prolongado no presente estudo provavelmente também se deve à diferente metodologia, uma vez que apenas os pacientes com pontuação persistentemente igual a zero nos instrumentos de atividade foi admitida como pertencente a este padrão, enquanto Otten *et al.* permitiram que houvesse uma

taxa de até 0,25 recaídas por ano de seguimento no padrão quiescente prolongado. Em resumo, comparando-se com os achados de Otten *et al.*, observa-se distribuição diferente quanto ao padrão de atividade da doença, o que pode indicar que a história natural do LESJ difere em populações europeias e brasileiras. Muitos fatores podem contribuir com esse achado, desde aspectos genéticos e ambientais, tais como exposição solar, até características do acesso e do cuidado em saúde, e educação da população.

Na presente casuística houve predomínio do sexo feminino, com mediana da idade ao diagnóstico de 11,2 anos, do tempo de acompanhamento de 2,7 anos e da duração da doença de 3,6 anos. As principais alterações clínicas à apresentação da doença foram os sintomas constitucionais, e as manifestações mucocutâneas, articulares e hematológicas, compatíveis com o observado em outras séries pediátricas, incluindo séries nacionais (Mina & Brunner, 2010; Tucker *et al.*, 2008; Watson *et al.*, 2012). A frequência de positividade dos auto-anticorpos e do uso de corticoterapia, antimaláricos e imunossupressores também se assemelharam ao observado em outras séries (Mina & Brunner, 2010; Watson *et al.*, 2012).

Observou-se dano cumulativo em 62% dos pacientes, sendo que metade desses tinha atraso no crescimento linear (31,3%). Dano neurológico foi observado em 25%, oftalmológico e musculoesquelético em 12,5%, e renal, em 9,4%. Em estudos pediátricos, a proporção de dano observada na literatura varia entre 28% a 64,5% (Gutiérrez-Suarez *et al.*, 2006; Tucker *et al.*, 2008; Watson *et al.*, 2012). De modo geral, os órgãos e sistemas mais frequentemente acometidos pelo dano em LESJ são ocular, musculoesquelético, neuropsiquiátrico e renal, conforme também observado no

estudo atual (Brunner *et al.*, 2002; Ravelli *et al.*, 2003; Gutiérrez-Suarez *et al.*, 2006). O atraso no crescimento linear e no desenvolvimento puberal, que foram incluídos na versão pediátrica do SDI, foram observados previamente entre 15% e 38% e entre 11% e 15%, respectivamente (Bandeira *et al.*, 2006; Gutiérrez-Suarez *et al.*, 2006; Salah *et al.*, 2011).

A relação entre a atividade da doença e o dano cumulativo em LESJ já foi demonstrada, por diferentes métodos, em estudos prévios (Brunner *et al.*, 2002, Brunner *et al.*, 2003; Bandeira *et al.*, 2006). Da mesma forma, o presente estudo mostra que, além de apresentarem alta correlação entre si, ambos os instrumentos de atividade apresentaram correlação significativa também com o dano cumulativo. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Brunner *et al.*, 2003, sendo o SLEDAI e o ECLAM, também importantes preditores de dano.

A análise de sobrevida mostrou que o tempo médio para o dano cumulativo nesta casuística foi aproximadamente cinco anos. Porém, se o paciente tiver doença com padrão ativo crônico, o dano ocorre mais rapidamente, em cerca de três anos. Similarmente, Bandeira *et al.*, 2006 encontraram que pacientes que desenvolveram dano tiveram significativamente maior frequência de recaídas graves nos primeiros três anos de doença. Relações semelhantes entre atividade da doença e dano também foram encontrados no lúpus do adulto (Ibañez *et al.*, 2005; Becker-Merok & Nossent, 2006), porém os estudos sugerem que pacientes pediátricos acumulam dano mais rapidamente que os adultos (Brunner *et al.*, 2002), e que o tratamento imunossupressor, com o objetivo de controlar rapidamente a atividade, possa

minimizar a ocorrência de dano em LESJ (Brunner *et al.*, 2002; Bandeira *et al.*, 2006).

Becker-Merok & Nossent (2006), também utilizaram a média ajustada do SLEDAI e análise de sobrevida tendo como eventos dano e óbito em pacientes com LES, e observaram que o dano cumulativo ocorre de modo linear ao longo da primeira década de evolução, e pacientes com média ajustada do SLEDAI>3 apresentaram cerca de duas vezes mais chance de evoluir com dano e óbito. Já o presente estudo mostrou que o acúmulo de dano ocorre mais rapidamente em LESJ, e não demonstrou associação entre a pontuação dos instrumentos de atividade, seja à apresentação ou ao longo do curso da doença, com o dano. Porém, por outro lado, um valor muito próximo daquele utilizado por Becker-Merok & Nossent para a média ajustada do SLEDAI-2K foi encontrado pela análise da curva ROC, com ponto de corte equivalente a 3,6.

A duração da doença, e a presença de plaquetopenia e alopecia ao início da doença foram fatores preditivos para o dano segundo o modelo proporcional de Cox. Brunner *et al.* (2002), também encontraram que a plaquetopenia aguda, a corticoterapia e a presença de anticorpos antifosfolípidos têm associação com o dano. Interessantemente, e dada sua alta especificidade (95,7%), a alopecia foi novamente incluída nos critérios recém propostos para classificação do LES (Petri *et al.*, 2012), após ter sido excluída dos critérios de 1982 (Tan *et al.*, 1982). Outros estudos já demonstraram associação entre a duração da doença e o dano (Ravelli *et al.*, 2003; Lilleby *et al.*, 2005). Por outro lado, fatores de risco para o dano previamente identificados, tais como manifestações neurológicas e renais, perfil imunológico ou tratamento utilizado, não foram associados ao dano no

presente estudo. A insuficiência renal ao início e a duração da doença foram preditores de atraso no crescimento linear.

Dentre as limitações deste estudo, destaca-se o número limitado de pacientes, provenientes de um único centro. Por outro lado, houve a inclusão da quase totalidade de pacientes com diagnóstico de LESJ desse centro, o que pode ter minimizado o viés de seleção, garantindo a representatividade de doença com gravidade variável nessa casuística. O cálculo retrospectivo dos índices pode ter resultado em subestimativa da atividade e do dano, seja por perda de dados clínicos ou laboratoriais, pela análise retrospectiva dos prontuários médicos. Por outro lado, as manifestações incluídas dentre os descritores de atividade e dano são facilmente reconhecidas pelo paciente e sua família, como as manifestações constitucionais e neurológicas, ou são identificadas ao exame físico, como o acometimento mucocutâneo e articular.

Em conclusão, este é o primeiro estudo a demonstrar que existe relação entre o padrão de atividade da doença e o tempo até a ocorrência de dano. Embora a classificação do padrão de atividade da doença possa variar dependendo do instrumento de atividade utilizado, aqueles que apresentam padrão ativo crônico desenvolvem dano mais rapidamente.

6. CONCLUSÃO

- A taxa de sobrevida em 5 anos foi 90%.
- A distribuição dos padrões de atividade varia de acordo com o instrumento de atividade utilizado na classificação, havendo concordância moderada entre as classificações pelo *Modified* SLEDAI-2K e ECLAM.
- O padrão recidivante-remitente foi o mais comum pelo *Modified* SLEDAI-2K, em 67,5%, enquanto o padrão ativo crônico foi o mais comum pelo ECLAM, em 48,7%. O padrão quiescente prolongado foi infrequente.
- Existe correlação alta entre os instrumentos de atividade entre si, e correlação moderada entre esses e o índice de dano.
- Dois terços dos pacientes evoluíram com dano cumulativo. O atraso no crescimento linear foi o dano mais comum, observado em 31,3%.
- O tempo médio para o dano foi $4,8 \pm 0,5$ anos.
- Pacientes com padrão ativo crônico evoluem com dano mais rapidamente que aqueles com padrão recidivante-remitente.
- A duração da doença, e a presença de plaquetopenia e alopecia ao início da doença foram associados ao dano, e a duração da doença e a presença de insuficiência renal ao início foram associados ao atraso no crescimento.

REFERÊNCIAS*

Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 405-9.

Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 281-4.

Bakr A. Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1081-6.

Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, Gasparini C, Breda L, Pistorio A, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 515-20.

Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 12: 2682-88.

Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol* 2006; 33:1570-7.

* Estilo Vancouver

Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. Clin Exp Rheumatol 1992; 10: 549-54.

Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 443-67.

Bernatsky S, Clarke A, Abrahamowicz M, Neville C, Karp I, Pineau CA. A comparison of prospective and retrospective evaluations of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2005; 32: 820-3.

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

Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin E. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. Autoimmunity Rev 2010; 9: A277-87.

Boros CA, Bradley TJ, Cheung MM, Bargman JM, Russell JL, McCrindle BW, et al. Early determinants of atherosclerosis in paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 575-81.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico: Campanha para atualização do esquema vacinal. 1ª Edição, Brasília, DF, 2012. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_multi_01_08_2012_final.pdf. Acesso em 03 abr 2013.

Brunner H, Feldman B, Bombardier C, Silverman E. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1354-60.

Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 2: 436-44.

Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C, Feldman BM. European consensus lupus activity measurement is sensitive to change in disease activity in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 335-41.

Brunner H, Ruperto N. Outcome measures for childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE). *Pediatr Rheumatol Online J* 2004; 2: 227-76.

Brunner HI, Sherrard TM, Klein-Gitelman MS. Cost of treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 184-8.

Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 556-62.

Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JC, Miraglia J, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza A vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1121-7.

Carvalho SM, Silva JHA, Sato JO, Domingues MAC, Magalhães CS. Síndrome de ativação macrofágica em paciente com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2008; 48: 249-52.

Castillo RD, De La Pena W, Marzan KA. Diagnosis and management of infectious complications of childhood rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 322. doi: 10.1007/s11926-013-0322-6.

Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis 1971; 21: 643-8.

Costallat LT, Coimbra AMV Systemic lupus erythematosus; clinical and laboratory aspects to age at disease onset. Clin Exp Rheumatol 1994, 12: 603-7.

Costallat LTL, Appenzeller S, Marini R. Evolução e fatores prognósticos do lúpus eritematoso sistêmico em relação à idade de início. Rev Bras Reumatol 2002, 91: 91- 8.

Dancey C, Reidy J. Análise de correlação: o r de Pearson. In Dancey C, Reidy J. Estatística Sem Matemática para Psicologia: Usando SPSS para Windows. 3ª Ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. P. 185-6.

Descloux E, Durieu I, Cochat P, Vital-Durand D, Ninet J, Fabien N, Cimaz R. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2009, 48: 779-784.

Di Francesco MW, Gitelman DR, Klein-Gitelman MS, Sagcal-Gironella ACP, Zelko F, Beebe D, et al. Functional neuronal network activity differs with cognitive dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 2013; 15:R40. [Epub ahead of print]. doi:10.1186/ar4197.

Dung NT, Loan HT, Nielsen S, Zak M, Petersen FK. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012 19; 10: 38. doi: 10.1186/1546-0096-10-38.

Facó MM, Nukumizu LA, Moraes AJP, Barros PCB, Troster EJ, Silva CAA. Avaliação dos óbitos e necropsias em pacientes internados em um serviço de Reumatologia Pediátrica por um período de 10 anos. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 55-63.

Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, Bastos WA, Oliveira SK, Azevedo EC, di Napoli D. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 83-7.

Fialho SC, Bonfá E, Vitule LF, D'Amico E, Caparbo V, Gualandro S, et al. Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 239-44.

FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus* 1999; 8: 638-44.

Fries JF, Bird HA. The assessment of disability: from first to future principles. *Br J Rheumatol* 1983; 22(Suppl):48-58.

Gedalia A, Molina JF, Molina J, Uribe O, Malagon C, Espinoza LR. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study of African Americans and Latin Americans. *J Natl Med Assoc*. 1999; 91: 497–501.

Giannini EH. Design, measurement, and analysis of clinical investigations. In Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 142-71.

Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 211-21.

Gladman D, Goldsmith C, Urowitz M. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: international validation. *J Rheumatol* 1994; 21: 1468-71.

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-9.

Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-91.

Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 685-708.

Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011; 9: 7. doi: 10.1186/1546-0096-9-7.

Gutiérrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargaz R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2989-96.

Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-8.

Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:797-808.

Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, Worley SE, Tang AS, Roettcher PA, et al. Mortality outcomes in Pediatric Rheumatology in the US. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 599-608.

Hay EM, Bacon PA, Gordon PA, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 76: 447-58.

Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut, et al. EULAR recommendations for vaccination in pediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1704-12.

Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, Katz P, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1152-9.

Hilário MOE, Len A, Sato E, Terreri MT, Sacchetti S, Okuda E, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil: Resultado do estudo multicêntrico nacional. *Rev Bras Reumatol* 2002; 42: 85-90.

Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008; 152: 550-6.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.

Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. Summarizing disease features over time: I. Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1977-82.

Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. Adjusted mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K is a predictor of outcome in SLE. *J Rheumatol* 2005; 32: 824-7.

Isenberg DA. BILAG, SLEDAI, SIS, ECLAM, WAM, SLAM...Thank you MAM. *Lupus* 2007; 16: 849-51.

Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 308-15.

Landgraf JM, Abetz L, Ware JEJ. The CHQ user's manual, 1st Ed. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1996.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.

Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 Suppl 4:S4. doi: 10.1186/ar3919.

Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 718-29.

Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 345-64.

Levy DM, Peschken CA, Tucker LB, Chédeville G, Huber A, Pope JE, et al. Influence of ethnicity on Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care & Research* 2013; 65: 152-60.

Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1107-18.

Lilleby V, Flatø B, Førre O. Disease duration, hypertension and medication requirements are associated with organ damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 261-9.

Lim LS, Lefebvre A, Benseler S, Silverman ED. Longterm outcomes and damage accrual in patients with childhood systemic lupus erythematosus with psychosis and severe cognitive dysfunction. *J Rheumatol* 2013; 40:513-9.

Lim SS, Drenkard C, McCune J et al. Population-based lupus registries: advancing our epidemiology understanding. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1462-6.

Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, et al. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S25-9.

Marini R, Costallat LTL. Lupus eritematoso sistêmico juvenil: manifestações clínicas, laboratoriais e evolutivas em 59 pacientes. *Rev Bras Reumatol* 1999, 39: 252- 8.

McCluske RT. Lupus nephritis. In: Sommer SC, East Norwalk CT, Appleton-Century-Crofts editors. *Kidney Pathology Decennial 1966–1975*, 1975. p. 435–50.

Medeiros PB, Febrônio MV, Bonfá E, Borba EF, Takiuti AD, Silva CA. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 38-43.

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; 59: 1112-19.

Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222–33.

Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus – are there differences in presentation, genetics, response to therapy, damage accrual compared to adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 53-80.

Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, Eberhard BA, Punaro M, Ilowite N, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 375-83.

Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, Eberhard BA, Higgins G, Singer NG et al. Validation of the systemic lupus erythematosus responder index for use in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan 23. [Epub ahead of print].

Mondal R, Nandi M, Ganguli S, Ghosh A, Hazra A. Childhood lupus: experience from Eastern India. *Indian J Pediatr*. 2010; 77: 889-91.

Moorthy LN, Robbins L, Harrison MJ, Peterson MG, Cox N, Onel KB, et al. Quality of life in paediatric lupus. *Lupus* 2004; 13: 234-40.

Moorthy LN, Peterson M, Onel KB, Harrison MJ, Lehman TJ. Quality of life in children with systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 447-52.

Moorthy LN, Harrison MJ, Peterson M, Onel KB, Lehman TJ. Relationship of quality of life and physical function measures with disease activity in children with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 280-7.

Moorthy LN, Peterson MG, Baratelli M, Harrison MJ, Onel KB, Chalom EC, et al. Multicenter validation of a new quality of life measure in pediatric lupus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1165-73.

Moorthy LN, Saad-Magalhães C, Sato JO, Len CA, Vasco MB, Appenzeller S, et al. Validation of the Portuguese Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters (SMILEY) in Brazil. *Lupus* 2013; 22:190-7.

Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 445-50.

Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-31.

Petri M, Madger L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13: 829-37.

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.

Ramirez-Gomes LA, Uribe OU, Uribe OO, Romero Grisales H, Cardiel MH, Wojdyla D, Pons-Estel B and the Grupo Latinoamericano del Lupus (GLADEL) Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008, 17: 596-604.

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; 49: 501-7.

Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 568-73.

Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, Andersson-Gare B, Feldman BM, et al. Preliminary core sets of measure for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2003; 42: 1452-9.

Ruperto N, Buratti S, Duarte-Salazar C, Pistorio A, Reiff A, Bernstein B, et al. Health-related quality of life in juvenile-onset systemic lupus erythematosus and its relationship to disease activity and damage. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 458-64.

Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R, Espada G, Ozen S, Porras O, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2854-64.

Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-28.

Salah S, Lotfy HM, Mokbel AN, Kaddah AM, Fahmy N. Damage index in childhood-onset systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011; 9:36. doi: 10.1186/1546-0096-9-36.

Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1496-507.

Silva CAA, Brunner HI. Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 593-9.

Silva CA, Hilario MO, Febronio MV, Oliveira SK, Almeida RG, Fonseca AR, et al. Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: a Brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol*. 2008; 35: 1414-8.

Silva CAA, Terreri MTRA, Barbosa CMPL, Hilario MOE, Pileggi GCS, Ferriani VLP, et al. Consenso de imunização para crianças e adolescentes com doenças reumatológicas. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49:562-89.

Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1787-93.

Silverman E, Eddy A. Systemic Lupus Erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 315-43.

Smith EMD, Foster HE, Beresford MW. Adding to complexity: co-morbidity in paediatric rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 22-33.

Soares PM, Borba EF, Bonfa E, Hallak J, Corrêa AL, Silva CA. Gonad evaluation in male systemic erythematosus lupus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2352-61.

Sozeri B, Deveci M, Dincel N, Mir S. The early cardiovascular changes in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 471-6.

Stoll T, Stucki G, Malil J. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 756-60.

Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, et al. Development and assessment of a computerised index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* 1988; 69: 927-37.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.

Touma Z. Derivation of an appropriate outcome measure in Lupus. Toronto. [PhD thesis] - Institute of Medical Science; 2012. [Acesso em 15/03/12] Disponível em:

https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/32832/5/Touma_Zahi_201206_PhD_thesis.pdf

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; 34: 866-72.

Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17: 314-22.

Uribe AG, Vilá LM, McGwin G Jr, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 1934-40.

Uziel Y, Gorodnitski N, Mukamel M, Padeh S, Brik R, Barash J, et al. Outcome of a national Israeli cohort of pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 142-6.

Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 714-25.

Vilar MJ, Sato EI. Estimating incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002; 115: 528-32.

Vilar MJ, Bezerra EL, Sato EI. Skin is the most frequently damaged system in recent-onset systemic lupus erythematosus in a tropical region. *Clin Rheumatol* 2005; 24:377-80.

Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992a; 10: 527-39.

Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992b; 10: 541-7.

Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1168–78.

Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, et al. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2356-65.

Williams TS, Aranow C, Rosso GS, Barsdorf A, Imundo LF, Eichenfield AH, et al. Neurocognitive impairment in childhood-onset systemic lupus erythematosus: measurement issues in diagnosis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 2011; 63: 1178-87.

Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Lupus Erythematosus Systemic. In: Woo P, Laxer RM, Sherry DD. *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice*. 1st ed. London: Springer; 2007. p. 47-65.

Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Prabu A, Sokoll K, Teh LS, et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: a reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3300-5.

Yelin E, Tonner C, Trupin L, Panopalis P, Yazdany J, Julian L, et al. Work loss and work entry among persons with systemic lupus erythematosus: comparisons with a national matched sample. *Arthritis Rheum* 2009; 61:247-58.

Zelko F, Beebe D, Baker A, Nelson SM, Ali A, Cedeno A, et al. Academic outcomes in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 2012; 64: 1167-4.

ANEXOS

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**PESQUISA: Avaliação clinimétrica do desfecho em uma série de casos de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ)**

Pesquisadora: Dra Juliana de Oliveira Sato

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Caros Pais:

Você (s) está (ão) sendo convidado (s) a participar de uma pesquisa intitulada: Avaliação clinimétrica do desfecho em uma série de casos de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ), pois seu (sua) filho(a) tem o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil, que é o lúpus que acomete a criança e o adolescente.

O objetivo do estudo é avaliar como esta doença afeta as crianças e adolescentes, em curto e longo prazo, por meio do preenchimento de questionários por vocês e por nós médicos e pesquisadores, assim como a revisão do prontuário médico (ficha de atendimento do paciente). As consultas serão avaliadas desde a primeira até a última consulta registrada no prontuário.

A sua participação neste estudo não é obrigatória. Sua recusa não trará nenhum tipo de prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar o seu consentimento.

A sua participação consistirá no preenchimento dos questionários, em casa ou durante as consultas, e nós investigadores do estudo lhes asseguramos que os dados serão mantidos confidenciais, ou seja, serão identificados por meio de código de letras e números, dessa forma o nome de seu (sua) filho (a) não será divulgado. Não há nenhum risco em sua participação, não haverá nenhum tipo de coleta de sangue ou exames de laboratório, o tratamento e as consultas ou procedimentos serão aqueles de rotina indicados para o caso de seu (sua) filho (a) e nenhum tratamento ou

medicamento novo será estudado. Se concordar em participar do estudo, será solicitado que você (s) preencha dois questionários sobre a qualidade de vida de seu filho e as suas impressões sobre a doença, o tratamento e a evolução do seu filho desde o início até o momento atual. Os benefícios serão colaborar para o conhecimento sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil, uma doença que pode evoluir com sequelas, e que requer tratamento e acompanhamento prolongados.

Essas informações serão coletadas pela pesquisadora, Dra Juliana de Oliveira Sato, e serão mantidas confidenciais, como todas as informações contidas no prontuário médico, aos cuidados da equipe médica da Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas.

Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você (s) autorizaria (m) também a coleta de dados das consultas anteriores do seu (sua) filho (a) no prontuário médico. O termo de consentimento livre e esclarecido será assinado em duas cópias, uma ficará com você (s) e a outra será guardada com a pesquisadora.

Você (s) é (são) livre (s) para participar ou não, e ainda desistir ou em qualquer momento poderá (ão) perguntar sobre a pesquisa, esclarecer dúvidas, ou informar ao pesquisador sobre a sua desistência. A (s) pessoa (s) a ser (em) constatada (as) é (são):

Dr^a Juliana de Oliveira Sato

Endereço: Rua Amando de Barros, nº 95 casa 2 – Centro – Botucatu – SP

CEP: 18600-050 – Fone: (11) 95393353.

e-mail: juliana.o.sato@gmail.com

Prof^a Dr^a Claudia Saad Magalhães

Endereço: Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP Anexo D (Azul).

CEP: 18618-970. Fone: (14) 3811-6274.

e-mail: claudi@fmb.unesp.br

FOLHA DE ASSINATURAS – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declar(o) (amos) que fomos esclarecidos sobre a pesquisa e entend (i)(emos) os objetivos, riscos e benefícios da participação de meu (minha) filho (a) e concordo (amos) em participar, de livre e espontânea vontade.

Botucatu, _____ de _____ de 20 ____.

_____/_____/_____
Pais ou Representantes Legais - Data

_____/_____/_____
Pais ou Representantes Legais - Data

_____/_____/_____
Paciente (para maiores de 10 anos) - Data

_____/_____/_____
Investigador – Data



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 07 de dezembro de 2.009

OF. 460/2009-CEP

Ilustríssima Senhora
Profª Drª Cláudia Saad Magalhães
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª Cláudia,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 3397-2009) "**Avaliação clinimétrica de desfecho do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil**", a ser conduzido por Juliana de Oliveira Sato, orientada pela Profª. Drª Claudia Saad Magalhães recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07 de dezembro de 2.009.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

ANEXO 3 - Protocolo de dados demográficos, clínicos e laboratoriais

INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS	
1. Nome: _____	
2. RG _____	3. Data: _____
4. Sexo: _____	5. Data de nascimento: _____
6. Escolaridade: _____	7. Etnia: _____
8. Procedência: _____	
9. Data da primeira consulta: ____/____/____	
10. Data da última consulta: ____/____/____	
11. Data do início dos sintomas: ____/____/____	
12. Data do diagnóstico: ____/____/____	
13. Intervalo entre o início dos sintomas e o início do tratamento: _____	
14. Critérios diagnósticos (ACR, 1997)	
☐ Eritema malar	
☐ Úlceras de mucosa	
☐ Fotossensibilidade	
☐ Rash discóide	
☐ Artrite não erosiva	
☐ Serosite: ☐ Pleurite ☐ Pericardite	
☐ Alteração renal: ☐ Proteinúria persistente (> 0,5g/dia ou 3+) ☐ Cilindrúria	
☐ Alteração hematológica: ☐ Anemia hemolítica ☐ Leucopenia ☐ Linfopenia ☐ Plaquetopenia	
☐ Alteração neurológica: ☐ Convulsão ☐ Psicose	
☐ Alteração imunológica: negativo ou positivo (título) ☐ Anti-DNA: _____ ☐ Anti-Sm _____ ☐ Anti-RNP _____ ☐ Anti-La _____	☐ Anticardiolipina IgM _____ ☐ Anticardiolipina IgG _____ ☐ Anticoagulante lúpico _____ ☐ Anti-Ro _____
☐ ANA _____	

15. Peso: _____ percentil _____ Altura: _____ percentil _____

16. Estadiamento Puberal de Tanner

Meninas – P1 2 3 4 5 M 1 2 3 4 5 Menarca _____ anos

Meninos – P1 2 3 4 5 G 1 2 3 4 5

17. Doenças associadas

18. Antecedentes familiares de doenças reumáticas?

19. Óbito ☐ N ☐ S Data ____/____/____

20. Causa?

21. Corticoterapia	Tempo de tratamento (meses)	Dose Alta	Dose Média	Dose Baixa	Dose cumulativa
☐ Corticosteróide oral					

22. Pulso com metilprednisolona	Mês/Ano	Dose	Dose cumulativa
#			
#			
#			
#			
#			
#			
#			

23. Tratamento utilizado	17. Dose cumulativa
☐ Ciclofosfamida Indicação: _____	
☐ Azatioprina Indicação: _____	
☐ Micofenolato	

☐ Ciclosporina	
☐ Metotrexate	
☐ Hidroxicloroquina	
☐ Rituximab Indicação: _____	
☐ Gamaglobulina	
☐ Talidomida	

24. Outros:	
☐ Anticoagulantes Indicação: _____	
☐ AAS Indicação: _____	
☐ Antihipertensivos Qual? _____	
☐ AINH Qual? _____	
☐ Protetor gástrico Qual? _____	
☐ Bisfosfonados Qual? _____	
☐ Cálcio ☐ Vitamina D	
☐ Outro? _____	

SLEDAI à apresentação: _____	
Nefrite ☐ N ☐ S Classe: _____	Insuficiência Renal ☐ N ☐ S
Diálise ☐ N ☐ S	Transplante ☐ N ☐ S

ANEXO 4 – Manifestações clínicas de apresentação

Acometimento	Se sim, X
Artrite	
Artralgia	
Mucocutâneo	
Rash malar	
Outro rash	
Úlceras orais	
Alopecia	
Fotossensibilidade	
Úlceras nasais	
Úlceras digitais	
Livedo reticularis	
Classificação da Glomerulonefrite (OMS)	
Classe II	
Classe III	
Classe IV	
Classe V	
Classe VI	
Síndrome nefrótica	
Hipertensão arterial	
Insuficiência renal	
SNC	
Cefaléia lúpica	
Psicose	
Doença cerebrovascular	
Disfunção cognitiva	
Cardíaco	
Pericardite	
Miocardite	
Endocardite	

Acometimento	Se sim, X
Pulmonar	
Pleurite	
Pneumonite	
Miosite	
Linfadenopatia difusa	
Outros	
Fenômeno de Raynaud	
Púrpura trombocitopênia trombótica	
Sintomas constitucionais	
Fadiga	
Febre	
Perda de peso	
Anorexia	
Cefaléia	
Hematológico	
Trombocitopenia	
Linfopenia	
Anemia hemolítica Coombs positivo	
Síndrome antifosfolípide	
Acometimento	Se positivo, título
Autoanticorpos	
ANA	
Anti-DNA	
Anti-Sm	
Anti-RNP	
Anti-Ro	
Anti-La	
Antifosfolípide	
Anticardiolipina IgM	
Anticardiolipina IgG	
Anticoagulante lúpico	
Fator reumatóide	

ANEXO 5 - Protocolo de dados retrospectivos (visitas de retornos)

1. Nome:	2. Retorno #
3. RG	4. Data:

Peso	Percentil
Altura	Percentil
IMC	Percentil
PA sistólica	Percentil
PA diastólica	Percentil

Medicações:	Dose
Instrumentos	Pontuação
<i>Modified</i> SLEDAI-2K	
ECLAM	
SLICC/ACR	

ANEXO 6 - Modified-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K (ModifiedSLEDAI-2K)

Check box: If descriptor is present at time of visit or past 10 days

<i>Weight</i>	<i>Descriptor</i>	<i>Definition</i>
8	☐ Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	☐ Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	☐ Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	☐ Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	☐ Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	☐ Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	☐ CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	☐ Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	☐ Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	☐ Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	☐ Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	☐ Hematuria	> 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	☐ Proteinuria	> 0.5 gram/24 hours.
4	☐ Pyuria	> 5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	☐ Rash	Inflammatory type rash.
2	☐ Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	☐ Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	☐ Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	☐ Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
1	☐ Fever	> 38°C. Exclude infectious cause.
1	☐ Thrombocytopenia	< 100,000 platelets / x109/L, exclude drug causes.
1	☐ Leukopenia	< 3,000 white blood cells / x109/L, exclude drug causes.
TOTAL SCORE (0 – 101)		

ANEXO 7 - European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)

MANIFESTATION	DEFINITION OF MANIFESTATION	SCORE
Generalized Fever	Any of the following: · Documented basal morning temperature of 37.5° not due to an infective process	0.5 □
Fatigue Articular Arthritis	Any of the following: · A subjective feeling of extraordinary tiredness · Nonerosive arthritis involving at least 2 peripheral joints (wrist, metacarpophalangeal or proximal, interphalangeal joints)	1 □
Evolving Arthralgia	· New onset or worsening of specific localized pain without objective symptoms in at least two peripheral joints	
Active Mucocutaneous Malar rash	Any of the following: · Fixed erythema, flat or raised over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds	0.5 □
Generalized rash	· A maculopapular rash not induced by drugs, that may be located anywhere on the body, and that is not strictly dependent on sun exposure	
Discoid rash	· Erythematous, raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging	
Skin vasculitis	· Including digital ulcers, purpura, urticaria, bullous lesions	
Oral ulcers	· Oral or nasopharyngeal ulcers, usually painless, observed by a physician	
Evolving Mucocutaneous	If any of the above mucocutaneous manifestations (3a) are new or have worsened since the last observation, add 1 point	1 □
Myositis*	Confirmed by raised muscle enzymes and/or EMG examination and/or histology	2 □
Pericarditis	Documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion on ultrasound	1 □
Intestinal Intestinal vasculitis Sterile peritonitis	Any of the following: · Evidence of acute intestinal vasculitis · Evidence of abdominal effusion in the absence of infective processes	2 □
Pulmonary Pleurisy	Any of the following: · Clinical or radiological evidence of pleural effusion in the absence of infective processes	1 □
Pneumonitis	· Single or multiple lung opacities on chest x-ray thought to reflect active disease not due to an infective process	
Ingravescent dyspnea	· Due to an evolving interstitial involvement	
Evolving Neuropsychiatric* Headache/migraine	New appearance or worsening of any of the following: · Recently developed, persistent, or recurrent. Poorly responsive to the most commonly used drugs, but partially or totally responsive to corticosteroids	2 □
Seizures	· Grand mal or petit mal seizures, Jacksonian fits, temporal lobe seizures, or choreic syndrome, in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or	

Stroke	electrolyte imbalance · Cerebral infarction or hemorrhage, instrumentally confirmed	
Organic brain disease	· Impairment of memory, orientation, perception, and ability to calculate	
Psychosis	· Dissociative features in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance	
Renal * + Proteinuria Urinary casts Hematuria Raised serum creatinineOR reduced creatinine clearance	Any of the following: · At least 500 mg/day · Red cells, hemoglobin, granular, tubular, or mixed casts · Microscopic or macroscopic	0.5 ☐
Evolving Renal	· If any of the above renal manifestations are new or have worsened since the last observation, add 2 points	2 ☐
Hematologic Nonhemolytic anemia	Any of the following: · A Coombs-negative normocytic hypochromic or normochromic anemia without reticulocytosis	1 ☐
Hemolytic anemia*	· A Coombs-positive hemolytic anemia, with reticulocytosis and elevated LDH, in the absence of offending drugs	
Leukopenia(or lymphopenia)	· < 3,500/mm ³ WBC (or 1,500/mm ³ lymphocytes) in the absence of offending drugs	
Thrombocytopenia	· < 100,000/mm ³ in the absence of offending drugs	
Erythrocyte Sedimentation Rate Raised ESR	· > 25 mm/h by Westergren or comparable methods, not due to other concomitant pathological process	1 ☐
Hypocomplementemia C3 CH50	Reduced plasma level of any of the following: · By radial immunodiffusion or laser nephelometer · By standardized hemolytic methods	1 ☐
Evolving Hypocomplementemia	Significantly reduced level of any of the items mentioned above (plus C4) with respect to the last observation	1 ☐
1. Sum of the above checked boxes		
2. Among all domains, if only the MYOSITIS OR EVOLVING NEUROPSYCHIATRIC, OR RENAL DOMAIN OR the Hemolytic anemia manifestation are scored: Yes ☐ No ☐		
If yes add "2" to final score		
FINAL SCORE = 1. + 2. (range 0 -10) #		

* If this system (or manifestation) is the only one involved among items 1-10, add 2 more point to the score.

+ Excluding patients with end stage chronic renal disease.

If the final total score is not an integer number, round off to the lower integer for values ≤ 6 and to the higher integer for values > 6. If final total score is > 10, round off to 10.

Anexo 8 – The Pediatric SLICC/ACR Damage Index (Ped-SDI)

Item	Possible Score
Ocular (either eye, by clinical assessment) Any cataract ever Retinal change or optic atrophy	0 or 1 0 or 1
Neuropsychiatric Cognitive impairment (e.g. memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impairment performance levels) or major psychosis Seizures requiring therapy for 6 months Cerebrovascular accident ever (score 2 if >1), resection not for malignancy Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic) Transverse myelitis	0 or 1 0 or 1 0, 1 or 2 0 or 1 0 or 1
Renal Estimated or measured glomerular filtration rate < 50% Proteinuria ≥ 3.5 gm/24hours Or End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	0 or 1 0 or 1 3
Pulmonary Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2) Pulmonary fibrosis (physical and radiograph) Shrinking lung (radiograph) Pleural fibrosis (radiograph) Pulmonary infarction	0 or 1 0 or 1 0 or 1 0 or 1 0 or 1
Cardiovascular Angina or coronary artery bypass Myocardial infarction ever (score 2 if >1) Cardiomyopathy (ventricular dysfunction) Valvular disease (diastolic murmur, or systolic murmur >3/6) Pericarditis for 6 months, or pericardiectomy	0 or 1 0, 1 or 2 0 or 1 0 or 1 0 or 1
Peripheral vascular Claudication for 6 months Minor tissue loss (pulp space) Significant tissue loss ever (e.g. loss of digit or limb) (score 2 if > 1) Venous thrombosis with swelling, ulceration, or venous stasis	0 or 1 0 or 1 0, 1 or 2 0 or 1
Gastrointestinal Infarction or resection of bowel (below duodenum), spleen, liver or gallbladder ever (score 2 if > 1) Mesenteric insufficiency Chronic peritonitis Stricture or upper gastrointestinal tract surgery ever	0, 1 or 2 0 or 1 0 or 1 0 or 1
Musculoskeletal Muscle atrophy or weakness Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis) Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis) Avascular necrosis (score 2 if > 1) Osteomyelitis Rupture tendons	0 or 1 0 or 1 0 or 1 0, 1 or 2 0 or 1 0 or 1
Skin Scarring chronic alopecia Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space Skin ulceration (excluding thrombosis) for > 6 months	0 or 1 0 or 1 0 or 1
Diabetes (regardless of treatment)	0 or 1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if > 1 site)	0, 1 or 2
Premature gonadal failure	0 or 1
Growth failure	0 or 1
Delayed puberty	0 or 1

*Damage occurring since diagnosis of systemic lupus erythematosus is ascertained by clinical assessment and defined as persistent changes in anatomy, physiology, pathology, or function, which may be the result of prior active disease, complications of therapy, or comorbid conditions, are not due to currently active disease, and have been present for at least 6 months. The same lesion cannot be scored twice. Damage is often irreversible and cumulative, and thus, damage scores are most frequently expected to increase or remain stable over time. However, because some forms of damage may improve or even resolve in pediatric patients, it is anticipated that in some cases scores may decline (i.e., a manifestation that was previously present and has resolved would be scored as "0" at the time of the present assessment). All items are defined according to the glossary of terms included with the original Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index. However, it is recommended that proteinuria be adjusted for height and weight in younger children. Growth failure is defined as the presence of at least 2 of the following 3 features: 1) height below the 3rd centile for age; 2) growth velocity over 6 months below the 3rd centile for age; 3) crossing at least 2 percentiles on growth chart. In each patient, final height assessment is always needed to verify whether growth failure results in a permanently short height. Delayed puberty is defined as a delay in development of secondary sexual characteristics more than 2 SD below the mean for age by Tanner staging. For assessment of growth failure and delayed puberty, national standards or standards appropriate for the patient's racial or ethnic background should be used whenever available, instead of international standards.

Anexo 9 – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus: Glossary of terms

Damage	Nonreversible change, not related to active inflammation, occurring since diagnosis of lupus, ascertained by clinical assessment and present by at least 6 months unless otherwise stated. Repeat episodes must occur at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.
Cataract	A lens opacity (cataract) in either eye, ever, whether primary or secondary to steroid therapy, documented by ophthalmoscopy.
Retinal change	Documented by ophthalmoscopic examination, may result in field defect, legal blindness.
Optic atrophy	Documented by ophthalmoscopic examination.
Cognitive impairment	Memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impairment performance levels, documented on clinical examination or by formal neurocognitive testing.
Major psychosis	Altered ability to function in normal activity due to psychiatric reasons. Severe disturbance in the perception of reality characterized by the following features: delusions, hallucinations (auditory, visual), incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized or catatonic behavior.
Seizures	Paroxysmal electrical discharge occurring in the brain and producing characteristic physical changes including tonic and clonic movements and certain behavioral disorders. Only seizures requiring therapy for 6 months are counted as damage.
CVA	Cerebrovascular accident resulting in focal findings such as paresis, weakness, etc, or surgical resection for causes other than malignancy.
Neuropathy	Damage to either a cranial or peripheral nerve, excluding optic nerve, resulting in either motor or sensory dysfunction.
Transverse myelitis	Lower-extremity weakness or sensory loss with loss of rectal and urinary bladder sphincter control.
Renal	Estimated or measured glomerular filtration rate < 50%, proteinuria $\geq$ 3.5 gm/24hours, or end-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation).
Pulmonary	Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2), pulmonary fibrosis (physical and radiograph), shrinking lung (radiograph), pleural fibrosis (radiograph), pulmonary infarction (radiograph), resection for cause other than malignancy.
Cardiovascular	Angina or coronary artery bypass, myocardial infarction (documented by electrocardiograph and enzyme studies) ever, cardiomyopathy (ventricular dysfunction documented clinically), valvular disease (diastolic murmur, or systolic murmur $>3/6$), pericarditis for 6 months, or pericardiectomy.
Peripheral vascular	Claudication, persistent for 6 months, by history, minor tissue loss, such as pulp space, ever, significant tissue loss, such as loss of digit or limb, or resection, ever, venous thrombosis with swelling, ulceration, or clinical evidence of venous stasis.
Gastrointestinal	Infarction or resection of bowel below duodenum, by history, resection of spleen, liver or gallbladder ever, for whatever cause, mesenteric insufficiency, with diffuse abdominal pain on clinical examination, chronic peritonitis, with persistent abdominal pain and peritoneal irritations, on clinical examination, oesophageal stricture, shown on endoscopy, upper gastrointestinal tract surgery, such as correction of stricture, ulcer surgery, etc, ever, by history, pancreatic insufficiency requiring enzyme replacement or with a pseudocyst.
Musculoskeletal	Muscle atrophy or weakness, demonstrated on clinical examination, deforming or erosive arthritis, including reducible deformities, (excluding avascular necrosis) on clinical examination, osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis) demonstrated radiographically, avascular necrosis, demonstrated by any imaging technique, osteomyelitis, documented clinically, and supported by culture evidence, rupture tendons.
Skin	Scarring chronic alopecia, documented clinically, extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space, documented clinically, skin ulceration (excluding thrombosis) for > 6 months.
Diabetes	Diabetes requiring therapy, but regardless of treatment.
Malignancy	Documented by pathologic examination, excluding dysplasias.
Premature gonadal failure	Secondary amenorrhea, prior to age 40.