



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**Aline Garcia Islabão**

Avaliação da Síndrome Antifosfolípide em pacientes com Lúpus Eritematoso  
Sistêmico Juvenil

BRASÍLIA

2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**Aline Garcia Islabão**

Avaliação da Síndrome Antifosfolípide em pacientes com lúpus Eritematoso  
Sistêmico Juvenil

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Licia Maria Henrique da Mota

BRASÍLIA

2021

Página aprovação

## Prefácio

A humanidade evolui há milhares de anos através de um processo lento, constante e marcado por muitos fatores, onde encontramos a influência de patógenos nesse longo caminho. A imigração de várias populações pelo globo, incluindo nossos ancestrais africanos, fez com que esses indivíduos fossem expostos a diferentes agentes infecciosos, gerando a pressão seletiva. Esse fenômeno é a força maior que nos leva a evolução e a seleção natural de acordo com a nossa adaptação a novos ambientes.

Como consequência dessa evolução e resposta aos agentes infecciosos houve também variação genética com a seleção de alelos que podem tanto proteger como nos fazer “tolerar” essas doenças. Há evidências crescentes sobre a expansão das doenças autoimunes em populações distintas associada aos alelos relacionados a imunidade.

As doenças autoimunes, que afetam milhares de pessoas no mundo, são clinicamente diversas, porém, compartilham uma etiologia fundamental: resposta imune adaptativa auto reativa com quebra da tolerância.

Hipócrates, na idade antes de Cristo, já falava sobre Lúpus, nossa maior representante das patologias autoimunes, através de relato de lesões faciais erosivas semelhantes a mordida de um lobo. Atualmente conhecemos uma parte dessa desafiadora e instigante doença, entretanto ainda temos muito a aprender e descobrir sobre ela.

Para tentar responder algumas questões sobre esse tema extraordinário chamado Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil foi criado um grupo de pesquisa nacional com a participação de muitos reumatologistas pediátricos. O trabalho de todos já colheu vários frutos, reflexo do grande esforço acadêmico, valorização da grandeza do tema, dedicação aos pacientes e respeito.

A Síndrome Antifosfolípide pode ser considerada uma jovem doença quando a comparamos ao Lúpus, pois seus primeiros relatos datam do início do século XX, primariamente relatando seus anticorpos em pacientes com sífilis. Pelo seu caráter

tenro e sua complexidade, ainda existem muitas lacunas a serem respondidas e o grupo desdobra-se com mais esse braço do macroprojeto.

Tentando traçar um paralelo entre nosso avanço como humanidade e crescimento no aspecto pessoal, considero que a evolução dos indivíduos tenha uma força genética milenar. Contudo, o que nos move e nos engrandece é crescer e aprender com respeito ao próximo, humildade, resiliência e amor a tudo que se faz.

## **Agradecimentos**

A realização desta tese deve-se a importantes apoios e incentivos sem os quais ela não se tornaria uma verdade.

Agradeço a minha orientadora, professora Licia Maria Henrique da Mota, por aceitar esse compromisso comigo e ajudar-me a crescer com responsabilidade e por ser exemplo de dignidade e dedicação.

Ao professor Clóvis Artur Silva, meu amigo e mentor na reumatologia pediátrica a quem devo grande parte do meu conhecimento.

Agradeço imensamente aos pacientes de quem pude cuidar até este momento e assim ter o maior estímulo a estudar e me aperfeiçoar.

Aos amigos e colegas que encontrei nessa longa caminhada na medicina e na reumatologia pediátrica.

A toda minha família por acreditar em mim e estar ao meu lado. Em especial, a minha mãe por ensinar-me a ser forte e independente e ao meu pai por dar o exemplo do amor ao estudo e à ciência. Meus irmãos por serem meus cúmplices na vida. Meu marido que tanto me apoia e me admira, dando o suporte que preciso em todos os momentos. E aos meus filhos, por me fazerem sempre querer ser uma pessoa melhor e a quem dedico esse trabalho.

## Resumo

**Fundamentos:** Lúpus Eritematoso Juvenil (LESJ) é uma doença inflamatória sistêmica crônica caracterizada pela produção de múltiplos autoanticorpos incluindo os anticorpos antifosfolípides (aPL). A persistência da positividade desses anticorpos está associada com trombose e Síndrome Antifosfolípide (SAF).

**Objetivos:** Avaliar a SAF relacionada a LESJ (LESJ-SAF) em uma grande população brasileira.

**Métodos:** Estudo de coorte observacional retrospectiva realizado em 27 centros universitários de referência incluindo 1519 pacientes com LESJ.

**Resultados:** LESJ-SAF foi observado em 67/1519 (4%) e diagnosticada simultaneamente ao LESJ em 39/67 (58%). A mediana de duração da doença foi 4,9 anos (0-17). Recorrência de trombose foi evidenciada em 18/67 (27%) dos pacientes com LESJ-SAF. Os sítios mais frequentes de trombose foram: trombose venosa em 40/67 (60%), especialmente trombose venosa profunda em 29/40 (72%); trombose arterial em 35/67 (52%), particularmente doença cerebrovascular (DCV); trombose de pequenos vasos em 9/67 (13%) e trombose mista em 3/67 (4%). Morbidade gestacional foi observada em 1/67 (1%). Manifestações não-trombóticas associadas a LESJ-SAF ocorreram em 21/67 (31%), principalmente livedo *reticularis* 14/67 (21%), espessamento valvar em 4/67 (6%) e vegetações valvares não relacionadas com infecção em 2/67 (3%). Nenhum paciente apresentou SAF catastrófica. Análise seguinte demonstrou que a mediana do SLICC/ACR-DI [1 (0-5) vs. 0 (0-7),  $p < 0,0001$ ] foi significativamente maior em pacientes LESJ-SAF comparado com LESJ sem SAF. As frequências de DCV (40% vs. 1%,  $p < 0,0001$ ), polineuropatia (9% vs. 1%,  $p < 0,0001$ ), SLICC/ACR-DI  $\geq 1$  (57% vs. 27%,  $p < 0,0001$ ) e uso de ciclofosfamida intravenosa (59% vs. 37%,  $p < 0,0001$ ) foram significativamente maiores no grupo LESJ-SAF.

**Conclusão:** Esse grande estudo multicêntrico demonstrou que LESJ-SAF é uma condição incomum ocorrendo no curso da doença e com alto dano cumulativo. Envolvimento neuropsiquiátrico central e periférico foram apresentações distintas dessa trombose autoimune.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil, síndrome antifosfolípide, neuropsiquiátrico, trombose e dano cumulativo.

## **Abstract**

**Introduction:** Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) is a chronic systemic inflammatory disease characterized by production of multiple antibodies, including antiphospholipid antibodies (aPLs). The persistent positivity for these autoantibodies in cSLE patients is associated with vascular thrombosis.

**Objective:** To assess childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome (cSLE-APS) in a large Brazilian population.

**Methods:** A retrospective observational cohort study was carried-out in 27 Pediatric Rheumatology university centers, including 1,519 cSLE patients.

**Results:** cSLE-APS was observed in 67/1,519 (4%) and was diagnosed at disease onset in 39/67 (58%). The median disease duration was 4.9 (0-17) years. Thrombosis recurrences were evidenced in 18/67 (27%) cSLE-APS patients. The most frequent thrombosis sites in cSLE-APS patients were: venous thrombosis in 40/67 (60%), especially deep vein thrombosis in 29/40 (72%); arterial thrombosis in 35/67 (52%), particularly cerebrovascular disease; small vessels thrombosis in 9/67 (13%) and mixed thrombosis in 3/67 (4%). Pregnancy morbidity was observed in 1/67 (1%). Non-thrombotic manifestation associated to cSLE-APS occurred in 21/67 (31%), mainly livedo reticularis in 14/67 (21%), valvar thickening in 4/67 (6%) and valvar vegetations not related to infections in 2/67 (3%). None of them had catastrophic APS. Further analysis demonstrated that the median of SLICC/ACR-DI [1(0-5) vs. 0(0-7),  $p < 0.0001$ ] was significantly higher in cSLE-APS patients compared to cSLE without APS. The frequencies of cerebrovascular disease (40% vs. 1%,  $p < 0.0001$ ), polyneuropathy (9% vs. 1%,  $p < 0.0001$ ), SLICC/ACR-DI  $\geq 1$  (57% vs. 27%,  $p < 0.0001$ ) and intravenous cyclophosphamide use (59% vs. 37%,  $p < 0.0001$ ) were significantly higher in the former group.

**Conclusions:** Our large multicenter study demonstrated that cSLE-APS was a rare condition, occurring during disease course with a high accrual damage. Central and peripheral neuropsychiatric involvements were distinctive features of this autoimmune thrombosis.

**Key words:** childhood-onset systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome; neuropsychiatric; thrombosis and cumulative damage.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Visão global da patogênese do LES – mostra os diversos fatores envolvidos, sua ação e o dano em órgãos-alvo.

Figura 2 - Visão global da patogênese da SAF

Figura 3 – Relação de pacientes do sexo feminino e masculino na população total do estudo e na população com LESJ-SAF

Figura 4 – Número de pacientes incluídos por região do país.

Figura 5 – Frequência das manifestações trombóticas no grupo de pacientes com LESJ e SAF.

Figura 6 – Frequência das manifestações não-trombóticas no grupo de pacientes com LESJ e SAF.

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Critérios do *American College of Rheumatology* para a classificação de lúpus eritematoso sistêmico

Quadro 2 - Critérios Clínicos e Imunológicos do SLICC para diagnóstico de LES

Quadro 3 – Critérios classificatórios de SAF

Quadro 4 – Critério preliminar para classificação de SAF Catastrófica

Quadro 5 – Principais manifestações clínicas SAF pediátrica

Tabela 1 – Dados demográficos, manifestações clínicas cumulativas e escores nos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil com e sem Síndrome Antifosfolípide

Tabela 2 – Anormalidades hematológicas cumulativas, hipocomplementenemia e autoanticorpos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil com e sem Síndrome Antifosfolípide

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR – *American College of Rheumatology*

AINEs – antiinflamatórios não esteroidais

aCL IgG – anticardiolipina IgG

aCL IgM - anticardiolipina IgM

anti- $\beta$ 2 GPI IgG – anti- $\beta$ 2 glicoproteína I IgG

anti- $\beta$ 2 GPI IgM - anti- $\beta$ 2 glicoproteína I IgM

Anti-DNAs – anti-DNA dupla hélice

aPL – anticorpos antifosfolípidos

$\beta$ 2GPI -  $\beta$ 2 glicoproteína I

DCV – doença cerebrovascular

ELISA - *Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay*

FAN – fator antinuclear

HLA – Antígeno Humano Leucocitário

IGN-1 – Interferon -1

NET – redes extracelulares de neutrófilos

LA – anticoagulante lúpico

LESJ – Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

LESJ-SAF - Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil associado a Síndrome Antifosfolípide

PCR – proteína C reativa

SAF - Síndrome Antifosfolípide

SAFP - Síndrome Antifosfolípide Primária

SAFS - Síndrome Antifosfolípide Secundária

SAM – Síndrome de autoimunidade múltipla

SHARE – *Single Hub and Access point for Pediatric Rheumatology in Europe*

SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

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

SLICC - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

SLICC-ACR/DI - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*

SNC – sistema nervoso central

SNP – sistema nervoso periférico

STAT 4 – Sinal transdutor e ativador da transcrição 4

VHS – velocidade de hemossedimentação

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil .....	1
1.1.1.1. Conceito .....	1
1.1.1.2. Epidemiologia.....	1
1.1.1.3. Patogênese .....	2
1.1.1.4. Diagnóstico.....	5
1.1.1.5. Quadro clínico .....	8
1.1.1.6. Alterações laboratoriais .....	9
1.1.1.7. Avaliação da atividade do LESJ.....	11
1.1.1.8. Avaliação de dano .....	12
1.1.1.9. Poliautoimunidade.....	13
<b>1.1.2. Síndrome Antifosfolípide</b> .....	<b>14</b>
1.1.2.1. Conceito .....	14
1.1.2.2. SAF primária e SAF secundária .....	15
1.1.2.3. SAF Catastrófica .....	15
1.1.2.4. Epidemiologia.....	16
1.1.2.5. Patogênese .....	17
1.1.2.6. Diagnóstico.....	19
1.1.2.7. Quadro clínico .....	22
1.1.2.8. Anticorpos antifosfolípidos .....	23
1.1.2.9. Recorrências .....	24
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>27</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
3.1. Objetivo primário .....	29
3.2. Objetivos secundários.....	29
<b>4. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
4.1. Tipo de estudo .....	31
4.2. Duração do estudo .....	31
4.3. População estudada .....	31
4.4. Critérios de inclusão.....	31
4.5. Critérios de exclusão .....	31
4.6. Coleta de dados .....	32
4.6.1. Identificação .....	32

4.6.2. Idade .....	33
4.6.3. Sexo .....	33
4.6.4. Critério diagnóstico de LESJ.....	33
4.6.5. Presença de SAF e de SAF Catastrófica .....	33
4.6.6. Manifestações trombóticas .....	33
4.6.7. Manifestações não-trombóticas.....	34
4.6.8. Recorrência dos eventos trombóticos.....	34
4.6.9. Manifestações clínicas cumulativas.....	34
4.6.9.1. Tempo de duração de doença.....	34
4.6.9.2. Manifestações clínicas cumulativas.....	34
4.6.9.3. Alterações imunológicas cumulativas .....	35
4.6.10. Atividade de doença .....	36
4.6.11. Tratamentos cumulativos .....	36
4.6.12. Escore de dano cumulativo .....	37
4.7. Análise estatística.....	37
4.8. Ética .....	37
5. Resultados.....	39
5.1. Perfil epidemiológico dos pacientes .....	39
5.1.1. Tamanho da amostra.....	39
5.1.2. Gênero.....	39
5.1.3. Idade .....	40
5.1.4. Distribuição por centros de referência .....	40
5.2. Perfil dos anticorpos antifosfolípidos nos pacientes com LESJ.....	41
5.3. Presença de SAF e de SAF catastrófica.....	42
5.4. Manifestações trombóticas .....	43
5.5. Manifestações não-trombóticas .....	43
5.6. Recorrência eventos trombóticos .....	44
5.7. Manifestações clínicas cumulativas .....	44
5.7.1. Tempo de duração da doença .....	44
5.7.2. Manifestações constitucionais .....	45
5.7.3. Manifestações muco-cutâneas .....	45
5.7.4. Manifestações musculoesqueléticas .....	45
5.7.5. Manifestações cardiopulmonares.....	46
5.7.6. Manifestações renais.....	46
5.7.7. Manifestações neuropsiquiátricas.....	46
5.7.8. Manifestações visuais .....	47
5.7.9. Escore de atividade de doença – SLEDAI – 2K.....	47

5.7.10. Escore de dano cumulativo – SLICC/ACR-DI .....	47
5.7.11. Óbitos .....	47
5.7.12. Alterações hematológicas .....	49
5.7.13. Alterações imunológicas cumulativas .....	50
<b>6. Discussão .....</b>	<b>53</b>
6.1. Dados demográficos.....	53
6.2. Perfil dos anticorpos antifosfolípides nos pacientes com LESJ.....	53
6.3. Presença de SAF, manifestações e recorrências .....	54
6.4. Manifestações cumulativas.....	55
6.5. Alterações laboratoriais .....	57
6.6. Dano cumulativo .....	57
6.7. Força e limitações do estudo.....	58
<b>7. Conclusões.....</b>	<b>60</b>
<b>8. Perspectivas .....</b>	<b>62</b>
<b>9. Produção científica relacionada ao material da tese.....</b>	<b>64</b>
9.1. Artigo publicado .....	64
9.2. Artigo submetido a publicação .....	64
<b>10. Referências.....</b>	<b>65</b>
<b>Apêndices.....</b>	<b>77</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>84</b>



## Introdução



Considerada uma das primeiras pinturas rupestres encontrada em cavernas da Indonésia e data de 45.500 atrás na era paleolítica.

## **1.INTRODUÇÃO**

### **1.1. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **1.1.1. Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil**

##### **1.1.1.1. Conceito**

Protótipo de doença autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos (AIKAWA et al., 2012; AKCA; AYAZ, 2020; BORGIA; SILVERMAN, 2015; GROOT et al., 2017a; HAWRO et al., 2015; ISLABÃO et al., 2020; RODRIGUEZ-SMITH; BRUNNER, 2019; ROJAS-VILLARRAGA et al., 2010; SAWHNEY, 2016; SETOUE et al., 2018; SMITH et al., 2019; WENDERFER; RUTH; BRUNNER, 2017). É uma doença crônica, multissistêmica, inflamatória, que acomete diferentes órgãos e sistemas em diferentes momentos (ESTEVEES et al., 2018; FERREIRA et al., 2018; FIOROT et al., 2019; GLADMAN et al., 1996; GROOT et al., 2017a; HAWRO et al., 2015; HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016; ISLABÃO et al., 2020; LOPES et al., 2017; LUKIĆ et al., 2013; NOVAK et al., 2018; SETOUE et al., 2018; SILVA, 2016a; SINGH et al., 2009a; TANG; LIM; ARKACHAISRI, 2021).

##### **1.1.1.2. Epidemiologia**

A prevalência é de 20 a 150 casos por 100.000 habitantes com a maior ocorrência no Brasil (TSOKOS, 1954). Desses, 20 % dos casos iniciam em crianças e adolescentes, ou seja, antes dos 18 anos (GUTIÉRREZ-SUÁREZ et al., 2006; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; LOPES et al., 2017; LUKIĆ et al., 2013; RODRIGUEZ-SMITH; BRUNNER, 2019; SAWHNEY, 2016; SILVA, 2016a; SMITH et al., 2019). Sua prevalência na Europa varia de 1,89 a 25, 7 por 100.000 com status de doença rara (AKCA; AYAZ, 2020; GROOT et al., 2017a; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018). A incidência anual varia de 2,2 a 9 por 1.000.000 (AKCA; AYAZ, 2020; LUKIĆ et al., 2013; TANG; LIM; ARKACHAISRI, 2021).

A predominância entre os sexos mostra o feminino como o mais acometido (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; LUKIĆ et al., 2013; SILVA, 2016a), principalmente na idade fértil (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; LUKIĆ et al., 2013; SILVA et al., 2011). Há diferença geográfica na taxa feminino-masculino que varia de 3-9:1 (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA, 2016a; TANG; LIM; ARKACHAISRI, 2021).

Conforme um estudo brasileiro, a gravidade da doença não apresenta diferenças quando comparamos as etnias. Porém, há maior frequência de manifestações mucocutâneas, como alopecia e *rash* malar, e de anticorpos antifosfolípides e hipocomplementenemia nos pacientes de raça latino-africanas (FIOROT et al., 2019).

### **1.1.1.3. Patogênese**

A interação entre fatores etiológicos sobre o sistema imune fazem do LES uma das doenças mais complexas e desafiadoras tanto pelo aspecto clínico quanto pelos aspectos patogênicos (Figura 1) (DEMIRKAYA et al., 2020; MACEDO; ISAAC, 2016; SAKATA et al., 2018). Vários mecanismos são responsáveis pela quebra na auto-tolerância e disfunção orgânica (TSOKOS, 2011) envolvendo resposta imune adaptativa e inata (SMITH et al., 2019).

### **Influência genética**

Fatores genéticos conferem predisposição a desenvolvimento do LES (TSOKOS, 2011). Observa-se uma concordância genética maior, em torno de 25%, em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos (CHEN; MORRIS; VYSE, 2017; HEDRICH; SMITH; BERESFORD, 2017; SMITH et al., 2019). Mais comumente relaciona-se com variações em grande número de genes e não em único gene como na deficiência das frações do complemento, especialmente as frações iniciais (C1q, C1r, C1s, C2 e C4) (JESUS et al., 2011; LIPHAUS et al., 2015; MACEDO; ISAAC, 2016; SMITH et al., 2019; TSOKOS, 2011).

O grande indicador da influência genética é o LES monogênico, que mostra alterações genéticas além das deficiências citadas (SMITH et al., 2019), e está dentro da gama

das interferonopatias com envolvimento da resposta adaptativa e inata (DEMIRKAYA et al., 2020). A indução dos genes reguladores do interferon (assinatura do interferon) expressa atividade de doença mais grave com disfunção de órgãos em crianças mais jovens (HEDRICH; SMITH; BERESFORD, 2017; SAKATA et al., 2018).

### **Influência ambiental**

Os estímulos ambientais funcionam como desencadeantes do LES (SMITH et al., 2019). Exposição à luz ultravioleta, tabaco (TSOKOS, 2011) e poluentes do ar como o monóxido de carbono podem contribuir para a patogênese do LES (GOULART et al., 2020).

O vírus Epstein-Barr pode contribuir para a expressão do LES por razões como similaridade molecular entre seu antígeno nuclear e o anticorpo anti-Ro e incapacidade das células CD8 de controlar células infectadas pelo vírus (TSOKOS, 2011).

### **Influência hormonal**

Ainda não se sabe o mecanismo exato pelo qual os hormônios induzem ao LES (TSOKOS, 2011; KAMPHIUS, 2010). Uma das hipóteses é a presença no cromossomo X de um dos genes que contribuem para a patogênese do LES, o CD40 (TSOKOS, 2011).

### **Epigenética**

A hipometilação do DNA, relacionada a mudanças epigenéticas, pode ser causada por algumas drogas indutoras do LES como procainamida e hidralazina (TSOKOS, 2011).

## Imunorregulatório

### Células

As células B encontradas nos gânglios linfáticos possuem papel de protagonismo na expressão da doença através da produção de autoanticorpos que levarão a dano tecidual por depósitos de imunocomplexos (TSOKOS, 2011; HRISTOVA; STOYANOVA, 2017; MACEDO; ISAAC, 2016). A produção de autoanticorpos pode ser pré-determinada geneticamente e/ou desencadeada pela apresentação de antígenos (HEDRICH; SMITH; BERESFORD, 2017). A tolerância pode ser quebrada pela exposição a citocinas como o fator promotor de células B (BLyS) que é um componente da família dos ligantes do fator de necrose tumoral (HEDRICH; SMITH; BERESFORD, 2017; HONG et al., 2009). Os autoanticorpos induzem resposta inflamatória através da formação de imunocomplexos, ativação do sistema complemento e células imunes (HEDRICH; SMITH; BERESFORD, 2017).

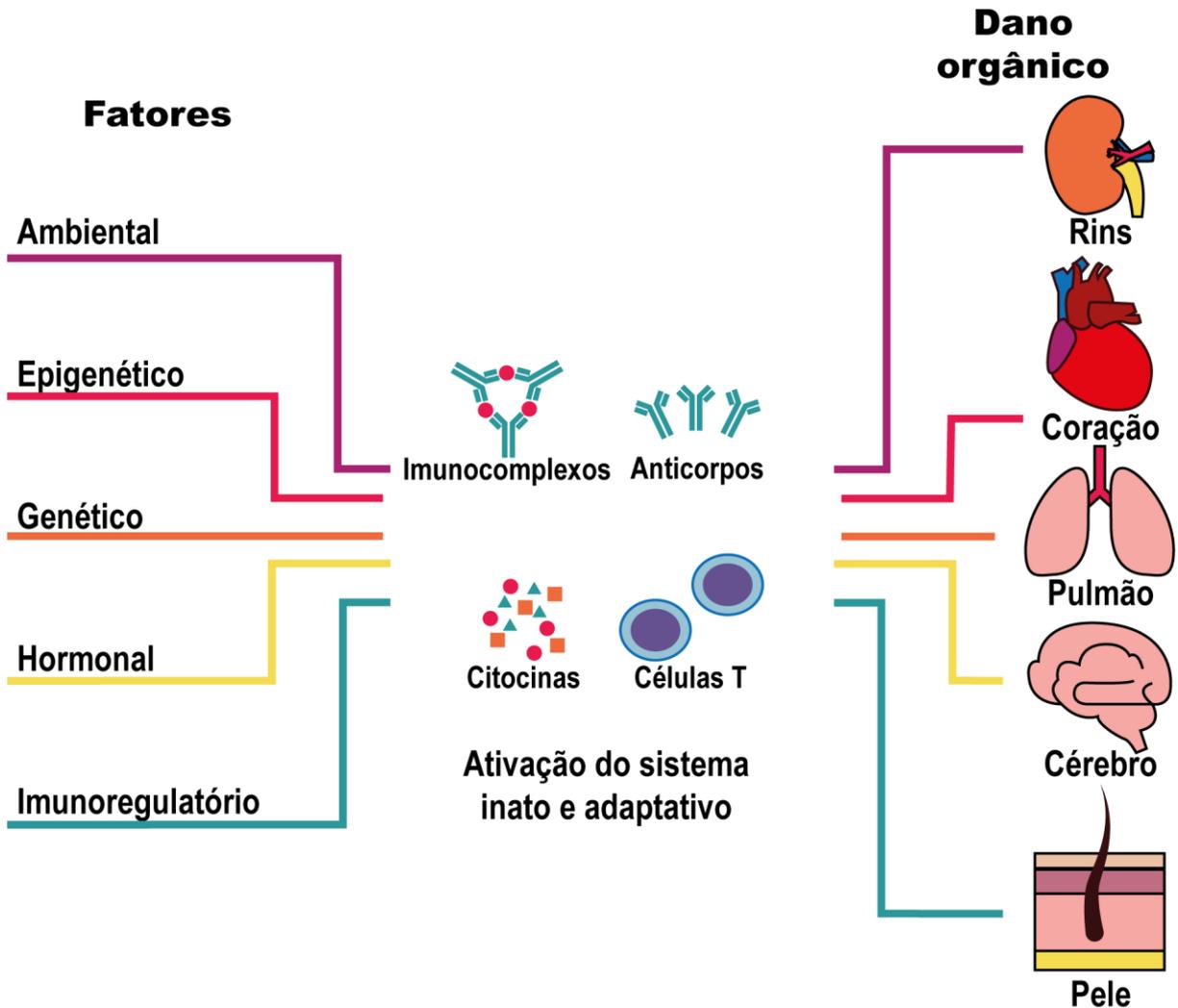
Há super regulação de genes que expressam interferon tipo 1 (IFN-1). Sua secreção pelas células dendríticas plasmocitárias se dá através da ativação dos receptores *Toll-like 7* e 9 (TSOKOS, 2011; HEDRICH; SMITH; BERESFORD, 2017) por ácidos nucleicos próprios (SAKATA et al., 2018). O IFN-1 faz o papel de ponte entre imunidade inata e adaptativa. É responsável pela estimulação de células B com consequente produção excessiva de autoanticorpos. Sakata et al mostrou a produção de IFN-1 através de receptores *Toll-like 7* relaciona-se com atividade do LES (SAKATA et al., 2018).

Os granulócitos de neutrófilos dos pacientes com LES apresentam anormalidades caracterizando menor capacidade fagocítica e liberação das redes extracelulares de neutrófilos (NET), que é um mecanismo de morte celular, expondo antígenos e perpetuando o processo inflamatório (HEDRICH; SMITH; BERESFORD, 2017). Excesso de NETs e defeitos na sua degradação correlacionam-se com doença mais grave, nefrite lúpica, consumo de complemento e anticorpo anti-DNAs (SMITH et al., 2019).

As alterações fenotípicas e funcionais de células T dos pacientes com LES trazem repercussão nos mecanismos patogênicos (MAK; KOW, 2014). Há desequilíbrio entre

as células T reguladoras e efetoras, com aumento das últimas, devido à deficiência de produção de interleucina-2 o que promove um estado pró-inflamatório (SMITH et al., 2019; TSOKOS, 2011).

**Figura 1:** Visão global da patogênese do LES - mostra os diversos fatores envolvidos, sua ação e o dano em órgãos-alvo.



Fonte: autoral

#### 1.1.1.4. Diagnóstico

Não há disponível um único critério diagnóstico clínico ou laboratorial específico para Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SAWHNEY, 2016). O diagnóstico é feito através da junção de sinais e de sintomas

incluídos em critérios classificatórios adotados do LES do adulto (SMITH et al., 2019). O *American College of Rheumatology* (ACR) desenvolveu um critério em 1982 e revisou-o em 1997 (Quadro 1) no intuito de seu uso em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos (RHEUMATISM, 1997; SAWHNEY, 2016; SILVA, 2016a; SMITH et al., 2019). Em 2012 foi validado o critério do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) (PETRI et al., 2012), que perdeu especificidade em relação ao critério do ACR, porém ganhou sensibilidade (GROOT et al., 2017a; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SAWHNEY, 2016; SILVA, 2016a; SMITH et al., 2019). O quadro 2 mostra o critério de classificação do SLICC. O SLICC deve ser usado para encaminhamentos ao reumatologista (GROOT et al., 2017a) e apresenta grande sensibilidade na primeira consulta e no primeiro ano de follow-up (SILVA, 2016a). Interessante, um estudo sobre a prática de reumatologistas pediátricos da América Latina mostrou o uso tanto do ACR quanto do SLICC em 99% dos profissionais (FERREIRA et al., 2018). Quando utiliza o critério do ACR é necessário que o paciente preencha 4 dos 11 critérios (RHEUMATISM, 1997). Já no critério do SLICC, que é mais atual, o paciente poderá ser diagnosticado com LESJ se preencher 4 critérios, sendo pelo menos 1 critério clínico e 1 imunológico (PETRI et al., 2012).

**Quadro 1 - Critérios do *American College of Rheumatology* para a classificação de lúpus eritematoso sistêmico (Hochberg, 1997)**

**Critérios de Classificação**

1. Eritema malar
2. Eritema discóide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras de mucosa (oral ou nasal)
5. Artrite não erosiva
6. Serosite (pleurite ou pericardite)
7. Doença renal:
  - A - proteinúria persistente ou superior a 0,5 g/dia
  - B - cilindrúria: cilindros hemáticos, hemoglobínicos, granulares, tubulares ou mistos
8. Doença neurológica
  - A - psicose (excluindo-se drogas e distúrbios metabólicos)
  - B - convulsão (excluindo-se drogas e distúrbios metabólicos)
9. Doença hematológica
  - A - anemia hemolítica com reticulocitose em duas ou mais ocasiões
  - B - leucopenia (leucócitos menor que 4.000/mm<sup>3</sup>) em duas ou mais ocasiões
  - C - plaquetopenia (plaquetas menor que 100.000/mm<sup>3</sup>) em duas ou mais ocasiões
  - D - linfopenia (linfócitos menor que 1.500/mm<sup>3</sup>) em duas ou mais ocasiões
10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA e/ou anticorpo anti-Sm e/ou anticorpo antifosfolípide

(anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico) IgG e/ou IgM e/ou VDRL falso-positivo

11. Fator anti-núcleo (FAN) positivo

## Quadro 2 - Critérios Clínicos e Imunológicos do SLICC para diagnóstico de LES (Petri et al 2012)

### Critérios clínicos

1. **Lúpus cutâneo agudo:** Inclui rash malar (não conta se lúpus discoide malar), lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica variante de LES, rash maculopapular, fotossensibilidade (na ausência de dermatomiosite), lúpus cutâneo subagudo (lesões psoriasiformes não endurecidas ou lesões anulares policíclicas que resolvem sem deixar cicatriz, apesar de ocasionalmente ocorrer despigmentação pós-inflamatória ou telangectasias).
2. **Lúpus cutâneo crônico:** Inclui rash discoide clássico (localizado – acima do pescoço, generalizado – acima e abaixo do pescoço), lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite lúpica (profunda), lúpus mucoso, lúpus túmido, eritema pérneo, lúpus discóide /overlap com líquen plano.
3. **Úlceras orais** (em palato, bucal, língua e úlceras nasais) na ausência de outras causas como vasculite, síndrome de Behçet, infecções (herpes), doença inflamatória intestinal, artrite reativa e alimentos ácidos.
4. **Alopecia:** afilamento difuso ou fragilidade capilar com cabelos quebradiços visíveis na ausência de outras causas como alopecia areata, drogas, deficiência de ferro e alopecia androgênica.
5. **Sinovite:** envolvendo duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular OU artralgia em duas ou mais articulações e rigidez matinal de 30 minutos ou mais .
6. **Serosite:** dor pleurítica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural, dor pericárdica típica (dor em posição deitada que melhora ao se sentar com o tronco para frente) por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite. Na ausência de outras causas, como infecções, uremia ou pericardite de Dressler.
7. **Renal:** relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteína em 24 horas ou cilindros hemáticos.
8. **Neurológico:** convulsão, psicose, mielite, mononeurite múltipla (na ausência de outras causas como vasculite primária), neuropatia periférica ou de nervos cranianos (na ausência de outras causas como vasculite primária, infecção e diabetes melitus), estado confusional agudo (na ausência de outras causas como tóxico-metabólicas, uremia e drogas).
9. **Anemia hemolítica**
10. **Leucopenia**  $<4000/\text{mm}^3$  - na ausência de outra causa conhecida como Síndrome de Felty, drogas ou hipertensão portal  
**OU**  
**Linfopenia**  $<1000/\text{mm}^3$  na ausência de outra causa conhecida como corticoides, drogas e infecções.
11. **Trombocitopenia**  $<100.000/\text{mm}^3$  na ausência de outra causa conhecida como drogas, hipertensão portal e púrpura trombocitopênica trombótica.

### Critérios imunológicos

1. **FAN** positivo
2. **Anticorpo anti-DNA positivo** - ELISA: 2xs acima o valor de referência
3. **Anti-Sm positivo**

- 
4. **Anticorpo antifosfolípide:** Anticoagulante lúpico, VDRL falso positivo, Anticardiolipina em médios ou altos títulos (IgA, IgG e IgM) **OU** Anti- $\beta$ 2 glicoproteína I (IgA, IgG e IgM)
  5. **Queda de complemento:** C3 baixo, C4 baixo **OU** CH50 baixo
  6. **Teste de Coombs direto positivo** na ausência de anemia hemolítica
- 

#### 1.1.1.5. Quadro clínico

A doença pediátrica tem um comportamento mais grave e agressivo (ESTEVES et al., 2018; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; NOVAK et al., 2018; SILVA, 2016a), com curso agudo, rapidamente fatal ou crônico (SILVA, 2016a; SMITH et al., 2019) e diagnóstico realizado durante internação hospitalar na grande maioria dos casos (LOPES et al., 2017). A apresentação clínica varia conforme muitos fatores como etnia (FIOROT et al., 2019), idade de início da doença (LOPES et al., 2017; SMITH et al., 2019) e gênero (SILVA, 2016a). Crianças e adolescentes com LESJ são submetidos a altas doses de corticoides e agentes imunossupressores para controle da doença (GUTIÉRREZ-SUÁREZ et al., 2006).

Os sinais e sintomas mais frequentes são constitucionais, articulares e cutâneos. Febre, perda de peso e fadiga são os mais comumente encontrados ao diagnóstico (SMITH et al., 2019). A artrite ocorre em torno de 70% e tem caráter leve, agudo e sem deixar deformidades. Rash malar, fotossensibilidade, úlceras orais, alopecia e vasculites cutâneas são as apresentações cutâneas mais observadas (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA, 2016a; SMITH et al., 2019).

Anormalidades hematológicas, especialmente citopenias, são comuns e podem ser vistas em todas as linhagens. Podem estar associadas a atividade da doença, ao tratamento e a infecções atuais (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA, 2016a; SMITH et al., 2019).

Aproximadamente 60% dos pacientes será acometido por doença renal (EZEQUIEL BORGIA; BARGMAN; SILVERMAN, 2016; LUKIĆ et al., 2013; SILVA et al., 2016; TANG; LIM; ARKACHAISRI, 2021; WENDERFER; ELDIN, 2019; WENDERFER; RUTH; BRUNNER, 2017). A nefrite lúpica é um importante preditor de sobrevida a longo prazo (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA et al., 2016). Seu padrão ouro diagnóstico relaciona-se com os achados anatomopatológicos na biopsia renal (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; WENDERFER; ELDIN, 2019; WENDERFER;

RUTH; BRUNNER, 2017). Existem seis classes de nefrite lúpica conforme a classificação histológica *do International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003* (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; KLUMB et al., 2015; WENDERFER; ELDIN, 2019; WENDERFER; RUTH; BRUNNER, 2017) e na revisão de 2018 foram incluídos os índices de atividade e de cronicidade (WENDERFER; ELDIN, 2019). A nefrite proliferativa é a mais comum e a com pior prognóstico (KLUMB et al., 2015; SILVA, 2016a).

A doença neuropsiquiátrica é um diagnóstico de exclusão (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA et al., 2016) e está dividida em 19 síndromes conforme o ACR sendo as manifestações do sistema nervoso central (SNC) mais frequentes que do sistema nervoso periférico (SNP) (AD et al., 1999a; SILVA, 2016a). Doença cerebrovascular, cefaleia, alterações de humor, convulsões e coreia são as síndromes mais comuns (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA, 2016a; SMITH et al., 2019) e têm seu início ao diagnóstico do LESJ ou dentro do primeiro ano de doença (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA, 2016a).

Pericardite e pleurite clínica ou subclínica são as alterações cardiopulmonares mais importantes com frequência em torno de 30% e geralmente aparecem simultaneamente (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016; SILVA, 2016a).

Sintomas gastrointestinais ocorrem em 30% dos pacientes e podem ser ameaçadores a vida (HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016), estando relacionadas a Síndrome de Ativação Macrofágica e alta mortalidade (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016; SILVA, 2016a). A dor abdominal é o sintoma mais comum e suas causas podem variar de vasculite mesentérica a pancreatite (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016; SILVA, 2016a).

#### **1.1.1.6. Alterações laboratoriais**

O laboratório é uma ferramenta de grande valia na avaliação do LESJ. Marcadores inflamatórios como Velocidade de hemossedimentação (VHS) e Proteína C reativa

(PCR) são exames inespecíficos, porém podem indicar, respectivamente, atividade da doença e infecções (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA, 2016a). A elevação crônica da PCR está relacionada com o risco cardiovascular associado ao processo inflamatório do LES, uso de medicações como corticoides e maus hábitos de vida como o sedentarismo (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018).

A dosagem das frações do complemento deve fazer parte da rotina desde a primeira consulta. Estudos mostram a relação entre deficiência hereditária de complemento com LES (GROOT et al., 2017a; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA et al., 2016), principalmente em crianças com início da doença antes dos 5 anos de idade (LOPES et al., 2017; SILVA, 2016a), o que implica em maior risco de infecções e mortalidade (GROOT et al., 2017a; SILVA, 2016a; SILVA et al., 2016). Deficiência de C4 está mais associada à pericardite (SILVA, 2016a). A hipocomplementenemia, seja da fração C3 ou C4, faz parte dos critérios imunológicos do SLICC (GROOT et al., 2017a; PETRI et al., 2012).

O hemograma é um exame simples, acessível e que traz informações tão essenciais que estão incluídas nos critérios de classificação (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018). A presença de linfopenia ( $< 1500$  células/mm<sup>3</sup>) e de leucopenia ( $< 4000$  células/mm<sup>3</sup>) são alterações presentes na atividade da doença (TANG; LIM; ARKACHAISRI, 2021) mais ainda na faixa etária dos adolescentes (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; LOPES et al., 2017; SILVA, 2016a). Essas citopenias da linhagem leucocitária podem proporcionar mais risco de infecções como a deficiência de complemento (SILVA, 2016a; SILVA et al., 2016). Anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia imune ocorrem em 21% e 15% e podem ser a manifestação inicial (FREY; DAVIS, 2016; GORMEZANO et al., 2017; SILVA, 2016b; TANG; LIM; ARKACHAISRI, 2021). A ocorrência simultânea dessas manifestações caracteriza a Síndrome de Evans, que é rara, grave e de difícil diagnóstico, pois pode não vir acompanhada de outros sintomas comuns como lesões cutâneas e artrite (GORMEZANO et al., 2017).

A análise da urina tem um leque grande de alterações que podem ser encontradas: hematúria (44%), leucocitúria (33%), cilindros urinários (21%) e proteinúria acima de 500 mg/dia (46%) (SILVA, 2016a; WENDERFER; ELDIN, 2019).

A marca do LES é o desequilíbrio na auto-tolerância (SAWHNEY, 2016; TSOKOS, 1954) e consequente produção de anticorpos contra antígenos próprios (BORGIA;

SILVERMAN, 2015; COUTURE; SILVERMAN, 2016; GROOT et al., 2017a; ISLABÃO et al., 2020; SAWHNEY, 2016; SETOUE et al., 2018; SMITH et al., 2019; WENDERFER; RUTH; BRUNNER, 2017), especialmente aqueles relacionados a antígenos nucleares (GROOT et al., 2017a). O fator antinuclear (FAN), detectado por imunofluorescência indireta com células Hep-2 (ARINGER et al., 2019; FRANCESCANTONIO et al., 2009; SAWHNEY, 2016), é encontrado em 97-99% dos casos de LESJ (ARINGER et al., 2019; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; ISLABÃO et al., 2020; LOPES et al., 2017; NOVAK et al., 2017; SAWHNEY, 2016; SETOUE et al., 2018; SILVA, 2016a). Geralmente está presente em altos títulos ao diagnóstico do LESJ e não se relaciona com a atividade da doença (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SAWHNEY, 2016; SILVA, 2016a).

Anti-DNA de dupla hélice (Anti-DNAs) tem frequência maior que 75% (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SILVA, 2016a) tem maior especificidade e está associado a atividade da doença e nefrite, sendo um forte preditor de flare (GROOT et al., 2017a; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018). Os anticorpos extraíveis do núcleo incluem anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP e anti-Sm (GROOT et al., 2017a; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018) e sua coleta é recomendada para todos os pacientes suspeitos de LESJ (GROOT et al., 2017a). Anti-SSA/Ro e anti-SSB/La estão relacionados com doença mais leve no LESJ envolvendo manifestações cutâneas e musculoesqueléticas (NOVAK et al., 2017).

Todo paciente suspeito de LESJ deve ser avaliado quanto aos seguintes anticorpos antifosfolípides (aPL): anticoagulante lúpico (LA), anticardiolipina IgG e IgM (aCL IgG e IgM) e anti- $\beta$ 2 glicoproteína I IgG e IgM (anti- $\beta$ 2 GPI IgG e IgM) (GROOT et al., 2017a). Esses anticorpos fazem parte do critério classificatório SLICC (PETRI et al., 2012), estão relacionados com maior risco de trombose (AVČIN; SILVERMAN, 2007a; GROOT et al., 2017a; SINGH et al., 2009a) e morbidade (AVČIN et al., 2008; SAWHNEY, 2016).

#### **1.1.1.7. Avaliação da atividade do LESJ**

A atividade da doença é definida como manifestações inflamatórias potencialmente reversíveis (BOMBARDIER et al., 1992; HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016).

Sua avaliação é de extrema relevância, pois a atividade reflete o órgão afetado e sua gravidade e nos direciona à terapêutica adequada (GLADMAN et al., 1996). LESJ é uma doença com caráter agressivo e com curso que pode ser intercalado entre períodos de atividade e de remissões, ou persistentemente ativa (SILVA, 2016a).

O escore mais usado na prática clínica da reumatologia pediátrica para avaliação global de atividade de doença é o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) (FERREIRA et al., 2018). Sua utilização iniciou-se em 1985 após validação do escore (GLADMAN et al., 1996). Foi modificado e novamente validado em 2002, com a proposta de aceitar a pontuação da persistência de algumas manifestações (alopecia, úlcera de mucosa, rash e proteinúria), que antes eram avaliadas apenas como sinais e sintomas crônicos (TOUMA; UROWITZ; GLADMAN, 2013a). Esta modificação foi nomeada *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) Anexo 1. Tanto o SLEDAI quanto o SLEDAI-2K são preditores de mortalidade no LES (TOUMA; UROWITZ; GLADMAN, 2013a).

O SLEDAI e sua versão modificada, SLEDAI-2K, são um índice cumulativo, que considera a presença das alterações nos últimos 10 dias prévios a avaliação (SAWHNEY, 2016). Avalia-se 24 atributos agrupados em nove órgãos e sistemas cada um com sua pontuação relevante: sistema nervoso central, vascular, renal, musculoesquelético, serosas, cutâneo, imunológico, constitucional e hematológico (GLADMAN et al., 1996; SAWHNEY, 2016; TSELIOS; GLADMAN; UROWITZ, 2019). A pontuação varia de 0 a 105 e quanto mais alta, maior a atividade da doença (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; SAWHNEY, 2016). É uma medida que deve ser coletada a cada consulta (SAWHNEY, 2016). Mudanças maiores ou igual a três indicam *flare* leve a moderado e maiores que doze indicam *flare* grave (NATIONAL; TRIAL; COHORT, 1999).

#### **1.1.1.8. Avaliação de dano**

Com a melhora da sobrevida, as crianças e os adolescentes com LESJ estão vivendo mais e, provavelmente, chegarão à idade adulta com morbidade considerável (HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016). Dano é definido como cicatrizes

irreversíveis de órgãos ou degradação de tecidos (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016). Dano precoce se dá pela atividade da doença. Dano tardio está relacionado a doença inflamatória de longa data e eventos adversos das medicações, propiciando a infecções, aterosclerose e malignidades (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; HUGGINS; HOLLAND; BRUNNER, 2016).

O *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR – DI) Anexo 2 é uma ferramenta para medir o dano primeiramente validada nos adultos (GLADMAN et al., 1996; GUTIÉRREZ-SUÁREZ et al., 2006). Posteriormente foi modificado para uso na pediatria com a inclusão da avaliação de crescimento e de puberdade, que são indicadores de qualidade de vida na criança e no adolescente em desenvolvimento (GUTIÉRREZ-SUÁREZ et al., 2006; SAWHNEY, 2016).

A aplicação desse instrumento consiste na avaliação de 14 domínios com suas pontuações correspondentes (GUTIÉRREZ-SUÁREZ et al., 2006). Todo paciente com LESJ deve ser avaliado anualmente (GROOT et al., 2017b; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018). Qualquer tipo de dano confere valor acima de zero no SLICC/ACR – DI e aumenta o risco de morte e de dano cumulativo (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018).

#### **1.1.1.9. Poliautoimunidade**

Várias doenças autoimunes compartilham sinais e sintomas clínicos, chamados subfenótipos, mecanismos fisiopatológicos e fatores genéticos (ANAYA et al., 2012). Poliautoimunidade é definida pela presença de uma ou mais doenças autoimunes no mesmo paciente (ANAYA, 2014; ANAYA et al., 2012; FRANCO et al., 2014; SETOUE et al., 2018). Quando três ou mais doenças coexistem, definimos como Síndrome de Autoimunidade Múltipla (SAM) (ANAYA, 2014; ANAYA et al., 2012; FRANCO et al., 2014; SETOUE et al., 2018). A principal diferença entre poliautoimunidade e síndrome de sobreposição, é que a primeira é composta por condições imunes que preenchem critérios de classificação para cada doença, enquanto a segunda tem a presença parcial de sinais e sintomas de diversas doenças autoimunes (ANAYA, 2014).

Entre a população acometida por doenças autoimunes 96% apresentará manifestação apenas de uma única doença e 4% será afetada por duas doenças (ANAYA, 2014; ANAYA et al., 2012). Alguns fatores são mais relevantes no risco de desenvolver poliautoimundade: sexo feminino, história familiar de autoimunidade, envolvimento articular e positividade para anti- SSA/Ro (ANAYA, 2014; FRANCO et al., 2014; ROJAS-VILLARRAGA et al., 2010).

A prevalência de poliautoimunidade em Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é de 41% e entre esses, 5% apresentarão SAM (ROJAS-VILLARRAGA et al., 2010). No LESJ foi encontrada uma frequência de 10% de casos sintomáticos de poliautoimunidade ao diagnóstico da doença e de SAM em apenas 0,7%. As principais associações foram com doenças endócrinas (Tireoidite Hashimoto e Diabetes Mellitus tipo 1) e Síndrome Antifosfolípide (SETOUE et al., 2018).

### **1.1.2. Síndrome Antifosfolípide**

#### **1.1.2.1. Conceito**

A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica definida por eventos trombóticos de natureza venosa e/ou arterial e morbidade gestacional em pacientes com a presença persistente de anticorpos antifosfolípidos (aPLs) (A.; A., 1997; AGUIAR et al., 2015; AKCA; AYAZ, 2020; AVČIN et al., 2009; BELIZNA et al., 2018a; CAMPOS et al., 2013; CAVAZZANA et al., 2018a; CHATURVEDI; BRODSKY; MCCRAE, 2019; DE AMORIM; MAIA; RODRIGUES, 2017; ERRE et al., 2014; GARCIA; ERKAN, 2018a; GRAF, 2017; GROOT et al., 2017a; MA et al., 2018a; MADISON et al., 2020; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; PELUSO et al., 2012; RAO et al., 2017; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; SHABAN; LEIRA, 2019; SHI et al., 2017; SOYBILGIC; AVCIN, 2020; TORRICELLI et al., 2020; ZAMORA-USTARAN et al., 2012). É a trombofilia imune adquirida mais comum na pediatria (AVČIN et al., 2008b; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016).

### **1.1.2.2. SAF primária e SAF secundária**

SAF é conceituada como primária quando se manifesta isoladamente, ou seja, não está associada com nenhuma outra doença autoimune. É secundária quando está associada a outra condição autoimune, particularmente LES (AGUIAR et al., 2015; AKCA; AYAZ, 2020; AVČIN et al., 2008b, 2009; BELIZNA et al., 2018a; ERRE et al., 2014; FREIRE et al., 2014; GRAF, 2017; GROOT et al., 2017a; MA et al., 2018a; MADISON et al., 2020; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; PELUSO et al., 2012; RAO et al., 2017; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; SHABAN; LEIRA, 2019; SHI et al., 2017; WINCUP; IOANNOU, 2018; ZAMORA-USTARAN et al., 2012).

### **1.1.2.3. SAF Catastrófica**

O termo SAF Catastrófica define uma forma acelerada de SAF resultando em falência de múltiplos órgãos (A.; A., 1997; AGUIAR et al., 2015; BERKUN; KENET, 2008a; BERMAN et al., 2014a; GO; O'NEIL, 2017; SHOENFELD, 2003). É a forma mais grave e ameaçadora a vida e manifesta-se com trombose de pequenos vasos em múltiplos órgãos (BERKUN; KENET, 2008a; GROOT et al., 2017a; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017). Geralmente tem um fator desencadeante como cirurgias, traumas, reativação do LES, mas nas crianças e nos adolescentes o fator principal são as infecções (AGUIAR et al., 2015; BERKUN; KENET, 2008a; BERMAN et al., 2014a; GO; O'NEIL, 2017; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; SHOENFELD, 2003). Apesar do tratamento a mortalidade é alta em torno de 50% (A.; A., 1997; GO; O'NEIL, 2017; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; SHOENFELD, 2003). A SAF Catastrófica pode ser a primeira manifestação de SAF na pediatria (AGUIAR et al., 2015; BERKUN; KENET, 2008a; BERMAN et al., 2014a).

#### 1.1.2.4. Epidemiologia

A descrição da SAF na pediatria é nova e ocorreu no final da década de 70, com o relato de caso de um menino de 9 anos com trombose venosa profunda associada a presença de anticoagulante lúpico (LA) circulante (A.; A., 1997; AVČIN et al., 2009). Sua epidemiologia ainda é indefinida devido a aspectos conflitantes por ser uma doença rara, ou por ser subdiagnosticada (BERKUN; KENET, 2008a) e, também por ter apresentação heterogênea (AVČIN et al., 2009). A literatura carece de estudos robustos sobre sua incidência e prevalência (AVČIN; SILVERMAN, 2007a; GROOT et al., 2017b). O conceito de SAF pediátrica é aplicado para indivíduos abaixo de 18 anos de idade (AGUIAR et al., 2015; BERKUN; KENET, 2008a; ROSINA et al., 2021; WINCUP; IOANNOU, 2018).

Avčin et al publicaram a maior coorte de SAF pediátrica em um trabalho multicêntrico internacional (AVČIN; CIMAZ; ROZMAN, 2009; AVČIN et al., 2009). Os dados do registro de SAF mostraram diagnóstico em 121 pacientes, com predomínio discreto do sexo feminino e idade média de 10,7 anos (AVČIN et al., 2009).

Zamorra-Ustarazan et al estudaram 32 casos de SAF em um único centro do México. A predominância feminina neste grupo foi maior, relação 3:1, e a idade média encontrada foi de 11,3 anos (ZAMORA-USTARAN et al., 2012).

Um estudo mais recente avaliou 58 pacientes com SAF em uma etnia mais restrita na China. A taxa de feminino:masculino foi de 1,8:1 com idade média de 15 anos (MA et al., 2018a).

SAF primária (SAFP) e SAF secundária (SAFS) são igualmente distribuídas na faixa etária pediátrica (AGUIAR et al., 2015; AVČIN et al., 2009; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; SOYBILGIC; AVCIN, 2020). Geralmente SAFP ocorre em crianças mais jovens, com média de idade de 8 anos, e SAFS em crianças mais velhas, com média de idade de 12 anos (AVČIN et al., 2009; ROSINA et al., 2021; SOYBILGIC; AVCIN, 2020). Crianças e adolescentes têm maior evolução de SAF primária para secundária durante os primeiros anos de doença (AGUIAR et al., 2015; AKCA; AYAZ, 2020; BERKUN; KENET, 2008a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017;

SOYBILGIC; AVCIN, 2020; WINCUP; IOANNOU, 2018). LESJ é responsável pela maioria absoluta dos casos secundários de SAF (AGUIAR et al., 2015; AVCIN; CIMAZ; ROZMAN, 2009; BERKUN; KENET, 2008a; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017).

SAF Catastrófica compreende apenas 1% de todos os casos de SAF (MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; MIYAKIS et al., 2006). Os casos de SAF Catastrófica pediátrica corresponderam 10% de todos os casos registrados em um grande estudo multicêntrico internacional (BERMAN et al., 2014a).

#### 1.1.2.5. Patogênese

Diversos mecanismos pró-trombóticos participam da patogênese da SAF (figura 2). A  $\beta 2$  glicoproteína I ( $\beta 2$ GPI) é um co-fator de ligação (CAVAZZANA et al., 2018b) e principal alvo dos aPL patogênicos (CHATURVEDI; BRODSKY; MCCRAE, 2019; ROSINA et al., 2021, VREEDE 2017), representa uma ponte entre a resposta inata e a cascata da coagulação (ROSINA et al., 2021). É uma molécula circular composta por 5 domínios, que após modificações como sua ligação a cardiolipina e aos lipopolissacarídeos ou estados oxidativos, abre-se e toma a forma de “J” (ROSINA et al., 2021). Com isso, expõe o domínio 1 (D1) aos aPL (ROSINA et al., 2021). A anexina 2 e os receptores *Toll-like 2* e 4 são responsáveis por apoiar a ligação entre os fosfolípidos e os aPL (VELÁSQUEZ et al., 2018, VREEDE 2017).

Os aPL inibem a síntese do óxido nítrico, um vasodilatador, através da  $\beta 2$ GPI e do receptor 2 da apolipoproteína o que favorece a formação de trombo, aumento da adesão de leucócitos e modificações no tônus vascular. Esses mecanismos podem estar associados a presença de condições mais graves da SAF (VELÁSQUEZ et al., 2018).

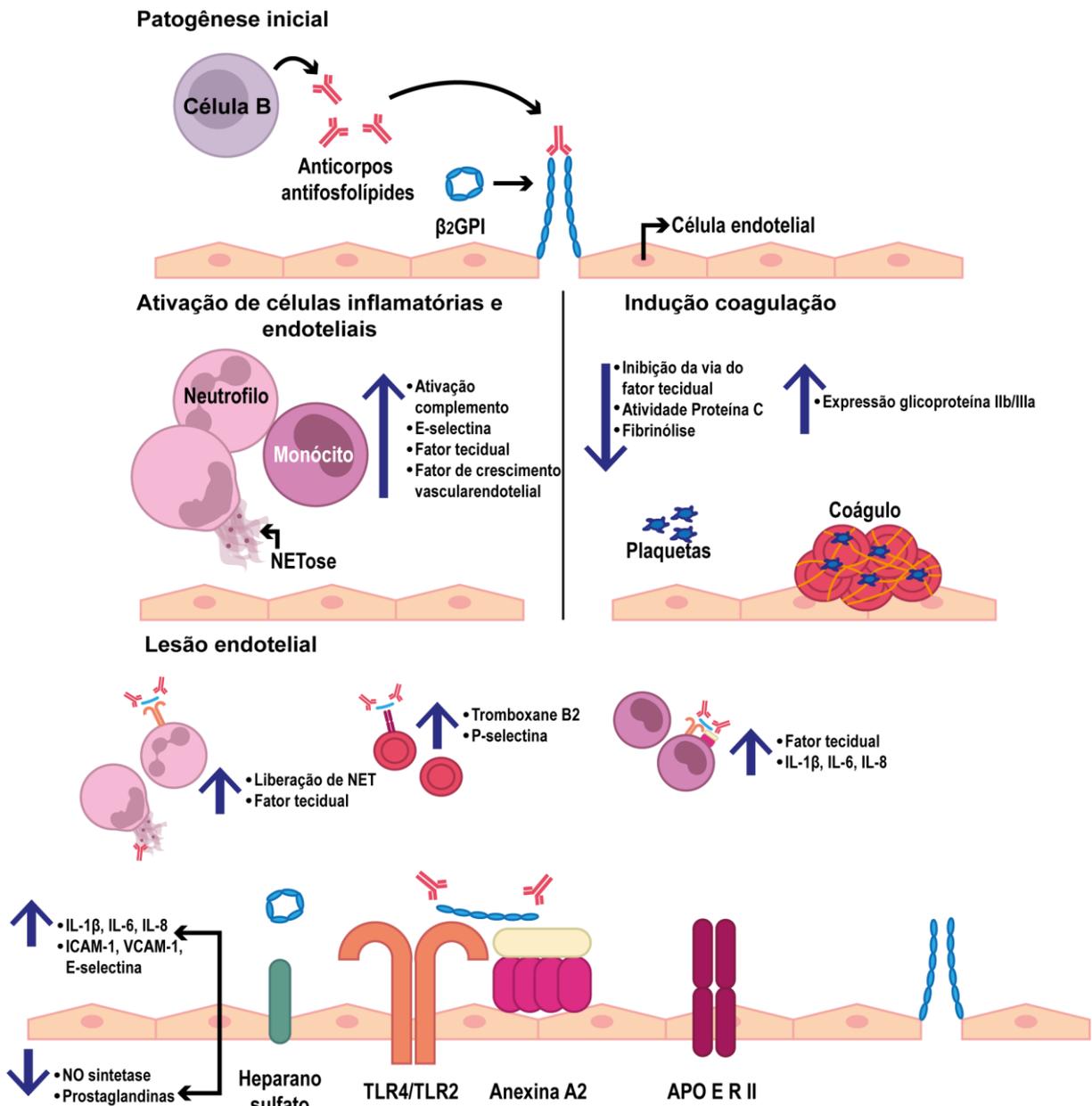
A síntese de fator tecidual, que tem papel pró-trombótico, ocorre devido à interação do endotélio com os monócitos que são ativados tanto por ação direta dos aPL quanto pela expressão da proteína 1 quimioatrativa de monócitos (VELÁSQUEZ et al., 2018).

A cascata do complemento é ativada através da via clássica pela ação direta dos aPL (ROSINA et al., 2021) inibindo a fibrinólise, ativando células endoteliais e plaquetas (CHATURVEDI; BRODSKY; MCCRAE, 2019; VELÁSQUEZ et al., 2018).

O papel dos neutrófilos foi descrito recentemente em vários estudos que demonstraram que pacientes adultos com SAF tem número elevado de NET e DNA livre na circulação (CAVAZZANA et al., 2018b; ZAH 2018; VREEDE 2017). As NETs são induzidas pela ação do complexo  $\beta$ 2GPI-anti  $\beta$ 2GPI mediada pelos receptores *Toll-like 2* (ZAH 2018). Além da superprodução de NETs, há prejuízo na sua degradação, com consequente síntese do fator tecidual (GARCIA; ERKAN, 2018b) e ativação direta da cascata da coagulação (ROSINA et al., 2021).

Algumas associações genéticas com HLA DR e DQ e genes da autoimunidade como o STAT4 foram demonstradas (BERKUN; KENET, 2008b).

**Figura 2:** Visão global da patogênese da SAF



B2GPI –  $\beta$ 2 glicoproteína I; NET – redes extracelulares de neutrófilos; IL-1 $\beta$ - interleucina-1 $\beta$ ; IL-6 – interleucina 6; IL-8 – interleucina 8; ICAM-1 – molécula de adesão intercelular 1; VCAM-1- molécula de adesão 1; NO sintetase – óxido nítrico sintetase; APO ER II – Apolipoproteína ER II. Fonte: autoral.

### 1.1.2.6. Diagnóstico

O diagnóstico é sempre um desafio (WINCUP; IOANNOU, 2018). O critério classificatório atualizado de Sapporo (*Updated Sapporo criteria* de 2006) é utilizado na prática nos adultos, porém não é diagnóstico e seu propósito foi o uso em pesquisa

para assegurar a uniformidades de coortes Quadro 3 (AGUIAR et al., 2015; GARCIA; ERKAN, 2018a; MIYAKIS et al., 2006; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; SOYBILGIC; AVCIN, 2020). Inclui como manifestações clínicas a trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos e perdas fetais adicionada a positividade de pelo menos um aPLs (MIYAKIS et al., 2006; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017). A positividade dos aPLs deve ser repetida após 12 semanas do primeiro teste (MIYAKIS et al., 2006; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017). A titulação deve ser média ou alta para ser considerada clinicamente relevante (MIYAKIS et al., 2006; ROSINA et al., 2021). Para seu diagnóstico é necessário pelo menos um evento trombótico clínico e um critério laboratorial (BELIZNA et al., 2018a; MIYAKIS et al., 2006).

**Quadro 3** – Critério para SAF Pediátrica adaptado de Myakis et al.

<b>Critério clínico</b>	Trombose vascular: 1 ≥ arterial, venosa ou de pequenos vasos
<b>Critério laboratorial</b>	<p>Presença de anticorpos antifosfolípidos em ≥2 ocasiões com intervalo ≥12 semanas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presença de anticoagulante lúpico no plasma</li> <li>2. Título alto ou moderado de Anticardiolipina IgG or IgM</li> <li>3. Título alto ou moderado de Anti- β2 Glycoproteína I IgG or IgM</li> </ol>

Classificado como SAF pediátrica quando 1 critério clínico e pelo menos 1 critério laboratorial estão presentes.

Não há critério para SAF pediátrica (AGUIAR et al., 2015; AVCIN; CIMAZ; ROZMAN, 2009; BERKUN; KENET, 2008a; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; SOYBILGIC; AVCIN, 2020). *Experts* sugeriram a retirada da morbidade gestacional do critério de Sapporo atualizado (MIYAKIS et al., 2006), assim adaptando-o a realidade pediátrica já que esse dado é raramente aplicado a essa faixa etária (AGUIAR et al., 2015; BERKUN; KENET, 2008a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; MIYAKIS et al., 2006; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; WINCUP; IOANNOU, 2018). Deve ser usado como um guia e não como uma fórmula rígida (GARCIA; ERKAN, 2018a)(Garcia).

Em 2017, as recomendações para diagnóstico e tratamento de SAF pediátrica foram publicadas pelo SHARE (*Single Hub and Access point for Pediatric Rheumatology in Europe*) (GROOT et al., 2017c). O grupo salienta que o critério dos adultos é específico, entretanto pouco sensível na pediatria (GROOT et al., 2017c; ROSINA et al., 2021; SOYBILGIC; AVCIN, 2020). Vários autores reforçam a necessidade da elaboração de um novo critério voltado à pediatria com a incorporação das manifestações não-trombóticas da doença (GROOT et al., 2017c; SOYBILGIC; AVCIN, 2020; WINCUP; IOANNOU, 2018).

SAF Catastrófica pediátrica também é definida quando inicia abaixo dos 18 anos de idade (BERMAN et al., 2014b; GO; O'NEIL, 2017). O diagnóstico é feito por critério de classificação preliminar de 2003 (SHOENFELD, 2003) emprestado dos adultos. Tem boa especificidade e valor preditivo positivo (GO; O'NEIL, 2017). Pode ser classificada como SAF Catastrófica provável ou definitiva Quadro 4 (GO; O'NEIL, 2017; SHOENFELD, 2003).

#### **Quadro 4.** Critério preliminar para classificação de SAF Catastrófica

- 
1. Evidência de envolvimento de três ou mais órgãos, sistemas e/ou tecidos
  2. Aparecimento de manifestações simultâneas com menos de uma semana de intervalo
  3. Confirmação histológica de oclusão de pequeno vaso em pelo menos um órgão ou tecido
  4. Confirmação laboratorial da presença de anticorpos antifosfolípides (Anticoagulante lúpico e/ou Anticardiolipina)

##### **SAF Catastrófica definida**

- Todos os 4 critérios

##### **SAF Catastrófica Provável**

- Todos os 4 critérios, exceto por ser em apenas dois órgãos, sistemas e/ou tecidos
  - Todos os 4 critérios, exceto pela ausência de confirmação laboratorial com intervalo de 6 semanas devido à morte do paciente de um paciente nunca testado para aPL
  - 1,2 e 4
  - 1, 3 e 4 e o desenvolvimento de um terceiro evento com mais de uma semana, mas menos de um mês, apesar da anticoagulação
-

### 1.1.2.7. Quadro clínico

#### **Manifestações trombóticas**

Os eventos trombóticos são a marca registrada da SAF, são diversos e podem ser de natureza venosa ou arterial e acometer qualquer nível da árvore vascular (AVČIN et al., 2008a, 2009; BERKUN; KENET, 2008b; DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003a; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; RAO et al., 2017; ROSINA et al., 2021). O sítio mais comum são as veias profundas de membros inferiores (AVČIN et al., 2008a, 2009; BERKUN; KENET, 2008b; GARCIA; ERKAN, 2018a; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; RAO et al., 2017; ROSINA et al., 2021; SOYBILGIC; AVCIN, 2020; WINCUP; IOANNOU, 2018). Outros sítios de destaque são o sistema nervoso central, com a trombose de seio cavernoso (AGUIAR et al., 2015; AVČIN et al., 2008a, 2009; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016), e o tromboembolismo pulmonar (A.; A., 1997; GARCIA; ERKAN, 2018a; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; RAO et al., 2017; WINCUP; IOANNOU, 2018).

Há diferença nos eventos trombóticos entre SAFF de SAFS. SAFF tem maior frequência de eventos arteriais, com maior apresentação de doença cerebrovascular (DCV) e SAFS de eventos venosos (AVČIN et al., 2009; BERKUN; KENET, 2008b; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; ROSINA et al., 2021; SOYBILGIC; AVCIN, 2020).

#### **Manifestações não-trombóticas**

O espectro clínico da SAF estendeu para além das manifestações trombóticas (AVČIN et al., 2009; BERKUN; KENET, 2008b; ROSINA et al., 2021). As manifestações não-trombóticas são importantes e podem preceder os eventos trombóticos na pediatria (AVČIN et al., 2009; ROSINA et al., 2021). Porém, não estão contempladas no critério atual (AGUIAR et al., 2015; GROOT et al., 2017c; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017). A ampla diversidade de sinais e sintomas não-

trombóticos mostram que a SAF é realmente uma desordem sistêmica (ROSINA et al., 2021). No quadro 5 estão listadas as principais manifestações de SAF pediátrica.

**Quadro 5 – Principais manifestações de SAF pediátrica**

<b>Clinica</b>	
<b>Trombótica</b>	Arterial, venosa, mista e de pequenos vasos
<b>Não- Trombótica</b>	
Cardíaca	Vegetação valvular, espessamento valvular
Neurológica	Coreia, epilepsia, migrânea, desordem de humor, déficit cognitivo, mielite transversa
Cutânea	<i>Livedo reticularis</i> , fenômeno de Raynaud, úlcera cutânea, púrpura <i>fulminans</i>
Hematológica	Trombocitopenia, anemia hemolítica autoimune, Síndrome de Evans, diáteses hemorrágicas

#### 1.1.2.8. Anticorpos antifosfolípidos

Os aPLs são anticorpos diagnósticos e patogênicos na SAF (MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016). Compreendem um grupo heterogêneo de anticorpos contra fosfolipídios com carga negativa ou fosfolipídios ligados a proteínas plasmáticas (AVČIN; SILVERMAN, 2007a). Seu principal alvo é a proteína plasmática  $\beta 2$  – glicoproteína I que se liga avidamente aos fosfolípidos da membrana celular (GARCIA; ERKAN, 2018a).

A presença de aPLs na população saudável ocorre em 10% dos doadores de sangue para a aCL e 1% para o LA. Apenas menos de 1% desses continuam positivos após 1 ano (GARCIA; ERKAN, 2018b).

Na suspeita de SAF pediátrica os seguintes aPLs devem ser solicitados: LA, aCL IgG e IgM, anti- $\beta 2$  GPI IgG e IgM (AVČIN; SILVERMAN, 2007a; GROOT et al., 2017c; SOYBILGIC; AVCIN, 2020). A persistência de sua positividade deve ser reavaliada após 12 semanas do primeiro teste, especialmente na pediatria, pois crianças têm maior frequência de aPLs positivos transitoriamente após infecções (A.; A., 1997;

AVČIN et al., 2008a, 2009; AVČIN; SILVERMAN, 2007a; CAMPOS et al., 2013; ROSINA et al., 2021; SOYBILGIC; AVCIN, 2020).

Crianças apresentam frequência média de LA em torno de 70%, maior que nos adultos (AGUIAR et al., 2015; AVČIN et al., 2008a; BERKUN; KENET, 2008b; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; WINCUP; IOANNOU, 2018). LA é o teste universalmente aceito como de maior valor preditivo para trombooses (A.; A., 1997; AGUIAR et al., 2015; BERKUN; KENET, 2008b; FUNKE et al., 2017; MA et al., 2018a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; ROSINA et al., 2021; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; SOYBILGIC; AVCIN, 2020).

Tanto a aCL IgG e IgM quanto o anti- $\beta$ 2 GPI IgG e IgM precisam estar em níveis intermediários ou altos, ou seja, acima de 40 GPL ou MPL ou acima do percentil 99, para firmar o diagnóstico de SAF (MIYAKIS et al., 2006; SOYBILGIC; AVCIN, 2020). aCL tem menor especificidade para SAF, entretanto apresenta maior sensibilidade (ROSINA et al., 2021).

Pacientes positivos para dois ou três aPLs apresentam maior risco de sofrer um evento trombótico, assim como aqueles com maiores títulos desses mesmos anticorpos (AGUIAR et al., 2015; FUNKE et al., 2017; ROSINA et al., 2021).

No caso de LESJ, os aPLs são encontrados em mais de 50% dos casos e a aCL é o mais prevalente (DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003a; ROSINA et al., 2021). Esses anticorpos são preditores relevantes de dano irreversível em pacientes com LES (GARCIA; ERKAN, 2018a; ROSINA et al., 2021), particularmente renal e cerebral (ROSINA et al., 2021; SINGH et al., 2009b). SAF tem o poder de causar dano grave já nos estágios precoces da doença e em indivíduos com LES (TORRICELLI et al., 2020).

#### **1.1.2.9. Recorrências**

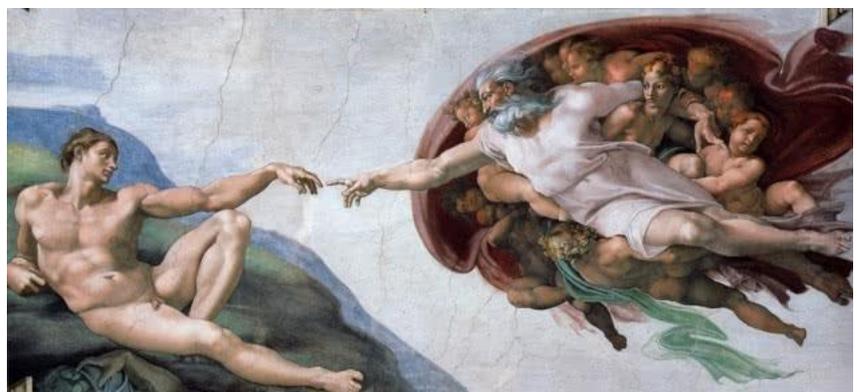
Apesar do tratamento correto, muitos pacientes experimentam eventos trombóticos recorrentes (CAVAZZANA et al., 2018b; SOYBILGIC; AVCIN, 2020; TORRICELLI et al., 2020). Recorrência tende a apresentar-se no mesmo sítio circulatório

anteriormente afetado (AGUIAR et al., 2015; AVČIN et al., 2009; ROSINA et al., 2021; SOYBILGIC; AVCIN, 2020).

Existe uma maior taxa de recorrência de eventos trombóticos em crianças do que em adultos (AGUIAR et al., 2015; AVČIN et al., 2008a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017; WINCUP; IOANNOU, 2018). De acordo com o registro pediátrico de SAF 19% dos pacientes tiveram quadro trombótico recorrente (AVČIN et al., 2008a, 2009; RUMSEY; MYONES; MASSICOTTE, 2017).

A presença de mais de um aPL e anticorpos persistentemente positivos expõe o paciente a risco elevado de eventos recorrentes (MA et al., 2018a; SOYBILGIC; AVCIN, 2020). Importante ressaltar que a mortalidade por episódio trombótico recorrente é maior do que a mortalidade por sangramentos (RAO et al., 2017).

## 2. JUSTIFICATIVA



A criação de Adão, obra de Michelângelo do ano 1511, expressa o mistério, a espontaneidade e a força da criação divina. Faz parte do Renascimento que tem foco na valorização do indivíduo.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A junção de duas patologias autoimunes como LESJ e SAF traz condições graves com risco de mortalidade e de dano irreversível em pacientes na faixa etária pediátrica. Não há trabalhos na literatura que nos forneçam dados em grande escala do real perfil epidemiológico desta condição. Portanto, a realização de um levantamento epidemiológico multicêntrico nacional elucidará a prevalência de SAF em pacientes com LESJ, bem como as características demográficas dos pacientes e as manifestações clínicas e laboratoriais envolvidas.

### 3. OBJETIVOS



Monalisa, ano 1503, de Leonardo da Vinci, um polímata, ou seja, um sábio aprofundado em várias áreas, incluindo anatomia.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo primário**

- Avaliar a prevalência de SAF nos pacientes com LESJ.

#### **3.2. Objetivos secundários**

- Descrever o perfil dos anticorpos antifosfolípidos na população com LESJ.
- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com LESJ e SAF.
- Descrever as manifestações trombóticas e não-trombóticas da SAF.
- Analisar as características clínicas dos pacientes com LESJ com e sem SAF.
- Analisar as características laboratoriais dos pacientes com LESJ com e sem SAF.
- Analisar a atividade de doença e o dano cumulativo dos pacientes com LESJ com e sem SAF.

#### 4. PACIENTES E MÉTODOS



O Realismo traz a sobriedade silenciosa voltada para o cientificismo. O Homem Desesperado, ano 1843, de Gustave Courbet mostra o auto-retrato do artista.

## **4. PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1. Tipo de estudo**

Realizou-se um estudo retrospectivo, multicêntrico nacional, em centros de referência universitários de reumatologia pediátrica, que abrangeu as 5 regiões do Brasil. O centro coordenador foi o Instituto da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **4.2. Duração do estudo**

O estudo iniciou em 2016 com o treinamento dos centros participantes e estendeu-se até 2020.

### **4.3. População estudada**

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LESJ pelo critério do ACR (RHEUMATISM, 1997) atendidos consecutivamente até maio de 2017.

### **4.4. Critérios de inclusão**

- Diagnóstico de LESJ pelo critério classificatório do ACR de 1992
- Idade inferior a 18 anos ao diagnóstico do LESJ

### **4.5. Critérios de exclusão**

- Pacientes que preenchiam menos de 4 critérios do ACR para LESJ
- Idade superior a 18 anos ao diagnóstico do LESJ
- Prontuários incompletos

## 4.6. Coleta de dados

Foi criado pelo centro coordenador um protocolo padronizado para coleta dos dados contendo variáveis em três momentos da evolução do paciente: ao diagnóstico, dados cumulativos (durante todo o seguimento) e na última consulta. Todos os coordenadores dos centros participantes foram treinados em uma reunião realizada no Congresso Brasileiro de Reumatologia de 2016 em Brasília.

Para esse projeto foram utilizados os dados cumulativos dos pacientes coletados no prontuário físico e/ou eletrônico conforme cada serviço. Para a análise estatística a amostra foi dividida em dois grupos: pacientes com LESJ sem SAF e pacientes com LESJ com SAF.

O protocolo contém os seguintes parâmetros:

- Dados de identificação
- Dados demográficos (idade, sexo, raça, distribuição nacional)
- Critérios diagnósticos de LESJ de acordo com o ACR
- Presença de SAF e de SAF Catastrófica
- Manifestações trombóticas da SAF
- Manifestações não-trombóticas da SAF
- Recorrência dos eventos trombóticos
- Manifestações clínicas cumulativas
- Alterações imunológicas cumulativas
- Escore de atividade do LESJ (SLEDAI-2K)
- Tratamentos cumulativos
- Escore de dano cumulativo (SLICC/ACR – DI)

### 4.6.1. Identificação

A identificação foi feita pelas iniciais do nome, nome da mãe e número do cartão do Sistema Único de Saúde utilizando mais de uma variável para não haver duplicação de pacientes.

#### **4.6.2. Idade**

Foi registrada a idade em anos ao diagnóstico com base na data de nascimento no prontuário. Na última consulta na idade foi utilizada a idade em anos escrita na evolução médica ou calculada conforme a data deste atendimento.

#### **4.6.3. Sexo**

Os pacientes foram classificados em sexo feminino ou masculino.

#### **4.6.4. Critério diagnóstico de LESJ**

Os pacientes foram classificados como portadores de LESJ conforme o critério classificatório do ACR se possuísem 4 ou mais critérios.

#### **4.6.5. Presença de SAF e de SAF Catastrófica**

O critério classificatório atualizado de Sapporo (*Updated Sapporo criteria* de 2006) foi a base para o diagnóstico de SAF nas crianças e nos adolescentes da amostra (MIYAKIS et al., 2006). O diagnóstico de SAF foi avaliado se estava presente concomitante ao diagnóstico de LESJ ou no seguimento.

A SAF Catastrófica foi diagnosticada baseando-se no critério classificatório preliminar de 2003 (SHOENFELD, 2003).

#### **4.6.6. Manifestações trombóticas**

Descreveu-se todos os eventos trombóticos dos pacientes com LESJ-SAF com seu sítio vascular (arterial, venoso, pequenos vasos ou misto) e orgânico.

#### 4.6.7. Manifestações não-trombóticas

Manifestações não-trombóticas cardíacas, cutâneas e ataxia foram avaliadas e descritas. Manifestações do sistema nervoso foram analisadas dentro das síndromes neuropsiquiátricas do ACR (AD et al., 1999b) para LESJ e comparadas entre o grupo LESJ-SAF e LESJ sem SAF.

#### 4.6.8. Recorrência dos eventos trombóticos

Tanto a presença quanto o número de eventos trombóticos foram analisados no grupo de pacientes com LESJ-SAF.

#### 4.6.9. Manifestações clínicas cumulativas

##### 4.6.9.1. Tempo de duração de doença

A duração do LESJ foi calculada através da data de diagnóstico e a data da última consulta.

##### 4.6.9.2. Manifestações clínicas cumulativas

As manifestações clínicas coletadas foram as seguintes: **febre**, **adenomegalia** maior que 1 cm; **hepatomegalia** palpável a pelo menos 2 cm rebordo costal direito; **esplenomegalia** palpável ou macicez à percussão em topografia do Traube; **rash malar**; **lúpus discoide**; **fotosensibilidade**; **úlceras mucosas** oral ou nasofaríngea; **alopecia**; **vasculite** (púrpura palpável, gangrena, úlceras, nódulos, infartos peri ou sub-ungueal); **artrite**; **miosite**; **pleurite** (dor pleurítica, com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural); **pericardite** (dor pericárdica com atrito ou derrame pericárdico ou eletrocardiograma ou ecocardiograma compatível); **hematúria** (mais de 5 hemácias por campo no exame de urina excluindo litíase renal, infecções e outras causas de hematúria); **leucocitúria** (mais de 5 leucócitos por campo no exame de

urina excluindo infecções); **cilindrúria** hemática ou de granulosos; **proteinúria** (acima de 0,5 g por dia); **hipertensão arterial sistêmica** (média da pressão sistólica e/ou diastólica superior ou igual ao percentil 95 para idade, sexo e estatura em três ou mais ocasiões); insuficiência renal aguda (aumento súbito da creatinina acima de 2 mg/dl ou segundo o critério de RIFLE pediátrico – Anexo 3); **insuficiência renal crônica** (preenchimento do critério a ou b, sendo a) dano renal por tempo  $\geq 3$  meses, definido por anormalidades estruturais ou funcionais, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular, manifestado por qualquer dos seguintes: anormalidades anatomopatológicas; ou marcadores de dano renal, incluindo anormalidades séricas ou urinárias, ou anormalidades nos exames de imagem; e b) taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por tempo  $\geq 3$  meses, com ou sem dano renal); **nefrite** (alteração de sedimento urinário e/ou de função renal); **biópsia renal** (para as biópsias renais realizadas até o ano de 2004 foi utilizada a classificação da Organização Mundial de Saúde / *International Study of Renal Diseases in Children* (ISKDC) de 1982 (Churg & Sobin, 1982) Anexo 4; a partir de 2004 utilizou-se a classificação histológica da nefrite lúpica proposta pela Organização Mundial de Saúde e revisada pela Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN) e pela Sociedade de Patologia Renal) Anexo 5; **sistema nervoso central** conforme a classificação do ACR (meningite asséptica, doença cerebral vascular, síndrome desmielinizante, cefaleia, coreia, convulsões, estado confusional agudo, transtorno de ansiedade, transtorno de humor, distúrbio cognitivo, psicose, mielopatia); **sistema nervoso periférico** conforme a classificação do ACR (Síndrome de Guillain-Barré, disfunção autonômica, mononeuropatia, neuropatia craniana, plexopatia, miastenia gravis) Anexo 6; **alterações visuais** (corpos cetóides ou hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias de coroide, ou neurite óptica, excluindo causas infecciosas, drogas ou hipertensão); **anemia hemolítica** (com reticulocitose ou teste de Coombs direto positivo); **leucopenia** (leucócitos  $< 4.000\text{mm}^3$  em duas ou mais ocasiões distintas); **linfopenia** (linfócitos  $< 1.500/\text{mm}^3$  em duas ou mais ocasiões distintas); **trombocitopenia** (plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$  na ausência de drogas que justifiquem essa alteração);

#### 4.6.9.3. Alterações imunológicas cumulativas

O **FAN** foi avaliado pela técnica de imunofluorescência indireta com fígado de rato como substrato ou imunofluorescência indireta com células de carcinoma epidermóide de laringe como substrato (Hep2). Foram descritos padrão e titulação do anticorpo.

Os anticorpos antifosfolípidos analisados foram: **LA** foi analisado de acordo com as diretrizes da *International Society on Thrombosis and Hemostasis*; **aCL IgG e IgM**; **anti –  $\beta$ 2 GPI IgG e IgM** foram medidos pelo método *Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA). Foram considerados positivos se a positividade ocorreu em duas amostras com intervalo de 12 semanas entre elas.

A positividade dos autoanticorpos foi definida conforme o kit utilizado em cada serviço. Os anticorpos analisados e suas técnicas foram os seguintes: **anti-Sm** (hemaglutinação passiva ou ELISA); **anti-RNP**; **anti-Ro/SSA** (ELISA); **anti-La/SSB** (ELISA); **anti-DNA ds** (imunofluorescência indireta ou ELISA); **anti-P ribossomal** (ELISA).

A hipocomplementenemia foi avaliada pelas frações do complemento (**C3, C4 ou CH50**) abaixo do valor de referência de cada serviço. O complemento foi avaliado pelas técnicas de imunodifusão, imunoensaio turbidimétrico ou imunonefelometria.

#### **4.6.10. Atividade de doença**

Foi utilizada a medida da atividade do LESJ na última consulta através do escore SLEDAI-2K, anotando-se a soma dos achados e sua descrição (TOUMA; UROWITZ; GLADMAN, 2013b).

#### **4.6.11. Tratamentos cumulativos**

Foram avaliados os tratamentos utilizados pelos pacientes durante todo o tempo de doença. Coletou-se dados das medicações a seguir: prednisona; pulso de metilprednisolona; antimaláricos (difosfato de cloroquina e sulfato de hidroxicloroquina); anti-inflamatórios não hormonais (AINES); azatioprina; ciclosporina; metotrexate; micofenolato mofetil; ciclofosfamida; gamaglobulina; rituximabe.

#### **4.6.12. Escore de dano cumulativo**

Foi utilizado o escore de dano do SLICC/ACR – DI medido na última consulta, anotando-se a pontuação e a descrição das alterações (GLADMAN et al., 1996).

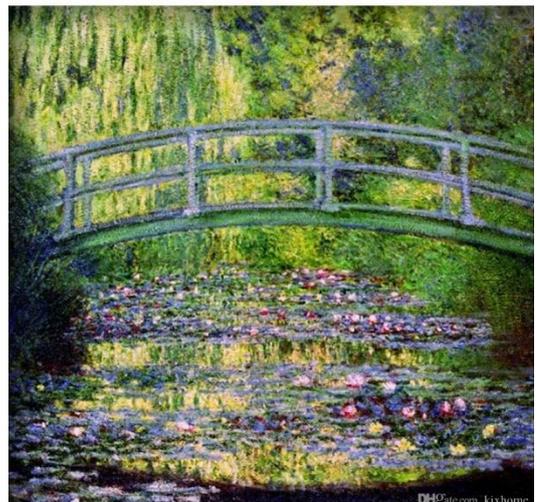
#### **4.7. Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software SPSS. OS resultados foram descritos como frequência para variáveis categóricas e mediana ou média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas. Dados com distribuição normal ou não-normal foram, respectivamente, comparados pelo teste t de Student e teste de Mann-Whitney. Diferença de variáveis categóricas foram avaliadas de acordo com o teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado de Pearson, conforme indicado. O nível de significância em todas as análises foi  $p < 0,05$ . A correção de Holm-Bonferroni para múltiplas correções foi realizada ajustando o nível de relevância ( $p < 0,0009$ ).

#### **4.8. Ética**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da FMUSP e em cada centro colaborador de acordo com a declaração de Helsinck e sua atualização 2013. No comitê do Hospital da Criança de Brasília o número de homologação do projeto CAAE 20023719.1.2012.0068. Os centros foram liberados do TCLE devido ao desenho retrospectivo.

## 5. RESULTADOS



O impressionismo traz várias percepções para a natureza, com cada artista mostrando suas impressões sensoriais de cor, luz, som e movimento de um momento. A ponte japonesa de Claude Monet foi pintada em vários momentos de sua vida.

## 5. Resultados

### 5.1. Perfil epidemiológico dos pacientes

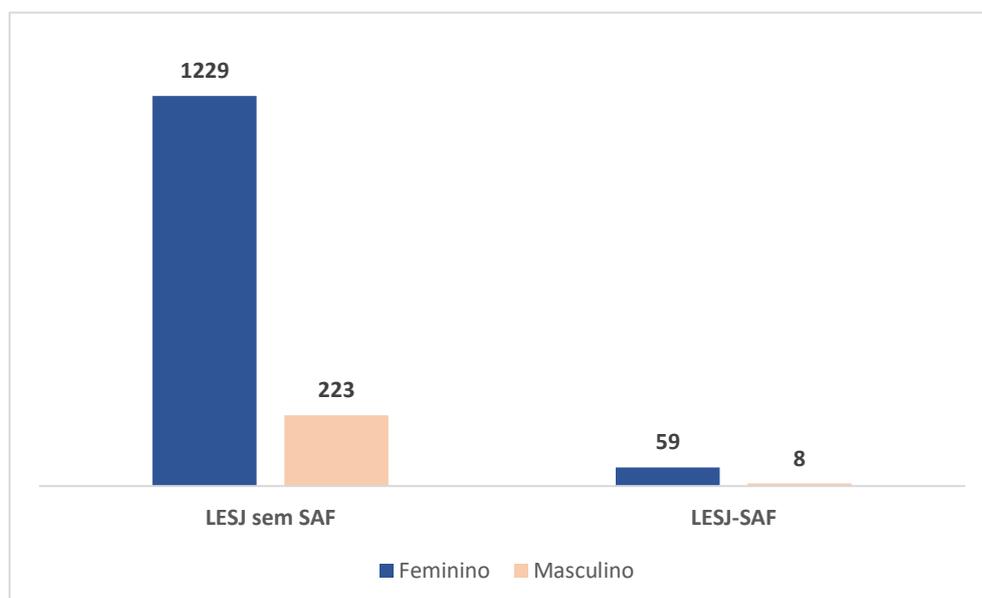
#### 5.1.1. Tamanho da amostra

Foram avaliados 1697 pacientes no total. Após análise foram excluídos 178(10%): 79 por prontuários incompletos e 99 por doença do tecido conectivo com 3 ou menos critérios do ACR. A amostra final foi constituída de 1519 pacientes com LESJ. Destes, 1452 fizeram parte do grupo de pacientes com LESJ sem SAF e 67 (4%) do grupo LESJ com SAF (LESJ-SAF).

#### 5.1.2. Gênero

O sexo masculino constituiu, respectivamente, 223 pacientes (15%) e 8 pacientes (12%) nos grupos LESJ sem SAF e LESJ-SAF (Figura 3).

**Figura 3:** Prevalência por sexo em cada grupo (n=1519)



Fonte: autoral

### 5.1.3. Idade

A mediana de idade foi semelhante nos dois grupos: 12 anos. Variou de 0 a 18 anos no grupo LESJ sem SAF e de 4 a 18 anos no grupo LESJ-SAF.

### 5.1.4. Distribuição por centros de referência

O estudo avaliou pacientes das 5 regiões geográficas do Brasil (Figura 4), observando-se maior prevalência de casos na região sudeste (71%). Encontramos a seguinte distribuição por regiões:

#### 1. Sul

Total de 63 pacientes assim distribuídos: Hospital Evangélico de Curitiba – 32 e do Grupo Hospitalar Conceição em Porto Alegre - 31.

#### 2. Sudeste

Total de 1083 pacientes assim distribuídos: Instituto da Criança da Universidade de São Paulo - 285, Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo - 51, Universidade Federal de São Paulo – 194, Universidade Estadual Paulista de Botucatu – 44, Santa Casa de São Paulo – 43, Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto – 73, Universidade de Campinas – 97, Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba – 15, Hospital Menino Jesus em São Paulo – 6, Hospital Darcy Vargas em São Paulo – 47, Universidade Federal de Minas Gerais – 33, Hospital Universitário Pedro Ernesto – 29, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – 69, Universidade Federal do Rio de Janeiro – 61.

#### 3. Centro-oeste: 124

Total de 124 pacientes assim distribuídos: Hospital da Criança de Brasília José Alencar – 65, Universidade de Brasília – 29, Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – 68.

#### 4. Nordeste: 215

Total de 215 pacientes assim distribuídos: Universidade Federal da Bahia – 29, Hospital Geral de Fortaleza – 65, Hospital Albert Sabin – 32, Hospital de Clínicas de Pernambuco – 32, Obras Irmã Dulce – 31, Hospital Universitário Wanderley em João Pessoa - 26.

#### 5. Norte: 34

Universidade Federal do Pará com 34 pacientes.

**Figura 4:** Número de pacientes incluídos por região do país.



Fonte: autoral

## 5.2. Perfil dos anticorpos antifosfolípides nos pacientes com LESJ

As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio de frequência (n) e porcentagem (%) na tabela 4 para cada variável a seguir: anticorpos antifosfolípides; aCL IgG e IgM; anti –  $\beta$ 2 GPI IgG e IgM; LA; um anticorpo antifosfolípides positivo (independente de qual anticorpo); dois anticorpos antifosfolípides positivos

(independentes de quais anticorpos) e três anticorpos antifosfolípidos positivos (as três classes de anticorpo avaliados).

**Tabela 4 – Perfil dos anticorpos antifosfolípidos nos pacientes com LESJ**

		n	%
Anticorpos antifosfolípidos	Ausente	867	64,51
	Presente	477	35,49
	Sem dados	175	
anti – $\beta$ 2 GPI	Ausente	418	89,89
	Presente	47	10,11
	Sem dados	1054	
aCL IgG	Ausente	990	76,92
	Presente	297	23,08
	Sem dados	232	
aCL IgM	Ausente	1017	80,46
	Presente	247	19,54
	Sem dados	255	
LA	Ausente	984	82,97
	Presente	202	17,03
	Sem dados	333	
Um positivo	Não	1039	76,85
	Sim	313	23,15
	Sem dados	167	
Dois positivos	Não	1283	94,90
	Sim	69	5,10
	Sem dados	167	
Três positivos	Não	1328	98,37
	Sim	22	1,63
	Sem dados	169	
Total		1519	100,00

Fonte: autoral

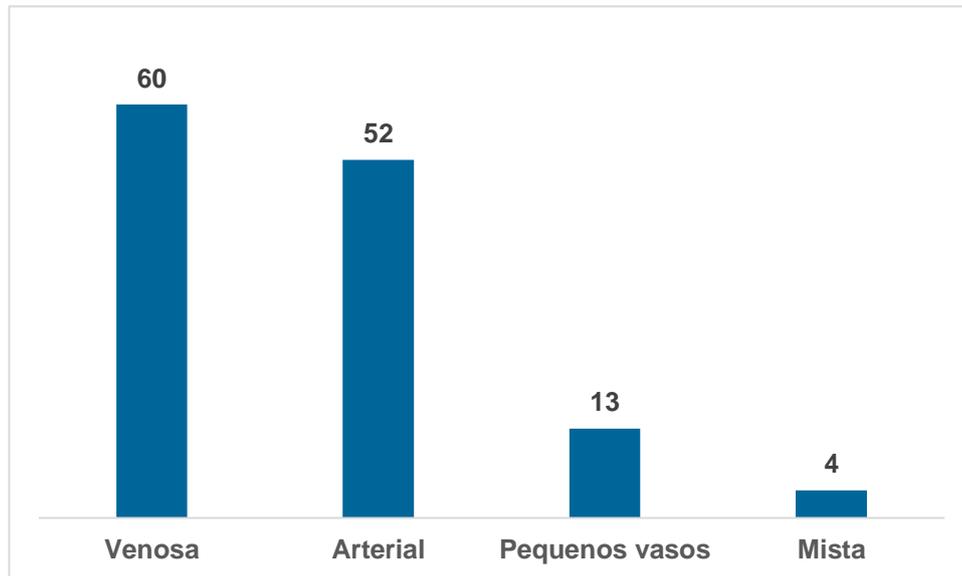
### 5.3. Presença de SAF e de SAF catastrófica

O diagnóstico de SAF foi feito em 67 (4%) pacientes no total de 1519 incluídos. Em 39 (58%) o diagnóstico foi realizado simultaneamente ao diagnóstico de LESJ. Nenhum paciente apresentou quadro compatível com SAF catastrófica.

#### 5.4. Manifestações trombóticas

A trombose venosa foi a manifestação trombótica mais comumente encontrada em 40/67 (60%) dos casos (Figura 5), sendo que destes, 29/40 (72%), tiveram acometimento de veias profundas de membros inferiores.

**Figura 5:** Prevalência das manifestações trombóticas no grupo de pacientes com LESJ e SAF (n=67)



Fonte: autoral

A trombose arterial ocorreu em 35/67 (52%) com a DCV como manifestação mais importante (86% dos casos).

A trombose de pequenos vasos ocorreu em 9/67 (13%) e a trombose mista em 3/67 (4%).

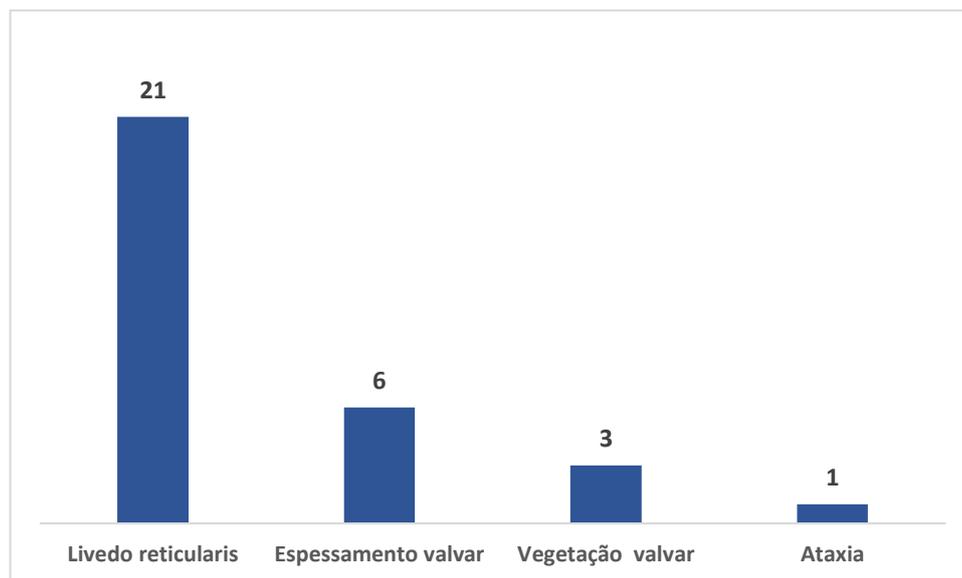
Complicações gestacionais foram observadas em 1/67 (1%) com perda fetal antes da 8ª semana gestacional.

#### 5.5. Manifestações não-trombóticas

As manifestações não-trombóticas ocorreram em 21/67 (31%) dos pacientes do grupo LESJ-SAF (figura 6). O livedo *reticularis* foi mais encontrado em 14/67 (21%) dos

casos. Dentre as manifestações cardíacas, encontramos espessamento valvar em 4/67 (6%) e vegetações valvares estéreis em 2/67 (3%). Todas as alterações cardíacas foram evidenciadas em ecocardiograma transtorácico com doppler. Apenas 1 paciente apresentou ataxia.

**Figura 6:** Prevalência de manifestações não trombóticas dos pacientes com LESJ e SAF (n=67)



Fonte: autoral

## 5.6. Recorrência eventos trombóticos

Dos 67 pacientes do grupo LESJ-SAF, 18 (27%) apresentaram recorrência dos eventos trombóticos. Todos, com exceção de um paciente, tiveram episódio único de recorrência.

## 5.7. Manifestações clínicas cumulativas

### 5.7.1. Tempo de duração da doença

O tempo de duração do LESJ em anos foi 3,6 no grupo LESJ sem SAF e 4,9 no grupo LESJ-SAF. Não houve diferença estatística entre os grupos.

### **5.7.2. Manifestações constitucionais**

A febre foi observada no grupo LESJ-SAF em 39/66 (59%) e no grupo LESJ sem SAF 875/1437 (61%) com  $p=0.770$ ; perda de peso foi observada em 20/65 (31%) no grupo LESJ-SAF e 504/1423 (35%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0.443$ ; adenomegalia foi observada em 17/66 (26%) no grupo LESJ-SAF e 336/1425 (24%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0.684$ ; hepatomegalia foi observada em 15/64 (23%) no grupo LESJ-SAF e 279/1442 (20%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0.494$ ; esplenomegalia foi observada em 15/66 (23%) no grupo LESJ-SAF e 141/1418 (10%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0.001$ .

### **5.7.3. Manifestações muco-cutâneas**

Rash foi encontrado em 44/65 (68%) no grupo LESJ-SAF e em 938/1438 (65%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,683$ ; rash discoide foi observado em 6/65 (9%) no grupo LESJ-SAF e em 113/1413 (8%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,721$ ; fotossensibilidade foi encontrada em 34/65 (52%) no grupo LESJ-SAF e em 888/1483 (62%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,117$ ; úlceras orais foram observadas em 22/65 (34%) no grupo LESJ-SAF e em 660/1436 (46%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,046$ ; alopecia foi vista em 34/65 (52%) no grupo LESJ-SAF e em 690/1439 (48%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,492$ ; vasculite foi observada em 27/66 (41%) no grupo LESJ-SAF e em 388/ 1433 (27%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,014$ .

### **5.7.4. Manifestações musculoesqueléticas**

Artrite foi encontrada em 42/65 (65%) no grupo LESJ-SAF e em 1069/1444 (74%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,092$ ; miosite foi observada em 5/65 (8%) no grupo LESJ-SAF e em 84/1432 (6%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,586$ .

### **5.7.5. Manifestações cardiopulmonares**

Pleurite foi observada em 16/66 (24%) no grupo LESJ-SAF e em 325/1435 (23%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,726$ ; pericardite foi encontrada em 20/66 (30%) no grupo LESJ-SAF e em 370/1432 (26%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,419$ .

### **5.7.6. Manifestações renais**

Hematúria foi encontrada em 30/65 (46%) no grupo LESJ-SAF e em 792/1434 (55%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,150$ ; piúria foi observada em 28/65 (43%) no grupo LESJ-SAF e em 715/1426 (50%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,265$ ; cilindrúria foi vista em 17/64 (27%) no grupo LESJ-SAF e em 392/1424 (28%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,866$ ; proteinúria acima de 500 mg/dia foi encontrada em 35/64 (55%) no grupo LESJ-SAF e em 806/1408 (57%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,686$ ; hipertensão arterial sistêmica foi observada em 31/66 (47%) no grupo LESJ-SAF e em 468/1434 (33%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,016$ ; insuficiência renal aguda foi vista em 13/65 (20%) no grupo LESJ-SAF e em 219/1430 (15%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,308$ ; insuficiência renal crônica foi vista em 3/65 (5%) no grupo LESJ-SAF e em 77/1429 (5%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=1,000$ ; microangiopatia trombótica foi encontrada em 1/49 (2%) no grupo LESJ-SAF e em 6/1117 (0,5%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,260$ ; tubulopatia foi observada em 2/42 (5%) no grupo LESJ-SAF e em 30/1047 (3%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,352$ .

### **5.7.7. Manifestações neuropsiquiátricas**

As manifestações do SNC ocorreram em 45/67 (67%) no grupo LESJ-SAF e em 528/1440 (37%) no grupo LESJ sem SAF com  $p<0,0001$ . A DCV foi observada em 27/67 (40%) no grupo LESJ-SAF e em 13/1452 (1%) no grupo LESJ sem SAF com  $p<0,0001$ . As duas variáveis estão fortemente associadas a presença de SAF no LESJ.

A presença de manifestações do SNP foi observada em 7/67 (10%) no grupo LESJ-SAF e em 18/1452 (1%) no grupo LESJ sem SAF com  $p < 0,0001$ . A polineuropatia foi encontrada em 6/67 (9%) no grupo LESJ-SAF e em 18/1452 (1%) no grupo LESJ sem SAF com  $p < 0,0001$ . As duas também estão fortemente associadas a SAF.

#### **5.7.8. Manifestações visuais**

Alterações visuais foram encontradas em 5/67 (7%) no grupo LESJ-SAF e em 47/1434 (3%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,078$ .

#### **5.7.9. Escore de atividade de doença – SLEDAI – 2K**

O SLEDAI-2K foi analisado de duas formas em 1402 pacientes: SLEDAI-2K na última visita e SLEDAI-2K na última visita  $\geq 8$ . Na primeira avaliação foi observada mediana do SLEDAI-2K de 2 (variação 0-34) no grupo LESJ-SAF e de 2 (variação 0 – 52) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,965$ . A presença de SLEDAI-2K  $\geq 8$  foi encontrada em 15/60 (25%) no grupo LESJ-SAF e em 317/1342 (24%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,806$ .

#### **5.7.10. Escore de dano cumulativo – SLICC/ACR-DI**

O SLICC/ACR-DI foi analisado de duas formas em 1391 pacientes: mediana dos grupos e SLICC-ACR/DI  $\geq 1$ . A mediana do grupo LESJ-SAF foi 1 (variação 0 – 5) e no grupo LESJ sem SAF foi zero (variação 0 – 7) com  $p < 0,0001$ . SLICC-ACR/DI  $\geq 1$  foi observado em 35/61 (57%) no grupo LESJ-SAF e em 362/1330 (27%) no grupo LESJ sem SAF com  $p < 0,0001$ .

#### **5.7.11. Óbitos**

Ocorreram 5/57 (9%) no grupo LESJ-SAF e em 63/1261 (5%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,212$ .

Os resultados das manifestações cumulativas estão resumidos na tabela 1.

**Tabela 1.** Dados demográficos, manifestações clínicas cumulativas e escores nos pacientes LESJ-SAF e LESJ sem SAF (n=1.519)

Variáveis	LESJ-SAF (n=67)	LESJ sem SAF (n=1.452)	P
<b>Dados demográficos</b>			
Idade diagnóstico de LESJ, anos, n=1.519	12 (4-18)	12 (0-18)	0.238
Duração da doença, anos, n=1.435	4.9 (0-17)	3.6 (0-22)	0.047
Gênero masculino, n=1.519	8/67 (12)	223/1452 (15)	0.474
<b>Manifestações clínicas cumulativas</b>			
<b>Constitucional</b>			
Febre, n=1.503	39/66 (59)	875/1437 (61)	0.770
Perda de peso > 2 kg, n=1.488	20/65 (31)	504/1423 (35)	0.443
Linfonodopatia, n=1.491	17/66 (26)	336/1425 (24)	0.684
Hepatomegalia, n=1.487	15/64 (23)	279/1422 (20)	0.494
Esplenomegalia, n=1.484	15/66 (23)	141/1418 (10)	0.001
<b>Mucocutâneo</b>			
Rash, n=1.503	44/65 (68)	938/1438 (65)	0.683
Rash discoide, n=1.478	6/65 (9)	113/1413 (8)	0.721
Fotossensibilidade, n=1.498	34/65 (52)	888/1433 (62)	0.117
Úlceras orais, n=1.501	22/65 (34)	66/1436 (46)	0.046
Alopecia, n=1.504	34/65 (52)	690/1439(48)	0.492
Vasculite, n=1.499	27/66 (41)	388/1433(27)	0.014
Vasculite digital, n=1.004	6/43(14)	58/966 (6)	0.050
<b>Musculoesquelética</b>			
Artrite, n=1.509	42/65 (65)	1069/1444(74)	0.092
Miosite, n=1.497	5/65 (8)	84/1432 (6)	0.586
<b>Cardiopulmonar</b>			
Pleurite, n=1.501	16/66 (24)	325/1435 (23)	0.762
Pericardite, n=1.498	20/66 (30)	370/1432 (26)	0.419
<b>Renal</b>			
Hematuria, n=1.499	30/65 (46)	792/1434 (55)	0.150
Piuria, n=1.491	28/65 (43)	715/1426 (50)	0.265
Cilindros urinários, n=1.488	17/64 (27)	392/1424 (28)	0.866
Proteinúria > 500mg/dia, n=1.472	35/64 (55)	806/1408 (57)	0.686
Hipertensão arterial, n=1.500	31/66 (47)	468/1434 (33)	0.016

Insuficiência renal aguda, n=1.495	13/65 (20)	219/1430 (15)	0.308
Inauficiência renal crônica, n=1.494	3/65 (5)	77/1429 (5)	1.000
Microangiopatia trombótica, n=1.116	1/49 (2)	6/1117 (0.5)	0.260
Tubulopatia, n=1.089	2/42 (5)	30/1047 (3)	0.352
<b>Neuropsiquiátrico</b>			
Sistema nervoso central, n=1.507	45/67 (67)	528/1440 (37)	<0.0001*
Doença cerebrovascular, n=1.519	27/67 (40)	13/1452 (1)	<0.0001*
Sistema nervoso periférico, n=1.519	7/67 (10)	44/1452 (3)	0.001
Polineuropatia, n=1,519	6/67 (9)	18/1452 (1)	<0.0001*
<b>Alterações visuais</b> , n=1.501	5/67 (7)	47/1434 (3)	0.078
<b>Escore de atividade de doença na última visita</b>			
SLEDAI-2K, n=1,402	2 (0-34)	2 (0-52)	0.965
SLEDAI-2K ≥ 8, n=1,402	15/60 (25)	317/1342 (24)	0.806
<b>Escore de dano cumulativo na última visita</b>			
SLICC/ACR-DI, n=1,391	1 (0-5)	0 (0-7)	<0.0001*
SLICC/ACR-DI ≥ 1, n=1,391	35/61 (57)	362/1330 (27)	<0.0001*
<b>Óbito</b> , n=1,318	5/57 (9)	63/1261 (5)	0.212

Resultados estão apresentados em n (%), média ou mediana ± desvio padrão, SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLICC-ACR/DI- Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index; \*valor P value acordo com correção de Bonferroni para múltiplas comparações (P<0.0009). Fonte: autoral.

### 5.7.12. Alterações hematológicas

Nenhuma das alterações hematológicas avaliadas mostrou associação com a SAF, conforme os resultados: anemia hemolítica autoimune foi observada em 28/66 (42%) no grupo LESJ-SAF e em 422/1437 (30%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,024$ ; leucopenia foi observada em 33/66 (50%) no grupo LESJ-SAF e em 704/1435 (49%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,881$ ; Linfopenia foi observada em 47/65 (72%) no grupo LESJ-SAF e em 959/1436 (67%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,354$ ; trombocitopenia foi observada em 22/66 (33%) no grupo LESJ-SAF e em 365/1434 (25%) no grupo LESJ sem SAF com  $p=0,153$ .

### 5.7.13. Alterações imunológicas cumulativas

Apenas os aPL apresentaram associação com a SAF nos pacientes estudados: LA foi observado em 41/61 (67%) no grupo LESJ-SAF e em 161/1124 (14%) no grupo LESJ sem SAF com  $p < 0,0001$ ; aCL IgG foi observado em 51/67 (76%) no grupo LESJ-SAF e em 246/1220 (20%) no grupo LESJ sem SAF com  $p < 0,0001$ ; aCL IgM foi observado em 43/67 (64%) no grupo LESJ-SAF e em 204/1197 (17%) no grupo LESJ sem SAF com  $p < 0,0001$ ; foi observado em 19/40 (47%) no grupo LESJ-SAF e em 28/425 (7%) no grupo LESJ sem SAF com  $p < 0,0001$ ; VDRL falso positivo foi observado em 13/57 (23%) no grupo LESJ-SAF e em 40/819 (5%) no grupo LESJ sem SAF com  $p < 0,0001$ ; FAN foi observado em 63/64 (98%) no grupo LESJ-SAF e em 1358/1381 (98%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 1,000$ ; Anti-dsDNA foi observado em 45/63 (71%) no grupo LESJ-SAF e em 1045/1384 (75%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,460$ ; Anti-Sm foi observado em 27/60 (45%) no grupo LESJ-SAF e em 481/1293 (37%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,223$ ; Anti-RNP foi observado em 12/53 (23%) no grupo LESJ-SAF e em 274/1203 (23%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,982$ ; Anti SSA/Ro foi observado em 14/53 (26%) no grupo LESJ-SAF e em 362/1203 (30%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,567$ ; Anti SSB/La foi observado em 10/51 (20%) no grupo LESJ-SAF e em 162/1188 (14%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,227$ ; Anti P-ribossomal foi observado em 5/26 (19%) no grupo LESJ-SAF e em 53/365 (14%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,565$ ; Hipocomplementenemia foi observada em 55/63 (87%) no grupo LESJ-SAF e em 1076/1372 (78%) no grupo LESJ sem SAF com  $p = 0,092$ . As alterações laboratoriais estão resumidas na tabela 2.

**Tabela 2** – Anormalidades hematológicas cumulativas, hipocomplementenemia e autoanticorpos em pacientes LESJ-SAF e LESJ sem SAF (n=1.519)

Variáveis cumulativas	LESJ-SAF (n=67)	LESJ sem SAF (n=1.452)	P
<b>Anormalidades hematológicas</b>			
Anemia hemolítica autoimune, n=1.503	28/66 (42)	422/1437 (30)	0.024
Leucopenia $< 4,000/\text{mm}^3$ , n=1.501	33/66 (50)	704/1435 (49)	0.881
Linfopenia $< 1,500/\text{mm}^3$ , n=1.501	47/65 (72)	959/1436 (67)	0.354
Trombocitopenia, $< 100,000/\text{mm}^3$ , n=1.500	22/66 (33)	365/1434 (25)	0.153

<b>Hipocomplementenemia, n=1.435</b>	55/63 (87)	1076/1372(78)	0.092
<b>Autoanticorpos,</b>			
Anticorpo antinuclear (ANA), n=1.445	63/64 (98)	1358/1381(98)	1.000
Anti-dsDNA, n=1.447	45/63 (71)	1045/1384(75)	0.460
Anti-Sm, n=1.353	27/60 (45)	481/1293 (37)	0.223
Anti-RNP, n=1.256	12/53 (23)	274/1203 (23)	0.982
Anti SSA/Ro, n=1.256	14/53 (26)	362/1203 (30)	0.567
Anti SSB/La, n=1.239	10/51 (20)	162/1188 (14)	0.227
Anti-P ribossomal n= 391	5/26 (19)	53/365 (14)	0.565
Anticoagulante lúpico, n=1.185	41/61 (67)	161/1124 (14)	<0.0001*
Anticardiolipin IgG, n=1.287	51/67 (76)	246/1220 (20)	<0.0001*
Anticardiolipin IgM, n=1.264	43/67 (64)	204/1197 (17)	<0.0001*
Anti-β 2 glicoproteína-I, n=465	19/40 (47)	28/425 (7)	<0.0001*
VDRL falso positivo, n=876	13/57 (23)	40/819 (5)	<0.0001*

Resultados estão apresentados em n (%), VDRL - venereal disease research laboratory, \*valor P de acordo com correção de Bonferroni para múltiplas comparações (P<0.0009). Fonte: autoral.

## 6. Discussão



As emoções e sentimentos foram expressos em formas retorcidas, dramáticas e subjetivas no Expressionismo. Vicent VanGogh mostrou sua inquietude mental na obra A noite estrelada.

## **6. Discussão**

### **6.1. Dados demográficos**

A coorte apresentada é a maior já publicada em LESJ e faz parte de um grande grupo brasileiro que possui várias publicações anteriores (NOVAK et al., 2018; SETOUE et al., 2018). A distribuição entre os gêneros é semelhante a estudos prévios com predominância do sexo feminino nos dois grupos LESJ sem SAF e LESJ-SAF. Em relação à idade, no que condiz aos pacientes com LESJ, a mediana é a mesma encontrada em outras coortes com diagnóstico da doença no início da puberdade (A.; A., 1997; DRIEST et al., 2015; HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018; LUKIĆ et al., 2013; SAWHNEY, 2016; SILVA, 2016b; SMITH et al., 2019; TANG; LIM; ARKACHAISRI, 2021). A literatura mostra diferença na idade de LESJ-SAF, pois no caso de pacientes de etnia asiática a idade de início da SAF associada ao LESJ é mais elevada, em torno de 15 anos (MA et al., 2018b; RAO et al., 2017). A distribuição do número de pacientes entre os centros colaboradores com o projeto está de acordo com o número de serviços e de profissionais na área da reumatologia pediátrica, mostrando uma concentração maior na região sudeste (TERESA TERRERI et al., 2013; OLIVEIRA, 2020).

### **6.2. Perfil dos anticorpos antifosfolípidos nos pacientes com LESJ**

Os anticorpos antifosfolípidos causam impacto na qualidade de vida, pois estão ligados às apresentações da SAF, a manifestações do sistema nervoso e renais graves, assim como a devido a dano cumulativo e morte (GARCIA; ERKAN, 2018a; SOYBILGIC; AVCIN, 2020; ZAMORA-USTARAN et al., 2012). A frequência geral de anticorpos antifosfolípidos encontrada foi similar à de alguns estudos anteriores (DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b; LEVY et al., 2003), porém, inferior a outros (A.; A., 1997; AVČIN et al., 2008c; YU et al., 2006). Essa variação pode ser explicada pela

heterogeneidade da população estudada em relação à atividade e duração do LESJ e apresentação clínica (A.; A., 1997; AVČIN; SILVERMAN, 2007a).

### 6.3. Presença de SAF, manifestações e recorrências

A presença cumulativa de SAF foi incomum e menor em relação à estudos com amostras limitadas (DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b; VON SCHEVEN; GLIDDEN; ELDER, 2002). Demonstrou-se que mais da metade dos pacientes tinham diagnóstico de SAF juntamente ao de LESJ diferente de publicações anteriores (DRIEST et al., 2015; VON SCHEVEN; GLIDDEN; ELDER, 2002).

Tromboses venosas e arteriais foram as mais comuns assim como em outros trabalhos (A.; A., 1997; AVČIN et al., 2008a, 2009; DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b; DRIEST et al., 2015; MA et al., 2018b; VON SCHEVEN; GLIDDEN; ELDER, 2002). Esse resultado contrasta com Zamora-Ustaran onde a trombose de pequenos vasos foi a manifestação trombótica mais frequente (ZAMORA-USTARAN et al., 2012). A trombose venosa profunda e o DCV foram as manifestações trombóticas mais prevalentes nos pacientes estudados e mostra-se de acordo com publicações em pediatria (AVČIN et al., 2008a, 2009; DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b; MA et al., 2018b).

Ressalta a importância das manifestações não-trombóticas, especialmente na faixa etária estudada, e que estavam presente em um terço dos pacientes. O *livedo reticularis* é uma coloração violácea da pele causada pela estagnação de sangue em pequenos vasos dilatados (A.; A., 1997). A frequência foi comparada à encontrada em Campos (DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b), porém mais elevada do que aquela encontrada por Avcin (AVČIN et al., 2008a). Uma razão para essa discrepância seja o fato de que no último estudo tenha incluído pacientes com SAF primária e secundária, não apenas LESJ-SAF, e *livedo reticularis* é mais comum em LES.

Apesar das alterações cardíacas valvulares (vegetações e espessamentos) não serem tão comuns na pediatria são as mais frequentes manifestações de SAF (BERKUN; KENET, 2008a; MERONI; ARGOLINI; PONTIKAKI, 2016; TINCANI et al.,

2006; WINCUP; IOANNOU, 2018) e podem ser a primeira apresentação da SAF (SOYBILGIC; AVCIN, 2020). A gênese das valvulopatias parece estar relacionada com a presença dos aPLs, pois podem ser encontradas mesmo em pacientes portadores assintomáticos (ROSINA et al., 2021; TINCANI et al., 2006). A frequência foi semelhante a outros estudos (DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b; MA et al., 2018b; ZAMORA-USTARAN et al., 2012).

A taxa de recorrência é maior na SAF pediátrica (AGUIAR et al., 2015; WINCUP; IOANNOU, 2018). Entretanto não está claro se a relação é com a maior gravidade da doença ou com a adesão ao tratamento (AGUIAR et al., 2015; SOYBILGIC; AVCIN, 2020; WINCUP; IOANNOU, 2018). Um terço dos pacientes apresentou um episódio recorrente de evento trombótico, frequência próxima a de alguns estudos (AVČIN et al., 2008a, 2009; DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b), porém mais elevada do que Ma et al (MA et al., 2018b). As recorrências tendem ocorrer no mesmo sítio vascular do episódio inicial (AVČIN et al., 2009; SOYBILGIC; AVCIN, 2020).

#### **6.4. Manifestações cumulativas**

Manifestações neurológicas do SLE são mais comuns em crianças quando comparamos com os adultos (AVČIN et al., 2008c; BERKUN; KENET, 2008a; HAREL et al., 2006; SANTOS et al., 2019; SAWHNEY, 2016; SILVA, 2016b) e ocorrem em 65% dos pacientes durante a evolução da doença (AVČIN et al., 2008c; CHEN et al., 2004; HAREL et al., 2006; LEVY et al., 2003; SANTOS et al., 2019), especialmente no primeiro ano de doença (BENSELER; SILVERMAN, 2007; HAREL et al., 2006) e nem sempre estão relacionadas a episódios de flare (HAREL et al., 2006). São responsáveis por uma maior morbimortalidade em crianças e adolescentes com LESJ (BENSELER; SILVERMAN, 2007; GRAF, 2017; HAREL et al., 2006). Há uma grande variedade de sintomas do sistema nervoso relacionadas à APS de origem trombótica e não-trombótica (SANTOS et al., 2019; WINCUP; IOANNOU, 2018). No registro pediátrico de SAF, os achados neurológicos trombóticos e não trombóticos foram registrados, respectivamente, em 33% e em 16% dos indivíduos (AVČIN et al., 2009). A fisiopatologia se dá pela interação dos aPLs com os neurônios, vegetações valvares

assépticas, dano direto dos autoanticorpos e/ou coagulopatia (AGUIAR et al., 2015; AKCA; AYZ, 2020; AVČIN et al., 2008c; CAVAZZANA et al., 2018b; HAWRO et al., 2015; ROSINA et al., 2021; SCIASCIA et al., 2017; SHABAN; LEIRA, 2019).

Nosso resultado mostra que a associação de LESJ e SAF reforça o aparecimento de manifestações do SNC, tanto central quanto periférico, aumentando o risco de morbimortalidade. Essas manifestações são tão relevantes que estão contempladas no critério de classificação do ACR e do SLICC para LES e estão listadas como candidatos clínicos no novo critério de SAF, que se encontra em fase I/II (BARBHAIYA et al., 2021).

A doença cerebrovascular caracterizada por trombose aparece em até 25% de LESJ (BENSELER; SILVERMAN, 2007) e ocorre frequentemente em crianças com SAF (AVČIN et al., 2009). É considerada uma manifestação prevalente na SAF pediátrica (A.; A., 1997; SOYBILGIC; AVCIN, 2020) e uma das mais importantes causas de morte (CERVERA et al., 2015) com maior risco nos pacientes mais jovens (AKCA; AYZ, 2020; GRAF, 2017). Foi a manifestação neurológica mais prevalente entre os pacientes com LESJ-SAF assim como em estudos prévios (AVČIN et al., 2008c, 2009; BELIZNA et al., 2018b; DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b; VON SCHEVEN; GLIDDEN; ELDER, 2002).

Polineuropatia foi observada no grupo de pacientes LES-SAF. Em uma recente meta-análise foi considerada uma manifestação rara em LESJ. Alguns trabalhos avaliam a polineuropatia juntamente com Síndrome de Guilláin-Barré. Porém, como estudamos as duas patologias separadamente, podemos observar melhor a associação com SAF. Harel et al relataram 4 casos de polineuropatia em SLE e todos tinham aPLs positivos (HAREL et al., 2006).

## 6.5. Alterações laboratoriais

Não encontramos associação de LESJ-SAF com as alterações hematológicas como demonstrado na literatura (ABREU et al., 2015; AVCIN et al., 2008; AVČIN et al., 2008a; AVČIN; SILVERMAN, 2007b; BELIZNA et al., 2018b; BERKUN; KENET, 2008a; MA et al., 2018b; VON SCHEVEN; GLIDDEN; ELDER, 2002; ZAMORA-USTARAN et al., 2012; MIYAMAE, 2021). Talvez seja explicado pelo grande tamanho da amostra em comparação com estudos anteriores. Isso não quer dizer que manifestações hematológicas não devam ser olhadas como relevantes. Dentro da nova proposta de critério de classificação de SAF, que será composto por vários domínios, a trombocitopenia será incluída como domínio hematológico (BARBHAIYA et al., 2021). Seu aparecimento na SAF relaciona-se com a sua ativação induzida pelos aPL e pela sua destruição através de autoanticorpos (MIYAMAE, 2021).

Conforme demonstrado no nosso estudo os aPL estão muito associados à LES-SAF e por isso devem realmente fazer parte do critério de classificação (BARBHAIYA et al., 2021; GROOT et al., 2017b; MIYAKIS et al., 2006). Atuam na patogênese da doença induzindo um estado pró-inflamatório e pró-trombótico através de diversos mecanismos (GARCIA; ERKAN, 2018a; ROSINA et al., 2021; MIYAMAE, 2021). A principal doença autoimune de ocorrência dos aPL é o LES. Estudos mostram que esses anticorpos flutuam durante o follow-up do LES podendo estar associado a atividade da doença (GROOT et al., 2017b), e devem ser coletados anualmente para avaliação de risco (GROOT et al., 2017b; ROSINA et al., 2021).

## 6.6. Dano cumulativo

Como já foi mencionado, os aPLs associam-se a maior morbidade nos pacientes com LESJ (CAVAZZANA et al., 2018b; DESCLOUX et al., 2008; SAWHNEY, 2016; SOYBILGIC; AVCIN, 2020; ZAMORA-USTARAN et al., 2012). Mostramos que não só a presença desses anticorpos, mas também a presença de SAF, é responsável por essa maior morbidade nas crianças e adolescentes lúpicos, confirmando estudos

anteriores (AVČIN et al., 2008c; LEVY et al., 2003). Além do mais, LESJ-SAF com elevado dano cumulativo relaciona-se com doença de curso policíclico (DE ARRUDA CAMPOS et al., 2003b).

### **6.7. Força e limitações do estudo**

Um dos principais pontos fortes do estudo é o desenho multicêntrico com colaboração de centros de referência distribuídos em todas as regiões do nosso grande país. Pelo nosso conhecimento, essa é a maior casuística de LESJ e SAF publicada até o momento. Outro ponto relevante é a padronização do protocolo e treinamento dos membros do grupo, uniformizando a coleta de dados. A análise estatística usando a correção de Holm-Bonferroni reduz o viés em relação às múltiplas comparações, dando maior robustez aos resultados.

Contudo, o desenho retrospectivo, permitindo perda de dados, e o número limitado de testes de anti –  $\beta 2$  GPI e a ausência de avaliação de trombofilias hereditárias nos pacientes com SAF são limitações observadas no estudo.

## 7. Conclusões

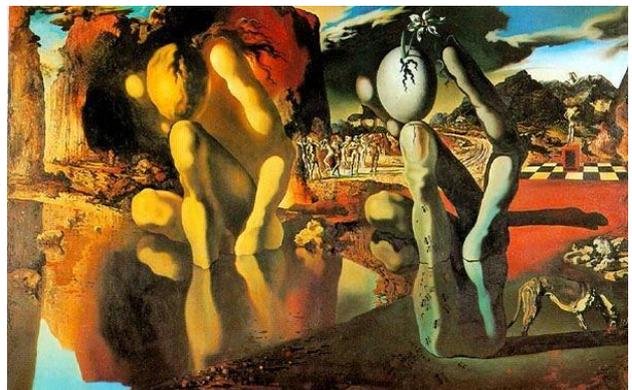


Os objetos foram decompostos e expostos em vários planos pelos artistas do Cubismo. Guernica de Pablo Picasso demonstra um dia na guerra civil espanhola.

## 7. Conclusões

- Nosso estudo multicêntrico mostrou que a associação de LESJ e SAF é incomum manifestando-se no decorrer da doença.
- OS anticorpos antifosfolípidos foram observados em 35% dos pacientes com LESJ com maior prevalência do aCL Ig G.
- A casuística é a maior publicada até o momento refletindo o perfil populacional avaliado, pois foi composto por pacientes de todas as cinco regiões do país. O perfil demográfico relativo ao sexo, idade e duração de doença foi semelhante entre os dois grupos avaliados.
- Os principais eventos trombóticos foram em sítios venosos e recorreram em quase um terço dos pacientes com LESJ-SAF.
- As manifestações neuropsiquiátricas demonstraram grande associação com LESJ-SAF com maior força na DVC e na polineuropatia.
- Crianças e adolescentes com LESJ-SAF estão mais expostos a dano cumulativo e conseqüente maior morbidade.

## 8. Perspectivas



O Surrealismo representa o irracional e o subconsciente, ponto onde a razão humana perde o controle. Metamorfose de Narciso, do artista Salvador Dalí, fala sobre ilusão e realidade.

## 8. Perspectivas

Esse estudo faz parte do Grupo Brasileiro de Lúpus Pediátrico (BRAC-LES), que primeiramente compôs-se de centros apenas da região sudeste do país e em 2016 estendeu-se para as outras regiões. Na primeira fase o grupo publicou 11 artigos. Na fase nacional, o grupo publicou 4 artigos, incluindo o presente estudo.

Atualmente dois novos trabalhos foram submetidos, revisados e aguardam a aceitação de publicação:

- The new 2019 eular/acr classification criteria at diagnosis: association with high-risk damage accrual in 670 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. Submissão: Revista Lupus.
- Renal Outcomes in 1528 Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Brazilian Multicenter Study. Submissão: Revista Clinical and Experimental Rheumatology.

Um novo projeto está em andamento com o objetivo de avaliar clusters de anticorpos com manifestações clínico-laboratoriais do LESJ.

Além do BRAC-LES, há um segundo manuscrito relacionado ao projeto de doutorado, composto por uma revisão narrativa sobre SAF pediátrica que está em revisão para publicação na revista Pediatric Drugs.

## 9. Produção científica relacionada ao material da tese



A arte contemporânea, que valoriza o conceito, a atitude e a ideia da obra, traz a artista brasileira Tarsila do Amaral. Na sua obra *A família*, retrata uma família típica no período pós-escravidão.

## **9. Produção científica relacionada ao material da tese**

### **9.1. Artigo publicado**

- Islabão AG, Mota LMH, Ribeiro MCM, Arabi TM, Cividatti GN, Queiroz LB et al. Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: A multicenter study with 1519 patients. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec;19(12):102693. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102693. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33164791.

### **9.2. Artigo submetido a publicação**

- “Managing antiphospholipid syndrome in children and adolescents: current and future prospects”. Submetido a *Pediatric Drugs* em junho de 2021.

## 10. Referências

A., Ravelli; A., Martini. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 657–676, 1997. Disponível em: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1997285606>.

ABREU, Mirhelen M. et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 401–414, 2015. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.002>.

AD, A. C. R.; COMMITTEE, H. O. C.; NEUROPSYCHIATRIC, O. N.; NOMENCLATURE, Lupus. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. **Arthritis & Rheumatism**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 599–608, 1999. a. DOI: 10.1002/1529-0131(199904)42:43.0.CO;2-F.

AD, A. C. R.; COMMITTEE, H. O. C.; NEUROPSYCHIATRIC, O. N.; NOMENCLATURE, Lupus. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. **Arthritis & Rheumatism**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 599–608, 1999. b. DOI: 10.1002/1529-0131(199904)42:43.0.CO;2-F.

AGUIAR, Cassyane L.; SOYBILGIC, Arzu; AVCIN, Tadej; MYONES, Barry L. Pediatric Antiphospholipid Syndrome. **Current Rheumatology Reports**, [S. l.], v. 17, n. 4, 2015. DOI: 10.1007/s11926-015-0504-5.

AIKAWA, Nádia E.; JESUS, Adriana A.; LIPHAUS, Bernadete L.; SILVA, Clovis A.; CARNEIRO-SAMPAIO, Magda; VIANA, Vilma S. T.; SALLUM, Adriana M. E. Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 126–131, 2012. DOI: 10.1186/1546-0096-10-s1-a14.

AKCA, Ummusen Kaya; AYAZ, Nuray Aktay. Comorbidities of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in children. **Current Rheumatology Reports**, [S. l.], v. 22, n. 6, 2020. DOI: 10.1007/s11926-020-00899-3.

ANAYA, Juan Manuel et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 256–264, 2012. DOI: 10.1007/s12016-012-8317-z.

ANAYA, Juan Manuel. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 13, n. 4–5, p. 423–426, 2014. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.049.

ARINGER, Martin et al. 2019 European League Against Rheumatism/American

College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and Rheumatology**, [S. l.], v. 71, n. 9, p. 1400–1412, 2019. DOI: 10.1002/art.40930.

AVČIN, T. et al. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. **Pediatrics**, [S. l.], v. 122, n. 5, p. e1100–e1107, 2008. DOI: 10.1542/peds.2008-1209. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-1209>.

AVČIN, T.; CIMAZ, R.; ROZMAN, B. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. **Lupus**, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 894–899, 2009. DOI: 10.1177/0961203309106917.

AVČIN, Tadej et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. **Pediatrics**, [S. l.], v. 122, n. 5, 2008. a. DOI: 10.1542/peds.2008-1209.

AVČIN, Tadej et al. The Ped-APS registry: The antiphospholipid syndrome in childhood. **Lupus**, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 894–899, 2009. DOI: 10.1177/0961203309106917.

AVČIN, Tadej; BENSELER, Susanne M.; TYRRELL, Pascal N.; ČUČNIK, Saša; SILVERMAN, Earl D. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care and Research**, [S. l.], v. 59, n. 2, p. 206–213, 2008. b. DOI: 10.1002/art.23334.

AVČIN, Tadej; BENSELER, Susanne M.; TYRRELL, Pascal N.; ČUČNIK, Saša; SILVERMAN, Earl D. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care and Research**, [S. l.], v. 59, n. 2, p. 206–213, 2008. c. DOI: 10.1002/art.23334.

AVČIN, Tadej; SILVERMAN, E. D. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. **Lupus**, [S. l.], v. 16, n. 8, p. 627–633, 2007. a. DOI: 10.1177/0961203307079036.

AVČIN, Tadej; SILVERMAN, E. D. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. **Lupus**, [S. l.], v. 16, n. 8, p. 627–633, 2007. b. DOI: 10.1177/0961203307079036.

BARBHAIYA, Medha et al. **Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria**. [s.l: s.n.]. DOI: 10.1002/acr.24520.

BELIZNA, Cristina et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 739–745, 2018. a. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.027.

BELIZNA, Cristina et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 739–745, 2018. b. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.027. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.027>.

BENSELER, S. M.; SILVERMAN, Earl D. Neuropsychiatric involvement in pediatric

systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [S. l.], v. 16, n. 8, p. 564–571, 2007. DOI: 10.1177/0961203307078971.

BERKUN, Yackov; KENET, Gili. Pediatric antiphospholipid syndrome. **Israel Medical Association Journal**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 45–47, 2008. a. DOI: 10.5152/eurjrheum.2019.19160.

BERKUN, Yackov; KENET, Gili. Pediatric antiphospholipid syndrome. **Israel Medical Association Journal**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 45–47, 2008. b. DOI: 10.5152/eurjrheum.2019.19160.

BERMAN, Horacio et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of 45 patients from the “CAPS registry”. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 157–162, 2014. a. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.004.

BERMAN, Horacio et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of 45 patients from the “CAPS registry”. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 157–162, 2014. b. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.004.

BOMBARDIER, Claire et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. **Arthritis & Rheumatism**, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 630–640, 1992. DOI: 10.1002/art.1780350606.

BORGIA, Roberto Ezequiel; SILVERMAN, Earl D. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: An update. **Current Opinion in Rheumatology**, [S. l.], v. 27, n. 5, p. 483–492, 2015. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000208.

CAMPOS, Lucia M. A. 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 and Research**, [S. l.], v. 65, n. 7, p. 1121–1127, 2013. DOI: 10.1002/acr.21948.

CAVAZZANA, Ilaria; ANDREOLI, Laura; LIMPER, Maarten; FRANCESCHINI, Franco; TINCANI, Angela. Update on Antiphospholipid Syndrome: Ten Topics in 2017. **Current Rheumatology Reports**, [S. l.], v. 20, n. 3, 2018. a. DOI: 10.1007/s11926-018-0718-4.

CAVAZZANA, Ilaria; ANDREOLI, Laura; LIMPER, Maarten; FRANCESCHINI, Franco; TINCANI, Angela. Update on Antiphospholipid Syndrome: Ten Topics in 2017. **Current Rheumatology Reports**, [S. l.], v. 20, n. 3, 2018. b. DOI: 10.1007/s11926-018-0718-4.

CERVERA, R. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 74, n. 6, p. 1011–1018, 2015. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.

CHATURVEDI, Shruti; BRODSKY, Robert A.; MCCRAE, Keith R. Complement in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 10, n. MAR, p. 1–9, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00449.

CHEN, Lingyan; MORRIS, David L.; VYSE, Timothy J. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: An update. **Current Opinion in Rheumatology**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 423–433, 2017. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000411.

CHEN, Yu Shu; YANG, Yao Hsu; LIN, Yu Tsai; CHIANG, Bor Luen. Risk of infection

in hospitalised children with systemic lupus erythematosus: A 10-year follow-up. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 235–238, 2004. DOI: 10.1007/s10067-004-0877-8.

COUTURE, Julie; SILVERMAN, Earl D. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, [S. l.], v. 28, n. 5, p. 488–496, 2016. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000317.

DE AMORIM, L. C. D.; MAIA, F. M.; RODRIGUES, C. E. M. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. **Lupus**, [S. l.], v. 26, n. 5, p. 529–536, 2017. DOI: 10.1177/0961203316688784. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203316688784>.

DE ARRUDA CAMPOS, Lúcia Maria; KISS, M. H.; D'AMICO, É. A.; ALMEIDA SILVA, C. A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 820–826, 2003. a. DOI: 10.1191/0961203303lu471oa.

DE ARRUDA CAMPOS, Lúcia Maria; KISS, M. H.; D'AMICO, É. A.; ALMEIDA SILVA, C. A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 820–826, 2003. b. DOI: 10.1191/0961203303lu471oa.

DEMIRKAYA, Erkan; SAHIN, Sezgin; ROMANO, Micol; ZHOU, Qing; AKSENTIJEVICH, Ivona. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 712, 2020. DOI: 10.3390/jcm9030712.

DESCLOUX, Elodie; DURIEU, I.; COCHAT, P.; VITAL DURAND, D.; NINET, J.; FABIEN, N.; CIMAZ, R. Paediatric systemic lupus erythematosus: Prognostic impact of antiphospholipid antibodies. **Rheumatology**, [S. l.], v. 47, n. 2, p. 183–187, 2008. DOI: 10.1093/rheumatology/kem335.

DRIEST, K. D.; STURM, M. S.; O'BRIEN, S. H.; SPENCER, C. H.; STANEK, J. R.; ARDOIN, S. P. Factors associated with thrombosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [S. l.], v. 25, n. 7, p. 749–753, 2015. DOI: 10.1177/0961203316638164.

ERRE, Gian Luca et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: A retrospective clinical and renal pathology study. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 34, n. 4, p. 535–541, 2014. DOI: 10.1007/s00296-013-2900-3.

ESTEVEZ, Gladys Cherres Xavier; GORMEZANO, Natali Weniger Spelling; PEREIRA, Oriany L.; KERN, David; SILVA, Clovis Almeida; PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues; KOZU, Katia Tomie; BONFÁ, Eloisa; AIKAWA, Nadia Emi. Distinct clinical correlates of immune thrombocytopenic purpura at diagnosis of childhood-onset and adult SLE. **Modern Rheumatology**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 649–653, 2018. DOI: 10.1080/14397595.2017.1386836.

EZEQUIEL BORGIA, Roberto; BARGMAN, Joanne M.; SILVERMAN, Earl D. Pediatric lupus nephritis. **Pediatric Rheumatology: A Clinical Viewpoint**, [S. l.], p.

345–363, 2016. DOI: 10.1007/978-981-10-1750-6\_26.

FERREIRA, Juliana C. O. A.; TRINDADE, Vitor C.; ESPADA, Graciela; MOREL, Zoilo; BONFÁ, Eloisa; MAGALHÃES, Claudia S.; SILVA, Clovis Artur. Epidemiology and management practices for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a survey in Latin America. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 37, n. 12, p. 3299–3307, 2018. DOI: 10.1007/s10067-018-4254-4.

FIOROT, Fernanda J. et al. Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 38, n. 10, p. 2857–2863, 2019. DOI: 10.1007/s10067-019-04631-0.

FRANCESANTONIO, Paulo Luiz Carvalho et al. III Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEp-2: Perspectiva histórica, controle de qualidade e associações clínicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 185–199, 2009. DOI: 10.1590/s1676-24442009000300003.

FRANCO, Juan Sebastian; MOLANO-GONZÁLEZ, Nicolás; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, Monica; ACOSTA-AMPUDIA, Yeny; MANTILLA, Rubén D.; AMAYA-AMAYA, Jenny; ROJAS-VILLARRAGA, Adriana; ANAYA, Juan Manuel. The coexistence of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in Colombians. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 9, n. 10, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0110242.

FREIRE, Paula Vieira; WATANABE, Elisa; DOS SANTOS, Nelita Rocha; BUENO, Cleonice; BONFÁ, Eloísa; DE CARVALHO, Jozélio Freire. Distinct antibody profile: A clue to primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus? **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 349–353, 2014. DOI: 10.1007/s10067-013-2472-3.

FREY, Nicholas P.; DAVIS, Edward P. Launch and commissioning the deep space climate observatory. **Advances in the Astronautical Sciences**, [S. l.], v. 157, n. September 2015, p. 999–1010, 2016. DOI: 10.1002/pbc.

FUNKE, Andreas; DANOWSKI, Adriana; ANDRADE, Danieli Castro Oliveira De; RÊGO, Jozelia; LEVY, Roger Abramino. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular TT - The importance of recognizing antiphospholipid syndrome in vascular medicine. **Jornal vascular brasileiro**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. f:140-l:149, 2017. Disponível em: [https://jvascbras.com.br/pdf/17-16-02/09\\_jvbAR20160114\\_PT.pdf](https://jvascbras.com.br/pdf/17-16-02/09_jvbAR20160114_PT.pdf).

GARCIA, David; ERKAN, Doruk. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. **New England Journal of Medicine**, 2018. a. DOI: 10.1056/NEJMra1705454.

GARCIA, David; ERKAN, Doruk. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 378, n. 21, p. 2010–2021, 2018. b. DOI: 10.1056/nejmra1705454.

GLADMAN, Dafna et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 39, n. 3, p. 363–369, 1996. DOI: 10.1002/art.1780390303.

GO, Ellen J. L.; O'NEIL, Kathleen M. The catastrophic antiphospholipid syndrome in

children. **Current Opinion in Rheumatology**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 516–522, 2017. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000426.

GORMEZANO, N. W. S.; KERN, D.; PEREIRA, O. L.; ESTEVES, G. C. X.; SALLUM, A. M. E.; AIKAWA, N. E.; PEREIRA, R. M. R.; SILVA, C. A.; BONFÁ, E. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: Differences between pediatric and adult patients. **Lupus**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 426–430, 2017. DOI: 10.1177/0961203316676379.

GOULART, Maria Fernanda Giacomini et al. Influence of air pollution on renal activity in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Pediatric Nephrology**, [S. l.], v. 35, n. 7, p. 1247–1255, 2020. DOI: 10.1007/s00467-020-04517-3.

GRAF, Jonathan. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 547–560, 2017. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.004>.

GROOT, Noortje et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 76, n. 11, p. 1788–1796, 2017. a. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210960.

GROOT, Noortje et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 76, n. 10, p. 1637–1641, 2017. b. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211001.

GROOT, Noortje et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 76, n. 10, p. 1637–1641, 2017. c. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211001.

GUTIÉRREZ-SUÁREZ, Raul; RUPERTO, Nicolino; GASTALDI, Roberto; PISTORIO, Angela; FELICI, Enrico; BURGOS-VARGAS, Rubén; MARTINI, Alberto; RAVELLI, Angelo. 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 and Rheumatism**, [S. l.], v. 54, n. 9, p. 2989–2996, 2006. DOI: 10.1002/art.22048.

HAREL, Liora; SANDBORG, Christy; LEE, Tzielan; VON SCHEVEN, Emily. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. **Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 33, n. 9, p. 1873–1877, 2006.

HARRY, Onengiya; YASIN, Shima; BRUNNER, Hermine. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. **Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 196, p. 22- 30.e2, 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.045>.

HAWRO, Tomasz; BOGUCKI, Andrzej; KRUPIŃSKA-KUN, Maria; MAURER, Marcus; WOŹNIACKA, Anna. Intractable headaches, ischemic stroke, and seizures

are linked to the presence of anti- $\beta$ 2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 1–14, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0119911.

HEDRICH, Christian M.; SMITH, Eve M. D.; BERESFORD, Michael W. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 488–504, 2017. DOI: 10.1016/j.berh.2018.02.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.02.001>.

HONG, Sandy D. et al. B lymphocyte stimulator expression in pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis patients. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 60, n. 11, p. 3400–3409, 2009. DOI: 10.1002/art.24902.

HRISTOVA, M. H.; STOYANOVA, V. S. Autoantibodies against complement components in systemic lupus erythematosus – role in the pathogenesis and clinical manifestations. **Lupus**, [S. l.], v. 26, n. 14, p. 1550–1555, 2017. DOI: 10.1177/0961203317709347.

HUGGINS, J. L.; HOLLAND, M. J.; BRUNNER, H. I. Organ involvement other than lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [S. l.], v. 25, n. 8, p. 857–863, 2016. DOI: 10.1177/0961203316644339.

ISLABÃO, Aline G. et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: A multicenter study with 1519 patients. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 19, n. 12, 2020. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102693.

JESUS, A. A.; LIPHAUS, B. L.; SILVA, C. A. A.; ANDRADE, L. E. C.; COUTINHO, A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Primary immunodeficiencies in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus patients. **Clin Exp Rheumatol**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 448, 2011. Disponível em:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70503978%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=0392856X&id=doi:&attile=Primary+immunodeficiencies+in+Juvenile+Systemic+Lupus+Erythematosus+patients&stitle=Clin.+Exp.+R.>

KLUMB, Evandro Mendes et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S. l.], v. 55, n. 1, p. 1–21, 2015. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.09.008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>.

LEVY, D. M.; MASSICOTTE, M. P.; HARVEY, E.; HEBERT, D.; SILVERMAN, Earl D. Thromboembolism in paediatric lupus patients. **Lupus**, [S. l.], v. 12, n. 10, p. 741–746, 2003. DOI: 10.1191/0961203303lu458oa.

LIPHAUS, Bernadete L.; UMETSU, Natalia; JESUS, Adriana A.; BANDO, Silvia Y.; SILVA, Clovis A.; CARNEIRO-SAMPAIO, Magda. Molecular characterization of the complement C1q, C2 and C4 genes in Brazilian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. **Clinics**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 220–227, 2015. DOI: 10.6061/clinics/2015(03)12.

LOPES, S. R. M. et al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. **Lupus**, [S. l.], v. 26, n. 9, p. 996–1001, 2017. DOI: 10.1177/0961203317690616.

LUKIĆ, A. et al. **Paediatric rheumatology Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Croatia: demographic, clinical and laboratory features, and factors influencing time to diagnosis** *Clinical and Experimental Rheumatology*. [s.l.: s.n.].

MA, Jingran; SONG, Hongmei; WEI, Min; HE, Yanyan. Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 37, n. 5, p. 1295–1303, 2018. a. DOI: 10.1007/s10067-017-3776-5.

MA, Jingran; SONG, Hongmei; WEI, Min; HE, Yanyan. Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 37, n. 5, p. 1295–1303, 2018. b. DOI: 10.1007/s10067-017-3776-5.

MACEDO, Ana Catarina Lunz; ISAAC, Lourdes. Systemic lupus erythematosus and deficiencies of early components of the complement classical pathway. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 7, n. FEB, p. 1–7, 2016. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00055.

MADISON, Jacqueline A.; DUARTE-GARCÍA, Alí; ZUO, Yu; KNIGHT, Jason S. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome in adults and children. **Current Opinion in Rheumatology**, [S. l.], v. 32, n. 3, p. 215–227, 2020. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000702.

MAK, Anselm; KOW, Nien Yee. The pathology of t cells in systemic lupus erythematosus. **Journal of Immunology Research**, [S. l.], v. 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/419029.

MERONI, Pier Luigi; ARGOLINI, Lorenza Maria; PONTIKAKI, Irene. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? **Expert Review of Hematology**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 977–985, 2016. DOI: 10.1080/17474086.2016.1235969. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2016.1235969>.

MIYAKIS, S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 295–306, 2006. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.

NATIONAL, Erythematosus; TRIAL, Assessment; COHORT, Hopkins Lupus. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. **Lupus**, [S. l.], v. 8, p. 685–691, 1999.

NOVAK, Glaucia V. et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 132–135, 2017. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.12.004.

NOVAK, G. V et al. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. **Lupus**, [S. l.], v. 27, n. 10, p. 1712–1717, 2018. DOI: 10.1177/0961203318787037. Disponível em: <http://10.0.4.153/0961203318787037%0Ahttp://ezproxy.deakin.edu.au/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=a9h&AN=131191366&site=ehost-live&scope=site>.

PELUSO, Silvio; ANTENORA, Antonella; DE ROSA, Anna; ROCA, Alessandro; MADDALUNO, Gennaro; MORRA, Vincenzo Brescia; DE MICHELE, Giuseppe. Antiphospholipid-related chorea. **Frontiers in Neurology**, [S. l.], v. OCT, n. October, p. 1–7, 2012. DOI: 10.3389/fneur.2012.00150.

PETRI, Michelle et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 64, n. 8, p. 2677–2686, 2012. DOI: 10.1002/art.34473.

RAO, Amulya A. Nageswar.; ELWOOD, Kendra; KAUR, Dominder; WARAD, Deepti M.; RODRIGUEZ, Vilmarie. A retrospective review of pediatric antiphospholipid syndrome and thrombosis outcomes. **Blood Coagulation and Fibrinolysis**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 205–210, 2017. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000576.

RHEUMATISM, ARTHRITIS E. Updating the American College of Rheumatology. [S. l.], v. 40, n. 9, p. 1997, 1997.

RODRIGUEZ-SMITH, Jackeline; BRUNNER, Hermine I. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. **Current opinion in rheumatology**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 464–470, 2019. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000621.

ROJAS-VILLARRAGA, Adriana; TORO, Carlos Enrique; ESPINOSA, Gerard; RODRÍGUEZ-VELOSA, Yolima; DUARTE-REY, Carolina; MANTILLA, Rubén D.; IGLESIAS-GAMARRA, Antonio; CERVERA, Ricard; ANAYA, Juan Manuel. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 229–232, 2010. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.10.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.10.001>.

ROSINA, Silvia; CHIGHIZOLA, Cecilia Beatrice; RAVELLI, Angelo; CIMAZ, Rolando. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: from Pathogenesis to Clinical Management. **Current Rheumatology Reports**, [S. l.], v. 23, n. 2, 2021. DOI: 10.1007/s11926-020-00976-7.

RUMSEY, Dax G.; MYONES, Barry; MASSICOTTE, Patti. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: A review. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, [S. l.], v. 67, p. 34–40, 2017. DOI: 10.1016/j.bcmed.2017.02.009.

SAKATA, Kei; NAKAYAMADA, Shingo; MIYAZAKI, Yusuke; KUBO, Satoshi; ISHII, Akina; NAKANO, Kazuhisa; TANAKA, Yoshiya. Up-Regulation of TLR7-Mediated IFN- $\alpha$  Production by Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. **Frontiers in immunology**, [S. l.], v. 9, n. August, p. 1957, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01957.

SANTOS, Flávia Patrícia Sena Teixeira; NASCIMENTO, Bruno Ramos; CALDERARO, Débora Cerqueira; FERREIRA, Gilda Aparecida; CORREA, Humberto. Neuropsychiatric Syndromes in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 00, n. 00, p. 1, 2019. DOI: 10.1097/rhu.0000000000001029.

SAWHNEY, Sujata. Childhood Lupus – Diagnosis and Management. **Indian Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 83, n. 2, p. 146–155, 2016. DOI: 10.1007/s12098-015-1962-5.

SCIASCIA, Savino; AMIGO, Mary Carmen; ROCCATELLO, Dario; KHAMASHTA,

Munther. Diagnosing antiphospholipid syndrome: “extra-criteria” manifestations and technical advances. **Nature Reviews Rheumatology**, [S. l.], v. 13, n. 9, p. 548–560, 2017. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.124.

SETOUE, Debora N. et al. Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus: A Brazilian multicenter study. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 836–839, 2018. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.009.

SHABAN, Amir; LEIRA, Enrique C. Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, [S. l.], v. 19, n. 12, 2019. DOI: 10.1007/s11910-019-1012-1.

SHI, Hui et al. Clinical characteristics and laboratory findings of 252 Chinese patients with anti-phospholipid syndrome: comparison with Euro-Phospholipid cohort. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 599–608, 2017. DOI: 10.1007/s10067-017-3549-1.

SHOENFELD, Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and. **Lupus**. [S. l.], p. 530–534, 2003. DOI: 10.1191/0961203303lu394oa.

SILVA, Clovis A. et al. Hormone profile in juvenile systemic lupus erythematosus with previous or current amenorrhea. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 31, n. 8, p. 1037–1043, 2011. DOI: 10.1007/s00296-010-1389-2.

SILVA, Clovis Artur. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. **Expert Review of Clinical Immunology**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. 907–910, 2016. a. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1195685. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1195685>.

SILVA, Clovis Artur. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. **Expert Review of Clinical Immunology**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. 907–910, 2016. b. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1195685.

SILVA, Clovis Artur; AIKAWA, Nadia Emi; PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues; CAMPOS, Lucia Maria Arruda. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. **Expert Review of Clinical Immunology**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 301–313, 2016. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1123621.

SINGH, Surjit; GUPTA, Mukesh Kumar; AHLUWALIA, Jasmina; SINGH, Paramjeet; MALHI, Prahbjot. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 Years of experience from a tertiary center of North India. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 29, n. 12, p. 1455–1461, 2009. a. DOI: 10.1007/s00296-009-0887-6.

SINGH, Surjit; GUPTA, Mukesh Kumar; AHLUWALIA, Jasmina; SINGH, Paramjeet; MALHI, Prahbjot. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 Years of experience from a tertiary center of North India. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 29, n. 12, p. 1455–1461, 2009. b. DOI: 10.1007/s00296-009-0887-6.

SMITH, Eve Mary Dorothy; LYTHGOE, Hanna; MIDGLEY, Angela; BERESFORD,

Michael William; HEDRICH, Christian Michael. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. **Clinical Immunology**, [S. l.], v. 209, n. September, p. 108274, 2019. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108274. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108274>.

SOYBILGIC, Arzu; AVCIN, Tadej. Pediatric APS: State of the Art. **Current Rheumatology Reports**, [S. l.], v. 22, n. 3, 2020. DOI: 10.1007/s11926-020-0887-9.

TANG, Swee Ping; LIM, Sern Chin; ARKACHAISRI, Thaschawee. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: Southeast Asian Perspectives. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 559, 2021. DOI: 10.3390/jcm10040559.

TERESA TERRERI, Maria et al. Perfil de especialistas e de serviços em reumatologia pediátrica no estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S. l.], v. 53, n. 4, p. 346–351, 2013. DOI: 10.1590/s0482-50042013000400006.

TINCANI, Angela; REBAIOLI, C. B.; TAGLIETTI, M.; SHOENFELD, Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. **Rheumatology**, [S. l.], v. 45, n. SUPPL. 4, p. 8–13, 2006. DOI: 10.1093/rheumatology/kei308.

TORRICELLI, A. Kuhl; UGOLINI-LOPES, M. Remião; BONFÁ, E.; ANDRADE, D. Antiphospholipid syndrome damage index (DIAPS): distinct long-term kinetic in primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome related to systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 256–262, 2020. DOI: 10.1177/0961203320901598.

TOUMA, Zahi; UROWITZ, Murray B.; GLADMAN, Dafna D. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 Website. **Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 40, n. 5, p. 733, 2013. a. DOI: 10.3899/jrheum.130030.

TOUMA, Zahi; UROWITZ, Murray B.; GLADMAN, Dafna D. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 Website. **Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 40, n. 5, p. 733, 2013. b. DOI: 10.3899/jrheum.130030.

TSELIOS, Konstantinos; GLADMAN, Dafna D.; UROWITZ, Murray B. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 48, n. 6, p. 1035–1040, 2019. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.013>.

TSOKOS, George C. Systemic Lupus Erythematosus. **The Lancet**, [S. l.], v. 263, n. 6811, p. 559–560, 1954. DOI: 10.1016/S0140-6736(54)91324-0.

VELÁSQUEZ, Manuela; ROJAS, Mauricio; ABRAHAMS, Vikki M.; ESCUDERO, Carlos; CADAVID, Ángela P. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Association With Clinical Manifestations. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 9, n. December, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.01840.

VON SCHEVEN, Emily; GLIDDEN, David V.; ELDER, Melissa E. Anti- $\alpha$ 2-glycoprotein I antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. **Arthritis & Rheumatism**, [S. l.], v. 47, n. 4, p. 414–420, 2002. DOI: 10.1002/art.10510.

VREEDE AP, BOCKENSTEDT PL, KNIGHT JS. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists. **Curr Opin Rheumatol**. 2017 Sep;29(5):458-466. doi: 10.1097/BOR.0000000000000410. PMID: 28538012; PMCID: PMC5813838.

WENDERFER, Scott E.; ELDIN, Karen W. Lupus Nephritis. **Pediatric Clinics of North America**, [S. l.], v. 66, n. 1, p. 87–99, 2019. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.08.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.007>.

WENDERFER, Scott E.; RUTH, Natasha M.; BRUNNER, Hermine I. Advances in the care of children with lupus nephritis. **Pediatric Research**, [S. l.], v. 81, n. 3, p. 406–414, 2017. DOI: 10.1038/pr.2016.247.

WINCUP, Chris; IOANNOU, Yiannis. The differences between childhood and adult onset antiphospholipid syndrome. **Frontiers in Pediatrics**, [S. l.], v. 6, n. November, p. 1–10, 2018. DOI: 10.3389/fped.2018.00362.

YU, H. H.; LEE, J. H.; WANG, L. C.; YANG, Y. H.; CHIANG, Bor Luen. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: A 20-year study. **Lupus**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 651–657, 2006. DOI: 10.1177/0961203306070990.

ZHA C, ZHANG W, GAO F, Xu J, Jia R, Cai J, Liu Y. Anti- $\beta_2$ GPI/ $\beta_2$ GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation. **Neuropharmacology**. 2018 Aug;138:140-150. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.06.001. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29883691.

ZHRAN, Asmaa M. et al. Peripheral Blood B and T Cell Profiles in Children with Active Juvenile Idiopathic Arthritis. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, [S. l.], v. 67, n. 6, p. 427–432, 2019. DOI: 10.1007/s00005-019-00560-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00560-7>.

ZAMORA-USTARAN, Alfonso et al. Antiphospholipid syndrome in Mexican children. **Israel Medical Association Journal**, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 286–289, 2012. DOI: 10.1007/1-84628-009-5\_20.

## Apêndices

### Apêndice A

Autoimmunity Reviews 19 (2020) 102693



Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)

## Review



### Childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: A multicenter study with 1519 patients

Aline G. Islabão<sup>a,b,\*</sup>, Licia M.H. Mota<sup>b,c</sup>, Maria Custodia M. Ribeiro<sup>a</sup>, Tamima M. Arabi<sup>d</sup>, Georgiana N. Cividatti<sup>d</sup>, Ligia B. Queiroz<sup>d</sup>, Danieli C. Andrade<sup>e</sup>, Ana P. Sakamoto<sup>f</sup>, Vitor C. Trindade<sup>d</sup>, Glaucia V. Novak<sup>d</sup>, Beatriz C. Molinari<sup>d</sup>, Lucia M. Campos<sup>d</sup>, Nádia E. Aikawa<sup>e</sup>, Rosa M.R. Pereira<sup>e</sup>, Maria T. Terreri<sup>f</sup>, Claudia S. Magalhães<sup>g</sup>, Roberto Marini<sup>h</sup>, Hugo R. Gomes<sup>i</sup>, Marco F. Silva<sup>j</sup>, Sheila K. Oliveira<sup>k</sup>, Flavio R. Sztajnbock<sup>l</sup>, Silvana B. Sacchetti<sup>m</sup>, Blanca E. Bica<sup>n</sup>, Evaldo G. Sena<sup>o</sup>, Ana P. Moraes<sup>p</sup>, Maria C. Santos<sup>q</sup>, Teresa C. Robazzi<sup>r</sup>, Paulo F. Spelling<sup>s</sup>, Iloite M. Scheibel<sup>t</sup>, Andre S. Cavalcanti<sup>u</sup>, Erica N. Naka<sup>v</sup>, Luciano J. Guimarães<sup>w</sup>, Flavia P. Santos<sup>x</sup>, Magda C. Sampaio<sup>y</sup>, Eloisa Bonfá<sup>e</sup>, Clovis A. Silva<sup>d</sup>, Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group

<sup>a</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Hospital da Criança de Brasília José Aécio, Brasília, BR, Brazil

<sup>b</sup> Post-graduation Program in Medical Science, University of Brasília, Brasília, BR, Brazil

<sup>c</sup> Rheumatology Unit, University of Brasília, Brasília, BR, Brazil

<sup>d</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, BR, Brazil

<sup>e</sup> Division of Rheumatology Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, BR, Brazil

<sup>f</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>g</sup> Pediatric Rheumatology Division, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, BR, Brazil

<sup>h</sup> Pediatric Rheumatology Unit, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, BR, Brazil

<sup>i</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Ribeirão Preto Medical School – University of São Paulo, Ribeirão Preto, BR, Brazil

<sup>j</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, BR, Brazil

<sup>k</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Rio de Janeiro Federal University (PPMOC-UFRRJ), Rio de Janeiro, BR, Brazil

<sup>l</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro, BR, Brazil

<sup>m</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Irmandade de Santa Casa de Moericórdias de São Paulo, São Paulo, BR, Brazil

<sup>n</sup> Rheumatology Division - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, BR, Brazil

<sup>o</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Leão Venerley University Hospital, João Pessoa, BR, Brazil

<sup>p</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Federal University of Pará, Belém, BR, Brazil

<sup>q</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Hospital Darcy Vargas, São Paulo, BR, Brazil

<sup>r</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Federal University of Bahia, Salvador, BR, Brazil

<sup>s</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Hospital Evangélico de Curitiba, Curitiba, BR, Brazil

<sup>t</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Hospital Criança Conceição, Porto Alegre, BR, Brazil

<sup>u</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Federal University of Pernambuco, Recife, BR, Brazil

<sup>v</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, BR, Brazil

<sup>w</sup> Pediatric Rheumatology Unit, University of Brasília, Brasília, BR, Brazil

<sup>x</sup> Pediatric Rheumatology Unit, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, BR, Brazil

<sup>y</sup> Pediatric Immunology Unit, Children's Institute, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, BR, Brazil

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Childhood-onset systemic lupus erythematosus

## ABSTRACT

**Objective:** To assess childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome (cSLE-APS) in a large Brazilian population.

**Abbreviations:** cSLE, childhood-onset systemic lupus erythematosus; aPLs, antiphospholipid antibodies; aCL, anticardiolipin; LA, lupus anticoagulant; anti-β2 GPI, anti-β2 glycoprotein-1 antibodies; cSLE-APS, childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome; ACR, American College of Rheumatology; APS, antiphospholipid syndrome; CAPS, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome; SLEDAI-2K, SLE Disease Activity Index 2000; ELISA, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay; SLICC-ACR/DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinica/ACR-Damage Index; SD, standard deviation.

\* Corresponding author at: AENW 3, lote A, Setor Noroeste, Brasília, DF 70.684-831, Brazil.

E-mail address: [aline.reumato@hotmail.com](mailto:aline.reumato@hotmail.com) (A.G. Islabão).

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102693>

Received 30 April 2020; Accepted 8 May 2020

Available online 22 October 2020

1568-9972/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Antiphospholipid syndrome  
Neuropsychiatric  
Thrombosis and cumulative damage

**Method:** A retrospective observational cohort study was carried-out in 27 Pediatric Rheumatology university centers, including 1519 cSLE patients.

**Results:** cSLE-APS was observed in 67/1519 (4%) and was diagnosed at disease onset in 39/67 (58%). The median disease duration was 4.9 (0–17) years. Thrombosis recurrences were evidenced in 18/67 (27%) cSLE-APS patients. The most frequent thrombosis sites in cSLE-APS patients were: venous thrombosis in 40/67 (60%), especially deep vein thrombosis in 29/40 (72%); arterial thrombosis in 35/67 (52%), particularly stroke; small vessels thrombosis in 9/67 (13%) and mixed thrombosis in 3/67 (4%). Pregnancy morbidity was observed in 1/67 (1%). Non-thrombotic manifestation associated to cSLE-APS occurred in 21/67 (31%), mainly livedo reticularis in 14/67 (21%), valvar thickening in 4/67 (6%) and valvar vegetations not related to infections in 2/67 (3%). None of them had catastrophic APS. Further analysis demonstrated that the median of SLICC/ACR-DI [1 (0–5) vs. 0 (0–7),  $p < 0.0001$ ] was significantly higher in cSLE-APS patients compared to cSLE without APS. The frequencies of cerebrovascular disease (40% vs. 1%,  $p < 0.0001$ ), polyneuropathy (9% vs. 1%,  $p < 0.0001$ ), SLICC/ACR-DI  $\geq 1$  (57% vs. 27%,  $p < 0.0001$ ) and intravenous cyclophosphamide use (59% vs. 37%,  $p < 0.0001$ ) were significantly higher in the former group.

**Conclusion:** Our large multicenter study demonstrated that cSLE-APS was a rare condition, occurring during disease course with a high accrual damage. Central and peripheral neuropsychiatric involvements were distinctive features of this autoimmune thrombosis.

## 1. Introduction

Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) is a chronic systemic inflammatory disease characterized by production of multiple antibodies, including antiphospholipid antibodies (aPLs) [1–7].

The main routine tests in clinical practice to screen aPLs in cSLE patients are anticardiolipin (aCL) IgG and/or IgM, lupus anticoagulant (LA) and anti- $\beta 2$  glycoprotein-1 antibodies (anti- $\beta 2$  GPI) IgG and/or IgM [1,4]. The persistent positivity for these autoantibodies in cSLE patients is associated with vascular thrombosis or pregnancy complications in adolescents, named as childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome (cSLE-APS) [4,8–13].

cSLE-APS has been restricted to case report and case series around the world [9,14–16]. However, to our knowledge clinical and outcomes factors associated with cSLE-APS were not assessed in a large Brazilian population.

Therefore, the aims of this large multicenter study were to evaluate cSLE-APS prevalence and to assess demographic data, cumulative clinical and laboratory abnormalities, disease damage and mortality rate in cSLE-APS compared to cSLE patients without APS. A second goal is to describe the thrombotic and non-thrombotic manifestations of cSLE-APS group.

## 2. Methods

This is a retrospective nationwide multicenter cohort study including 1697 consecutive patients followed in 27 Pediatric Rheumatology University services in Brazil. One hundred seventy-eight cSLE patients were excluded due to: incomplete charts ( $n = 79$ ) and undifferentiated connective tissue disease with 3 or fewer American College of Rheumatology (ACR) criteria ( $n = 99$ ). After exclusion, 1519 cSLE comprised the study group and all patients fulfilled the ACR criteria [17] and had disease onset before 18 years of age. We used the criteria classification for definite pediatric APS [15,16] updated by Myakis et al., 2006 [18]. Catastrophic APS (CAPS) was established according to preliminary criteria for the classification of 2003 [18,19]. This study was approved in all Ethics Committee of each participating tertiary referral Hospitals in Brazil.

All investigators received protocol training with definitions of clinical parameters, disease activity and damage scores, as previously described [5,20]. Patient's charts were reviewed according to an extensive standardized protocol. SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) descriptors and definitions were used in cumulative variables and to score disease activity during last visit [21]. Custom definitions were previously described [5]. Neuropsychiatric lupus comprised 19 syndromes according to ACR classification criteria [22].

Autoantibodies assessments included retrospective analysis and

abnormal range was defined according to the kit manufacturer, as reported [1]. ACL and anti- $\beta 2$  GPI (IgG and IgM) were measured by Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). LA was assessed according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis [1].

Cumulative damage was measured by Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index (SLICC-ACR/DI) [23]. Cumulative treatment data were also recorded. Patients were divided in two cSLE groups: with and without APS.

### 2.1. Statistical analysis

Results were described as a number (frequency) for categorical variables and median (maximum to minimum values) or mean  $\pm$  standard deviation (SD) for continuous variables. Scores that had normal and abnormal distributions were compared by Student's *t*-test and Mann-Whitney test, respectively. Differences of categorical variables were evaluated according to Fisher's exact test or Pearson chi-square test, as indicated. The significance level in all analyses was  $p < 0.05$ . Holm-Bonferroni correction for multiple comparisons was carried-out adjusting the significance level ( $p < 0.0009$ ).

## 3. Results

cSLE-APS was observed in 67/1519 (4%) and was diagnosed at disease onset in 39/67 (58%). Thrombosis recurrences were evidenced in 18/67 (27%) cSLE-APS patients. The most frequent thrombosis sites were: venous thrombosis in 40/67 (60%), mainly deep vein thrombosis in 29/40 (72%); arterial thrombosis in 35/67 (52%), particularly stroke in 30/35 (86%); small vessels thrombosis in 9/67 (13%) and mixed thrombosis in 3/67 (4%). Pregnancy complications (unexplained death of morphologically normal fetus at 8th week gestation) was observed in 1/67 (1%). Non-thrombotic manifestation associated to cSLE-APS occurred in 21/67 (31%), mainly livedo reticularis in 14/67 (21%), valvar thickening in 4/67 (6%) and valvar vegetations not related to infections in 2/67 (3%). None of them had CAPS.

Table 1 includes demographic data, cumulative clinical manifestations, disease activity and disease damage score at last visit in cSLE-APS and cSLE without APS patients. The median of SLICC/ACR-DI [1 (0–5) vs. 0 (0–7),  $p < 0.0001$ ] was significantly higher in cSLE-APS compared to cSLE without APS patients. The frequencies of central nervous system manifestations (67% vs. 37%,  $p < 0.0001$ ) and SLICC/ACR-DI  $\geq 1$  (57% vs. 27%,  $p < 0.0001$ ) were significantly higher in the former group. No differences were found in disease activity score ( $p = 0.965$ ) and mortality rate ( $p = 0.212$ ) in both groups.

Regarding cumulative neuropsychiatric involvement, according to ACR nomenclature, frequencies of cerebrovascular disease (40% vs. 1%,

Table 1

Demographic data, cumulative clinical manifestations, disease activity and disease damage scores at last visit in 1519 childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome (cSLE-APS) compared to cSLE without APS patients.

Variables	cSLE-APS (n = 67)	cSLE without APS (n = 1452)	P
<b>Demographic data</b>			
Age at c-SLE diagnosis, years, n = 1519	12 (4–18)	12 (0–18)	0.238
Disease duration, years, n = 1435	4.9 (0–17)	3.6 (0–22)	0.047
Male gender, n = 1180	8/67 (12)	223/1452 (15)	0.474
<b>Cumulative clinical manifestations</b>			
<b>Constitutional</b>			
Fever, n = 1503	39/66 (59)	875/1437 (61)	0.770
Weight loss >2 kg, n = 1488	20/65 (31)	504/1423 (35)	0.443
Lymphadenopathy, n = 1491	17/66 (26)	336/1425 (24)	0.684
Hepatomegaly, n = 1487	15/64 (23)	279/1422 (20)	0.494
Splenomegaly, n = 1484	15/66 (23)	141/1418 (10)	0.001
<b>Mucocutaneous</b>			
Rash, n = 1503	44/65 (68)	938/1438 (65)	0.683
Discoid rash, n = 1478	6/65 (9)	113/1413 (8)	0.721
Photosensitivity, n = 1498	34/65 (52)	888/1433 (62)	0.117
Oral ulcers, n = 1501	22/65 (34)	66/1436 (46)	0.046
Alpecia, n = 1504	34/65 (52)	690/1439(48)	0.492
Vasculitis, n = 1499	27/66 (41)	388/1433(27)	0.014
Digital vasculitis, n = 1004	6/ (14)	58 (6)	0.050
<b>Musculoskeletal</b>			
Arthritis, n = 1509	42/65 (65)	1069/1444 (74)	0.092
Myositis, n = 1497	5/65 (8)	84/1432 (6)	0.586
<b>Cardiopulmonary</b>			
Pleuritis, n = 1501	16/66 (24)	325/1435 (23)	0.762
Pericarditis, n = 1498	20/66 (30)	370/1432 (26)	0.419
<b>Nephritis</b>			
Hematuria, n = 1499	30/65 (46)	792/1434 (55)	0.150
Pyuria, n = 1491	28/65 (43)	715/1426 (50)	0.265
Urinary casts, n = 1488	17/64 (27)	392/1424 (28)	0.866
Proteinuria >500 mg/day, n = 1472	35/64 (55)	806/1408 (57)	0.686
Arterial hypertension, n = 1500	31/66 (47)	468/1434 (33)	0.016
Acute Renal Failure, n = 1495	13/65 (20)	219/1430 (15)	0.308
Chronic Renal Failure, n = 1494	3/65 (5)	77/1429 (5)	1.000
Thrombotic microangiopathy, n = 1116	1/49 (2)	6/1117 (0.5)	0.260
Tubulopathy, n = 1089	2/42 (5)	30/1047 (3)	0.352
<b>Neuropsychiatric</b>			
Central nervous system, n = 1507	45/67 (67)	528/1440 (37)	<0.0001*
Cerebrovascular disease, n = 1519	27/67 (40)	13/1452 (1)	<0.0001*
Peripheral nervous system, n = 1519	7/67 (10)	44/1452 (3)	0.001
Polynuropathy, n = 1519	6/67 (9)	18/1452 (1)	<0.0001*
Visual disturbance, n = 1501	5/67 (7)	47/1434 (3)	0.078
<b>Disease activity score at last visit</b>			
SLEDAI-2 K, n = 1402	2 (0–34)	2 (0–52)	0.965
SLEDAI-2 K ≥ 8, n = 1402	15/60 (25)	317/1342 (24)	0.806
<b>Disease damage score at last visit</b>			
SLICC/ACR-DI, n = 1391	1 (0–5)	0 (0–7)	<0.0001*
SLICC/ACR-DI ≥ 1, n = 1391	35/61 (57)	362/1330 (27)	<0.0001*
Death, n = 1318	5/57 (9)	63/1261 (5)	0.212

Results are presented in n (%), median (range) or mean ± standard deviation, SLEDAI-2 K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLICC-ACR/DI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index; \*P value according to Bonferroni correction for multiple comparisons (P < 0.0009).

p < 0.0001) and polyneuropathy (9% vs. 1%, p < 0.0001), were significantly higher cSLE-APS compared to cSLE without APS patients (Table 1).

Table 2 shows cumulative hematological abnormalities, low complement levels and autoantibodies in cSLE-APS and cSLE without APS patients. The frequencies of LA (67% vs. 14%, p < 0.0001), aCL IgG (76% vs. 20%, p < 0.0001), aCL IgM (64% vs. 17%, p < 0.0001), anti-β2 GPI (47% vs. 7%, p < 0.0001) and false positive VDRL (23% vs. 5%, p < 0.0001) were significantly higher in cSLE-APS patients (Table 2). Triple aPL positivity was observed in 10/67 (15%) cSLE-APS patients, and 3/10 (35%) of them had recurrent thrombosis.

A higher frequency of cumulative treatment with intravenous cyclophosphamide (59% vs. 37%, p < 0.0001) was significantly higher in cSLE-APS compared to cSLE without APS patients. No differences were observed with other medications, including antimalarial use (p = 0.170). All cSLE-APS patients received long-term anticoagulation according to each physician's clinical practice, including low doses of antiaggregant agents, clopidogrel, unfractionated or low-molecular-weight heparin and/or warfarin.

#### 4. Discussion

This large study demonstrated that cSLE-APS is an uncommon condition occurring during disease course with a high accrual damage. Central and peripheral neuropsychiatric involvements were distinctive features of this autoimmune thrombosis.

Table 2

Cumulative hematological abnormalities, low complement levels and autoantibodies in 1519 childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome (cSLE-APS) compared to cSLE without APS patients.

Cumulative variables	cSLE-APS (n = 67)	cSLE without APS (n = 1452)	P
<b>Hematological abnormalities</b>			
Autoimmune hemolytic anemia, n = 1503	28/66 (42)	422/1437 (30)	0.024
Leukopenia <4000/mm <sup>3</sup> , n = 1501	33/66 (50)	704/1435 (49)	0.881
Lymphopenia <1500/mm <sup>3</sup> , n = 1501	47/65 (72)	959/1436 (67)	0.354
Thrombocytopenia, <100,000/mm <sup>3</sup> , n = 1500	22/66 (33)	365/1434 (25)	0.153
<b>Low complement (C3/C4/CH50), n = 1435</b>			
5563/ (87)	1076/1372(78)		0.092
<b>Autoantibodies</b>			
Antinuclear antibodies (ANA), n = 1445	63/64 (98)	1358/1381(98)	1.000
Anti-dsDNA, n = 1447	45/63 (71)	1045/1384(75)	0.460
Anti-Sm, n = 1353	27/60 (45)	481/1293 (37)	0.223
Anti-RNP, n = 1256	12/53 (23)	274/1203 (23)	0.982
Anti SSA/Ro, n = 1256	14/53 (26)	362/1203 (30)	0.567
Anti SSB/La, n = 1239	10/51 (20)	162/1188 (14)	0.227
Anti-β 2 glycoprotein-1, n = 391	5/26 (19)	53/365 (14)	0.565
Lupus anticoagulant, n = 1185	41/61 (67)	161/1124 (14)	<0.0001*
Anticardiolipin IgG, n = 1287	51/67 (76)	246/1220 (20)	<0.0001*
Anticardiolipin IgM, n = 1264	43/67 (64)	204/1197 (17)	<0.0001*
Anti-β 2 glycoprotein-1, n = 465	19/40 (47)	28/425 (7)	<0.0001*
False positive VDRL, n = 876	13/57 (23)	40/819 (5)	<0.0001*

Results are presented in n (%), VDRL - venereal disease research laboratory, \*P value according to Bonferroni correction for multiple comparisons (P < 0.0009).

The main strength of the present report was the multicentric design, including patients of several University Hospitals distributed in all geographic regions of our continental country. According to our knowledge this is the study with the largest sample of cSLE and APS. Other relevant points were the standardized database used to uniformize clinical and laboratory parameters and the use of Holm-Bonferroni corrections to minimize bias through multiple comparisons. However, limitations were the retrospective design, allowing missing data, and the limited number of samples tested for anti- $\beta 2$  GPI.

The frequency of APS at SLE diagnosis is approximately 3% [1]. We observed a cumulative frequency of 4%, contrasting with the 25% reported in case series with limited sample size [14,24]. We also demonstrated that APS is for more than half of the patients an early event occurring at disease onset and not only during SLE course, as previously described [9,14].

Venous and arterial thrombosis were the main sites of thrombotic manifestations in APS patients, similar to other studies [9,14,15,25]. In contrast, Zamora-Ustaran et al. reported that small vessel thrombosis was the most important thrombotic manifestation [26]. *Livedo reticularis* occurred in cSLE patients with non-thrombotic manifestations, contrasting with other manuscripts [27–29]. The frequency is compared to that found in Campos et al [14], but higher than that found by Avcin et al [16]. This discrepancy may be related due to the latter studied included children and adolescents with primary and secondary APS, not only cSLE-APS, and *livedo reticularis* was more common in SLE.

We did not find association between hematologic signs and symptoms and cSLE-APS as demonstrated in the literature [7,14,16,24,26,28–32]. This may be explained by our large sample compared to previous studies.

We confirmed previous reports that APS is associated with high cumulative damage in SLE patients and neuropsychiatric syndromes [33,34]. In addition, high accrual damage occurred in cSLE-APS patients with polycyclic disease course [14].

Neuropsychiatric involvement is one of the most worrisome in cSLE patients and occurs in approximately 65% of the patients any time during the disease [34]. The pathogenic mechanism may be due to antibody-mediated neural dysfunction, vasculopathy and/or coagulopathy [33]. Our study reinforced the link between APS and cerebrovascular disease, especially stroke, that was demonstrated in several earlier reports [14,16,24,31,33]. Polyneuropathy was observed in our cSLE-APS patients. In a recent meta-analysis of neuropsychiatric syndromes, the polyneuropathy was considered a rare event in SLE both in children and adult patients [35]. Harel et al reported four cases of polyneuropathy in cSLE and all of them had positive aPL [36].

APLs may also be related to disease activity, persistent active course and several neuropsychiatric syndromes [13,14,16,24,33,37]. Reinforcing this possibility, intravenous cyclophosphamide were more often prescribed cSLE-APS patients than those without this condition.

Of note, triple aPL positivity was reported increased the risk of thrombosis and was observed in only 15% of our patients and one third had recurrences [25]. The unavailability of anti- $\beta 2$  GPI for the majority of the patients may hamper the interpretation of this finding.

In conclusion, our large multicenter study demonstrated that cSLE-APS was an uncommon condition, occurring for most patients at disease onset with recurrences in almost one third of them and the main site is venous thrombosis. These patients also have more often neuropsychiatric manifestations and cumulative damage than cSLE without APS. Our findings reinforce the need for a close surveillance for this group of patients.

## Fundings

This study was supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2015/03756-4 to CAS, NEA and EB), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 303422/2015-7 to CAS, 301805/2013-0 to RMRP,

303752/2015-7 to MTT, 301479/2015-1 to CSM, and 305068/2014-8 to EB), and by Núcleo de Apoio à Pesquisa “Saúde da Criança e do Adolescente” da USP (NAP-CriAd) to CAS.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## Acknowledgements

Our gratitude to Ulysses Doria Filho for the statistical analysis

## References

- [1] Setoue DN, Pitta AC, Fiorot FJ, Nasti MM, Novak GV, Molinari BC, et al. Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus: a Brazilian multicenter study. *Autoimmun Rev* 2018;17:836–9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.009>.
- [2] Novak GV, Marques M, Balbi V, Gormezano NWS, Kora K, Sakamoto AP, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2017;16:132–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.004>.
- [3] Couture J, Silverman ED. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:488–96. <https://doi.org/10.1097/ROR.0000000000000317>.
- [4] Groot N, De Graef N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolzalatova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1637–41. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211001>.
- [5] Novak GV, Molinari BC, Ferreira JC, Sakamoto AP, Terrier MT, Pereira RMB, et al. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Lupus* 2018;27:1712–7. <https://doi.org/10.1177/0961203318787037>.
- [6] Fiorot FJ, Ishikawa AG, Pereira RM, Terrier MT, Saad-Magalhães C, Novak GV, et al. Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. *Clin Rheumatol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04631-0>.
- [7] Paule R, Moel N, Le Guern V, Fredi M, Couste L, Belhocine M, et al. Classification of primary antiphospholipid syndrome as systemic lupus erythematosus: analysis of a cohort of 214 patients. *Autoimmun Rev* 2018;17:866–72. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.011>.
- [8] Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M, et al. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2005;106:4152–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2048>.
- [9] Driest KD, Sturm MS, O'Brien SH, Spencer CH, Stanek JR, Ardoin SP. Factors associated with thrombosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;25:749–53. <https://doi.org/10.1177/0961203316638164>.
- [10] Freire PV, Watanabe E, Dos Santos NR, Bueno C, Bonfá E, De Carvalho JF. Distinct antibody profile: a clue to primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus? *Clin Rheumatol* 2014;33:349–53. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2472-3>.
- [11] Levy DM, Masticotte MP, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Thromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus* 2003;12:741–6. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu458oa>.
- [12] Ramirez GA, Efthymiou M, Isenberg DA, Cohen H. Under crossfire: thromboembolic risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2018;1–13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key307>.
- [13] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMa1705454>.
- [14] De Arruda Campos LM, Kim MH, D'Amico EA, Almeida Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:820–6. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu471oa>.
- [15] Avcin T, Cimaz R, Rozman B. The Ped-APS registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009;18:894–9. <https://doi.org/10.1177/0961203309106917>.
- [16] Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008;122:e1100–7. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1209>.
- [17] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- [18] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- [19] Berman H, Rodriguez-Piató I, Cervera R, Gregory S, de Meis E, Rodrigues CEM, et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of 45 patients from the “CAPS registry”. *Autoimmun Rev* 2014;13:157–62. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.004>.

- [20] Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, Aikawa NE, Pereira RMR, Terenzi MT, et al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus* 2017;26:996–1001. <https://doi.org/10.1177/0961203317690616>.
- [21] Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder Index-50 website. *J Rheumatol* 2015;40:733. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130030>.
- [22] Ad ACR, Committee HOC, Neuropsychiatric ON, Nomenclature L. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599–608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:43.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:43.0.CO;2-F).
- [23] Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363–9. <https://doi.org/10.1002/art.1780390303>.
- [24] von Scheven E, Glidden DV, Elder ME. Anti-β2-glycoprotein I antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;47:414–20. <https://doi.org/10.1002/art.10510>.
- [25] Ma J, Song H, Wei M, He Y. Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. *Clin Rheumatol* 2018;37:1295–303. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3776-5>.
- [26] Zamora-Ustarran A, Escarrega-Alarcón RO, García-Carrasco M, Faugier E, Mendieta-Zerón S, Mendizola-Fruto C, et al. Antiphospholipid syndrome in Mexican children. *Int Med Assoc J* 2012;14:286–9. [https://doi.org/10.1007/1-84628-009-5\\_20](https://doi.org/10.1007/1-84628-009-5_20).
- [27] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberito-Hualde L, Shoenfeld Y, De Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>.
- [28] Sciascia S, Anigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: “extra-criteria” manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:548–60. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.124>.
- [29] Avci T, Silverman ED. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2007;16:627–33. <https://doi.org/10.1177/0961203307099036>.
- [30] Chock YP, Moulinet T, Dufrost V, Erkan D, Wahl D, Zully S. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019;18:102395. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102395>.
- [31] Belizna C, Stojanovich I, Cohen-Tervaert JW, Fassot C, Henrion D, Loufrani L, et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: are they different entities? *Autoimmun Rev* 2018;17:739–45. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.027>.
- [32] Albreu MM, Danowski A, Wahl DG, Anigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th international congress on antiphospholipid antibodies technical task force report on antiphospholipid syndrome clinical features. *Autoimmun Rev* 2015;14:401–14. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.002>.
- [33] Avci T, Benzeder SM, Tyrrell FN, Catnik S, Silverman ED. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2008;59:206–13. <https://doi.org/10.1002/art.23334>.
- [34] Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.007>.
- [35] Santos FPST, Nascimento BR, Calderaro DC, Ferreira GA, Correa H. Neuropsychiatric syndromes in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *JCR* 2019;00:1. <https://doi.org/10.1097/rhu.00000000000001029>.
- [36] Ryan M, Harel I, Strausberg R. Peripheral neuropathy in pediatric systemic lupus erythematosus (multiple letters). *Pediatr Neurol* 2003;28:236. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00632-3](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00632-3).
- [37] Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Franchiolla D, Ramieri P, Lotito A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus* 2012;10:296–301. <https://doi.org/10.2450/2011.0069-11>.

## Apêndice B

### Pediatric Drugs Managing antiphospholipid syndrome in children and adolescents: current and future prospects. --Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>		
<b>Full Title:</b>	Managing antiphospholipid syndrome in children and adolescents: current and future prospects.	
<b>Article Type:</b>	Leading Article (Invited)	
<b>Funding Information:</b>	conselho nacional de desenvolvimento científico e tecnológico (CNPq 304984/2020-5)	Professor Clovis A Silva
	fundação de amparo à pesquisa do estado de são paulo (FAPESP 2015/03756-4)	Professor Clovis A Silva
<b>Abstract:</b>	<p>Pediatric antiphospholipid syndrome (APS) is a rare acquired, multisystemic and autoimmune thromboinflammatory condition characterized by thrombotic and non-thrombotic clinical manifestations. APS classically manifests in children and adolescents with large-vessel thrombosis, thrombotic microangiopathy, and rarely associated with obstetric morbidity. Non-thrombotic clinical manifestations are frequently reported in pediatric APS and may be present even before the vascular thrombotic events. In this leading article, the management of pediatric APS is updated. New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase III have been reported. A recent large childhood-onset systemic lupus erythematosus (c-SLE) Registry Group study demonstrated that APS-related cSLE occurred in 4% of 1,519 patients. Regarding pathogenesis, the potential targets for drugs were also reported. Multiple immunologic abnormalities that occur in APS patients seem to be molecular targets for current or future treatment. Therapy targeting type I IFN production and signaling pathway components seem to be a potential therapeutic approach for APS patients. Management strategies, especially for APS in adolescents, should include other relevant aspects such as screening for additional pro-thrombotic risk factors, contraceptive strategies, lifestyle recommendations, treatment adherence, and mental health issues associated with this autoimmune thrombosis. The main goal of therapy in pediatric APS is the prevention of thrombosis. The management care for acute thrombotic events is the same for primary and secondary APS in children and adolescents. A pediatric hematologist should be consulted to discard other differential diagnoses, and therapy includes unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin, followed by vitamin K antagonists. Catastrophic antiphospholipid syndrome treatment involves triple therapy (anticoagulation, intravenous corticosteroid pulse therapy, and plasma exchange), and may include intravenous immunoglobulin for children and adolescents with this condition. New drugs, such as eculizumab and sirolimus seem to be promising drugs for APS. The treat-to-target principle is a novel paradigm for autoimmune disease treatments and should also be standardized for pediatric APS patients.</p>	
<b>Corresponding Author:</b>	Clovis A Silva, M.D., Ph.D., Full Professor Universidade de Sao Paulo Sao Paulo, BRAZIL	
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>		
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Universidade de Sao Paulo	
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>		
<b>First Author:</b>	Aline Garcia Islabão	
<b>First Author Secondary Information:</b>		
<b>Order of Authors:</b>	Aline Garcia Islabão	

	Vitor Cavalcanti Trindade, MD
	Licia Maria Henrique Mota, Associate professor
	Danieli Castro Andrade, MD, PhD
	Clovis A Silva, M.D., Ph.D., Full Professor
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Author Comments:</b>	<p>São Paulo, June, 25, 2021</p> <p>Dear Prof. Rod McNab Editor in Chief Pediatric Drugs</p> <p>Dear professor please find enclosed our invited review article: Managing antiphospholipid syndrome in children and adolescents: current and future prospects. We transfer all copyright ownership of the manuscript entitled to Pediatric Drugs in the event the work is published. We warrant that the article is original, is not for consideration by another journal, has not been previously published and has been prepared according to the original article rules.</p> <p>We do confirm that our Service does not have any relationship that would lead to any conflict of interest. This article was also read and approved by all of the authors.</p> <p>With kind regards,</p> <p>Aline Garcia Islabão Vitor Cavalcanti Trindade Licia Maria Henrique da Mota Danieli Castro Oliveira Andrade Clovis Artur Silva</p>
<b>Suggested Reviewers:</b>	<p>Prof Jozelio F Carvalho, MD, PhD Professor, Federal University of Bahia -Brazil jotafc@gmail.com He is a leader in researches of antiphospholipid syndrome</p>

**Anexos**  
**Anexo 1**

**Índice de atividade da doença do lúpus eritematoso sistêmico 2000 (SLEDAI-2K)** (Gladman et al., (2000)

<b>MANIFESTAÇÃO</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>	<b>PESO</b>
<b>CONVULSÃO</b>	EXCLUIR CAUSAS METABÓLICAS, INFECCIOSAS OU DROGAS.	8
<b>PSICOSE</b>	ALTERAÇÃO DA PERCEPÇÃO DA REALIDADE, INCLUINDO-SE 8 ALUCINAÇÕES, INCOERÊNCIAS, PENSAMENTO DESORGANIZADO, CATATONIA. EXCLUIR DROGAS E UREMIA.	
<b>SÍNDROME ORGÂNICO-CEREBRAL</b>	ALTERAÇÃO MENTAL COM DÉFICIT DE ORIENTAÇÃO, 8 MEMÓRIA, JULGAMENTO E ATENÇÃO, COM DOIS DE: FALA INCOERENTE, INSÔNIA, SONOLÊNCIA, HIPO/HIPERATIVIDADE MOTORA. EXCLUIR CAUSAS METABÓLICAS, INFECCIOSAS OU DROGAS.	
<b>ALTERAÇÕES VISUAIS</b>	CORPOS CETÓIDES OU HEMORRAGIAS RETINIANAS, 8 EXSUDATOS OU HEMARROGIAS DE CORÓIDE, NEURITE ÓPTICA. EXCLUIR CAUSAS INFECCIOSAS, DROGAS OU HIPERTENSÃO.	
<b>ALTERAÇÕES DE NERVOS CRANIANOS</b>	NEUROPATIA MOTORA OU SENSORIAL.	8
<b>CEFALÉIA</b>	PERSISTENTE, INTENSA, TIPO ENXAQUECA, NÃO 8 RESPONSIVA AOS ANALGÉSICOS NARCÓTICOS.	
<b>ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL</b>	EXCLUIR ATEROSCLEROSE.	8
<b>VASCULITES</b>	ÚLCERAS, GANGRENA, NÓDULOS DOLOROSOS, INFARTO 8 SUB OU PERIUNGUEAL, BIÓPSIA OU ANGIOGRAFIA COMPATÍVEL.	
<b>ARTRITES</b>	DUAS OU MAIS ARTICULAÇÕES.	4
<b>MIOSITES</b>	FRAQUEZA OU DOR MUSCULAR PROXIMAL COM: ELEVAÇÃO 4 DE ENZIMAS MUSCULARES, ELETROMIOGRAFIA OU BIÓPSIA COMPATÍVEIS.	
<b>CILINDROS URINÁRIOS</b>	GRANULOSOS OU HEMÁTICOS.	4
<b>HEMATÚRIA</b>	MAIOR QUE 5 HEMÁCIAS POR CAMPO. EXCLUIR CÁLCULOS 4 OU INFECÇÕES.	
<b>PROTEINÚRIA</b>	MAIOR QUE 0,5G/DIA DE INÍCIO RECENTE OU AUMENTO 4 MAIOR QUE 0,5G/DIA EM RELAÇÃO AOS VALORES ANTERIORES.	
<b>LEUCOCITÚRIA</b>	MAIOR QUE 5 LEUCÓCITOS POR CAMPO. EXCLUIR 4 INFECÇÕES.	
<b>ERITEMA MALAR</b>	ERITEMA SOBRE AS EMINÊNCIAS MALARES POUPIANDO OS 2 SULCOS NASOLABIAIS	
<b>ALOPÉCIA</b>	PERDA ANORMAL DE CABELOS, DE FORMA LOCALIZADA OU 2 DIFUSA.	
<b>ÚLCERAS DE MUCOSAS</b>	ÚLCERAS ORAIS OU NAAIS.	2
<b>PLEURITE</b>	DOR PLEURÍTICA, COM ATRITO OU DERRAME PLEURAL, OU 2 ESPESAMENTO PLEURAL.	
<b>PERICARDITE</b>	DOR PERICÁRDICA COM ATRITO, DERRAME OU 2 ELETROCARDIOGRAMA OU ECOCARDIOGRAMA COMPATÍVEIS.	

<b>DIMINUIÇÃO COMPLEMENTO</b>	<b>DE</b> DIMINUIÇÃO DE C3, C4 OU CH50.	2
<b>ANTI-DNA</b>	PRESENÇA.	2
<b>FEBRE</b>	TEMPERATURA MAIOR QUE 38°C. EXCLUIR INFECÇÕES.	1
<b>PLAQUETOPENIA</b>	MENOR QUE 100.000 PLAQUETAS POR MM <sup>3</sup> .	1
<b>LEUCOPENIA</b>	MENOR QUE 3.000 LEUCÓCITOS POR MM <sup>3</sup> . EXCLUIR DROGAS.	1
<b>TOTAL</b>		

Obs: válido para manifestações de início recente (até dez dias anteriores à avaliação)

## Anexo 2

**Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index (SDI)** (Gladman et al., 1996)

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Tempo de seguimento \_\_\_\_\_

### Ocular (qualquer olho, por avaliação clínica)

- 1 ( ) Catarata em qualquer época  
 1 ( ) Alteração retiniana ou atrofia óptica

### Neuropsiquiátrico

- 1 ( ) Prejuízo cognitivo (p. ex. deficiência de memória, dificuldade com cálculo, dificuldade de concentração, dificuldade com linguagem escrita ou falada, prejuízo no nível de execução) ou Psicose  
 1 ( ) Convulsões requerendo tratamento por 6 meses  
 1 ( ) 2 ( ) AVC em qualquer época (pontuar 2 se >1)  
 1 ( ) Neuropatia craniana ou periférica (excluir óptica)  
 1 ( ) Mielite transversa

### Renal

- 1 ( ) Taxa de filtração glomerular medida ou estimada < 50%  
 1 ( ) Proteinúria 3,5 g/24h  
ou  
 3 ( ) Insuficiência renal terminal (a despeito de diálise ou transplante)

### Pulmonar

- 1 ( ) Hipertensão pulmonar (aumento de VD ou hiperfonese de B2)  
 1 ( ) Fibrose pulmonar (ex. físico e radiográfico)  
 1 ( ) Pulmão retraído (radiográfico)

- 1 ( ) Fibrose pleural (radiográfico)  
 1 ( ) Infarto pulmonar (radiográfico)

---

### Cardiovascular

- 1 ( ) Angina ou ponte coronariana  
 1 ( ) 2 ( ) IAM em qualquer época (pontuar 2 se >1)  
 1 ( ) Miocardiopatia (disfunção ventricular)  
 1 ( ) Doença valvular (sopro diastólico ou sistólico > 3+/6+)  
 1 ( ) Pericardite por 6 meses ou pericardectomia

---

### Vascular periférico

- 1 ( ) Claudicação por 6 meses  
 1 ( ) Perda tecidual menor (polpa digital)  
 1 ( ) 2 ( ) Perda tecidual significativa em qualquer época (p. ex. dedo ou membro) (pontuar 2 se > 1 local)  
 1 ( ) Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa

---

### Gastrintestinal

- 1 ( ) 2 ( ) Infarto ou ressecção de intestino (abaixo do duodeno), baço, fígado ou vesícula, em qualquer época e por qualquer causa (pontuar 2 se >1 local)  
 1 ( ) Insuficiência mesentérica  
 1 ( ) Peritonite crônica  
 1 ( ) Estenose ou cirurgia em TGI superior em qualquer época

---

### Músculo-esquelético

- 1 ( ) Atrofia muscular ou fraqueza  
 1 ( ) Artrite erosiva ou deformante (inclui formas redutíveis e exclui necrose avascular)  
 1 ( ) Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (exclui necrose avascular)  
 1 ( ) 2 ( ) Necrose avascular (pontuar 2 se >1)  
 1 ( ) Osteomielite

---

### Pele

- 1 ( ) Alopecia crônica cicatricial  
 1 ( ) Cicatriz cutânea ou panicular extensa que não em polpa ou couro cabeludo  
 1 ( ) Úlcera cutânea (excluindo trombose) por > 6 meses

---

### Outros

- 1 ( ) Falência gonadal prematura

1 ( ) Diabetes (a despeito de tratamento)

1 ( ) 2 ( ) Malignidade (exclui displasia) (pontuar 2 se >1 local)

Total: \_\_\_\_\_

---

Dano (mudança irreversível, não relacionada com inflamação ativa) ocorrendo desde o início do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil, certificada por avaliação clínica e presente por pelo menos seis meses, a menos que ressalvado de outra forma. Episódios repetidos devem ocorrer com intervalo mínimo de seis meses para pontuarem. A mesma lesão não pode ser pontuada duas vezes.

**\*Domínio Pediátrico:**

1. Insuficiência pondero-estatural é definida como a presença de pelo menos duas das seguintes:
  - a. Estatura é definida como a presença de pelo menos 2 dos 3 critérios:
  - b. Estatura abaixo do 3º percentil para a idade.
  - c. Velocidade de crescimento nos últimos 6 meses abaixo do 3º percentil para a idade.
  - d. Deflexão da curva de crescimento em qualquer nível (5%, 10%, 25%, 50%, 75% e 95%) de percentil.

Em cada paciente é preciso verificar a estatura atual para documentar se há baixa estatura permanente.

2. Atraso pubertário é definido como o desenvolvimento de características sexuais secundárias com mais de 2DP na escala de Tanner.
  - a. Para o desenvolvimento os parâmetros peso, estatura e marcos pubertários os padrões internacionais ou nacionais, se disponíveis são aplicáveis.

### Anexo 3

#### **Crítérios rifle modificados para insuficiência renal aguda em pediatria (Akcan-Arikan et al, 2007)**

	<b>Clearance estimado de creatinina</b>	<b>Débito urinário</b>
<b>Risco</b>	Diminuição em 25%	<0,5 ml/kg/h por 8 horas
<b>Injúria</b>	Diminuição em 50%	<0,5 ml/kg/h por 16 horas
<b>Falência</b>	Diminuição em 75% ou < 35 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	<0,3 ml/kg/h por 24 horas ou anúrico
<b>Perda</b>	Falência persistente > 4 semanas	
<b>Estágio final</b>	Doença renal terminal (falência renal > 3 meses)	

### Anexo 4

#### **Classificação de Histologia Renal para Nefrite Lúpica da Organização Mundial de Saúde (Churg & Sobin, 1982)**

- **Ia** Normal sob todas as técnicas
- **Ib** Normal à MO; depósitos à IF e/ou ME
- **Ila** GN mesangial, com hiper celularidade / expansão mesangiais discretas
- **Ilb** GN mesangial, com hiper celularidade / expansão mesangiais moderadas
- **IIla** GN segmentar e focal com lesões necrotizantes ativas
- **IIlb** GN segmentar e focal com lesões ativas e esclerosantes
- **IIlc** GN segmentar e focal com lesões esclerosantes

- **IVa** GN difusa, sem lesões segmentares
- **IVb** GN difusa, com lesões necrotizantes ativas
- **IVc** GN difusa, com lesões ativas e esclerosantes
- **Va** GN membranosa difusa pura
- **Vb** GN membranosa associada à classe II
- **Vc** GN membranosa associada à classe III
- **Vd** GN membranosa difusa associada à classe IV
- **VI** GN esclerosante avançada

## Anexo 5

### **Classificação de Histologia Renal para Nefrite Lúpica da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal (Weening et al., 2004)**

- Classe I GN mesangial mínima: aspecto normal à microscopia óptica; depósitos mesangiais à IF.
- Classe II GN proliferativa mesangial: expansão de matriz ou celularidade mesangial de qualquer grau à microscopia óptica; esparsos depósitos subepiteliais ou subendoteliais à IF/ME.
- Classe III A GN proliferativa focal com lesões ativas
  - A/C GN proliferativa focal com lesões ativas e crônicas
  - C GN proliferativa focal com lesões crônicas
- Classe IV S-A GN proliferativa segmentar difusa, lesões ativas e necrotizantes
  - G-A GN proliferativa global difusa, lesões ativas e necrotizantes
  - S-A/C GN proliferativa segmentar difusa, lesões ativas e crônicas
  - G-A/C GN proliferativa global difusa, lesões ativas e crônicas
  - S-C GN proliferativa segmentar difusa, lesões crônicas com cicatrizes
  - G-C GN proliferativa global difusa, lesões crônicas com cicatrizes
- Classe V GN membranosa – depósitos subepiteliais globais ou segmentares ou suas seqüelas à MO, IF ou ME, combinada ou não às classes III e IV.
- Classe VI Nefrite lúpica esclerosante avançada – mais de 90% de glomérulos escleróticos sem lesões ativas residuais.

## Anexo 6

### **Nomenclatura e definições do *American college of rheumatology* para as 19 síndromes neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico**

#### **Sistema Nervoso Central (12 síndromes)**

1. Meningite asséptica: febre, cefaleia e irritação meníngea com pleocitose no líquido e culturas negativas no líquido.
2. Doença cerebrovascular: déficit neurológico devido à insuficiência ou oclusão arterial, doença venosa oclusiva ou hemorragia. São déficits principalmente focais porém podem ser multifocais na doença recorrente. Excluir arteriosclerose.
3. Síndrome desmielinizante: encefalomielite desmielinizante aguda ou recidivante com evidência de lesões neurológicas discretas.
4. Cefaléia: desconforto na região da calota craniana.
5. Distúrbio do movimento (coreia): movimentos irregulares, involuntários e espasmódicos, que podem envolver qualquer parte do corpo em qualquer sequência. Cada movimento é breve e imprevisível.
6. Mielopatia: desordem da medula espinhal caracterizada por paraparesia e/ou perda sensorial rapidamente progressiva, com nível motor ou sensitivo demonstrável (pode ser transversa) e/ou comprometimento esfíncteriano.
7. Convulsões: descarga neuronal paroxística anormal no cérebro causando anormalidade funcional. Convulsões isoladas distinguem-se do diagnóstico de epilepsia. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou drogas.
8. Estado confusional agudo: distúrbio da consciência ou nível de excitação caracterizada pela habilidade reduzida para focar, manter ou desviar a atenção, acompanhados de distúrbios cognitivos, de humor, afetivos e/ou comportamentais.
9. Transtornos de ansiedade: antecipação de perigo ou desgraça acompanhado de apreensão, disforia ou tensão. Inclui ansiedade generalizada, ataques de pânico e transtornos obsessivo-compulsivos. Na maioria dos pacientes com LES, a ansiedade é secundária à reação de estresse e não uma manifestação direta da doença.
10. Disfunção cognitiva: déficits significativos em qualquer uma ou todas das seguintes funções cognitivas: atenção simples ou complexa, raciocínio, habilidades executivas (por exemplo, planejamento, organização, seqüenciamento), memória (por exemplo, a aprendizagem), processamento visuo-espacial, linguagem (por exemplo, velocidade

de fluência verbal), e psicomotor. A disfunção cognitiva implica um declínio a partir de um nível mais elevado de funcionamento e varia de comprometimento leve para demência grave.

11. Transtornos do humor: distúrbio proeminente e persistente do humor caracterizado por a) humor depressivo ou acentuada diminuição do interesse ou prazer em quase todas as atividades ou b) humor elevado, expansivo ou irritável.
12. Psicose: grave distúrbio de percepção da realidade caracteriza por delírios e/ou alucinações.

### **Sistema Nervoso Periférico (7 síndromes)**

13. Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (Síndrome de Guillain-Barré): síndrome desmielinizante aguda inflamatória das raízes nervosas, nervos periféricos e ocasionalmente de nervos cranianos.
14. Disfunção autonômica: desordem do sistema nervoso autônomo com hipotensão ortostática, disfunção erétil/ejaculatório esfinteriana, anidrose, intolerância ao calor, constipação.
15. Mononeuropatia (simples/múltipla): distúrbio da função de um ou mais nervos periféricos, resultando em fraqueza / paralisia ou disfunção sensorial, seja por bloqueio de condução nas fibras nervosas motoras ou por perda axonal.
16. Miastenia gravis: transtorno da transmissão neuromuscular caracterizada por fraqueza flutuante e fatigabilidade de músculos bulbares e outros músculos voluntários, sem perda de reflexos ou perda da sensação ou outra função neurológica.
17. Neuropatia craniana: distúrbio da função sensorial e/ou motora de um nervo craniano específico.
18. Plexopatia: transtorno do plexo braquial ou lombossacro produzindo fraqueza muscular, déficit sensorial, e/ou alteração do reflexo que não corresponde ao território de uma única raiz ou nervo.
19. Polineuropatia: desordem aguda ou crônica dos nervos periféricos motores e sensoriais com ritmo variável, caracterizada pela simetria dos sintomas e achados físicos em uma distribuição distal.