

ANA CLAUDIA GRUNSPUN PITTA RAMALHO

**Critérios classificatórios 2019-EULAR/ACR no diagnóstico do
lúpus eritematoso sistêmico pediátrico: fatores preditores de
dano precoce**

SÃO PAULO

2025

ANA CLAUDIA GRUNSPUN PITTA RAMALHO

**Critérios classificatórios 2019-EULAR/ACR no diagnóstico do
lúpus eritematoso sistêmico pediátrico: fatores preditores de
dano precoce**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutora em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema
Músculo Esquelético

Orientador: Profa. Dra. Nádia Emi
Aikawa

SÃO PAULO

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ramalho, Ana Claudia Grunspun Pitta

Critérios classificatórios 2019-EULAR/ACR no diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico pediátrico : fatores preditores de dano precoce / Ana Claudia Grunspun Pitta Ramalho; Nádia Emi Aikawa, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Pediatria 3.Avaliação de dano 4.Dano global 5.Previsão de danos I.Aikawa, Nádia Emi, orient. II.Título

USP/FM/DBD-090/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

DEDICATÓRIA

Ao meu querido marido, Fernando Paulo da Costa Morais Ramalho, que
pacientemente me apoia e me encoraja a realizar meus propósitos.

Ao meu filho, Eduardo, que me acrescentou a maternidade.

AGRADECIMENTOS

À estimada Professora Doutora Nádia Emi Aikawa, que com sua serenidade e sabedoria, me orientou de maneira leve e assertiva. Sou grata aos seus ensinamentos durante a complementação em reumatologia pediátrica, como também neste doutorado.

Ao Professor Doutor Clóvis Artur Almeida da Silva, que me transmitiu a paixão pela reumatologia pediátrica e me incentivou à pesquisa científica.

Meu reconhecimento às Professora Doutora Adriana Maluf Elias, Doutora Katia Tomie Kozu e Professora Doutora Lúcia Maria Mattei de Arruda Campos, pela intensa colaboração para o meu aprendizado e desenvolvimento profissional.

Ao Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que nos forma em pediatra, promovendo as especialidades pediátricas, carreira acadêmica e científica.

Aos médicos pesquisadores, universidades, hospitais e pacientes do Grupo Brasileiro de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil, o esforço coletivo possibilitou este doutorado.

Aos meus caros colegas Izabel, Verena, Carolina, Tamima e Vitor, com quem dividi saudosos momentos de estudo e companheirismo.

À minha família, alicerce da minha vida, que diariamente me impulsionam e confortam quando necessário. Aos meus queridos pais, José Cássio do Nascimento Pitta e Suzana Grunspun, que possibilitaram minha formação acadêmica exaltando minhas conquistas. Aos meus irmãos, Andre e Fabio Grunspun Pitta, que sempre estiveram ao meu lado me motivando. Ao Meu tio, Henrique Grunspun, que com sua sabedoria médica, me aconselha continuamente. À memória de meus avós, Haim e Feiga Grunspun, médico e enfermeira, sempre tão dedicados aos cuidados humanos e essas recordações me incentivam até o presente. À minha avó, Aparecida do Nascimento Pitta, e em memória de meu avô, João do Nascimento Pitta, sou agradecida pelo cuidado e carinho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Este texto está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Etiopatogenia do lúpus eritematoso sistêmico	15
1.2 Critérios Classificatórios	16
1.3 Tratamento e dano acumulado	18
2 JUSTIFICATIVA	21
3 OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivo primário.....	23
3.2 Objetivo secundário	23
4 MÉTODOS.....	25
4.1 População.....	25
4.1.1 Critérios de inclusão	26
4.1.2 Critérios de exclusão	26
4.1.3 Desenho do estudo	28
4.2 Dados demográficos, manifestações clínicas e laboratoriais e atividade da doença	28
4.3 Dano cumulativo	29
4.4 Análise estatística.....	30
5 RESULTADOS	32
5.1 População.....	32
5.2 Avaliação de presença de dano cumulativo.....	33
5.3 Preditores de dano cumulativo	36
6 DISCUSSÃO.....	39
7 CONCLUSÕES.....	44
8 ANEXOS.....	46
9 REFERÊNCIAS	65
APÊNDICE.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Anti-β2GP1	Anticorpo Anti- β 2 glicoproteína I
Anti-dsDNA	Anticorpo Anti-DNA de fita dupla
Anti-Sm	Anticorpo Anti-Smith
BRAC-SLE	Grupo Brasileiro de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAN	Fator antinuclear
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LESP	Lúpus eritematoso sistêmico pediátrico
OR	<i>Odds ratio</i>
PRoS	<i>Paediatric Rheumatology European Society</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SDI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index</i>
SLEDAI-2K	<i>Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
UVB	Ultravioleta B

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma de seleção dos pacientes no estudo	27
-------------------	---	----

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 -** Comparação das variáveis do critério 2019-EULAR/ACR no momento do diagnóstico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) com ($SDI \geq 1$) e sem dano ($SDI = 0$) na última consulta 34
- Tabela 2 -** Fatores associados a danos órgão-específicos na última consulta de acordo com escore dos domínios clínicos e imunológicos do critério 2019-EULAR/ACR no momento do diagnóstico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) ... 35
- Tabela 3 -** Análise de regressão logística multivariada para dano global ($SDI \geq 1$) na última consulta em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) 37

RESUMO

Ramalho ACGP. Critérios classificatórios 2019-EULAR/ACR no diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico pediátrico: fatores preditores de dano precoce [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2025.

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) é uma doença autoimune complexa. O tratamento medicamentoso vem evoluindo progressivamente, aumentando a sobrevida dos pacientes, porém às custas de um aumento concomitante no dano cumulativo pela doença, e pelo próprio tratamento e comorbidades. **Objetivo:** Avaliar se os critérios classificatórios do *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* de 2019 (2019-EULAR/ACR) podem prever dano precoce pontuado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* (SLICC/ACR) *Damage Index* (SDI) em pacientes com LESP. **Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal multicêntrico com 670 pacientes com LESP. Todos os participantes preencheram os critérios classificatórios de 2019-EULAR/ACR e de 1997-ACR com tempo de doença ≤ 5 anos. O escore total do critério de 2019-EULAR/ACR e cada domínio específico foram avaliados no momento do diagnóstico como preditores de dano acumulado na última consulta de acordo com a presença de algum dano (definido como $SDI \geq 1$). **Resultados:** Entre os 670 pacientes com LESP incluídos, a mediana de idade foi de 13 anos [intervalo interquartil (IIQ) 11-14,7] e sendo 569 (85%) pacientes do sexo feminino. Duzentos pacientes (29,9%) apresentavam pelo menos um dano ($SDI \geq 1$) e a mediana do tempo de doença na última consulta foi de 2,8 anos (IIQ 1,8–3,8). Os domínios com danos mais frequentes foram neuropsiquiátrico (12%), renal (7%) e musculoesquelético (6%). Houve uma maior frequência de envolvimento dos domínios renal (58% vs. 43%, $p = 0,0004$) e neuropsiquiátrico (21% vs. 7%, $p < 0,0001$) do critério de 2019-EULAR/ACR nos pacientes com dano ($SDI \geq 1$) comparados aos sem dano ($SDI = 0$) na última consulta. Pacientes que pontuaram nos domínios renal e neuropsiquiátrico do critério de 2019-EULAR/ACR ao diagnóstico foram associados a mais dano renal [OR 9,701, IC 95% (3,773–24,941) $p < 0,001$] e neuropsiquiátrico (OR 9,480, IC 95% 5,481–16,399, $p < 0,0001$) na última consulta, respectivamente. Além disso, pacientes com anti-dsDNA positivo ao diagnóstico foram associados à presença de dano renal na última consulta (OR 2,438, IC 95% 1,114–5,3381, $p = 0,021$). Os domínios constitucional, hematológico, mucocutâneo, seroso e musculoesquelético e os critérios específicos, assim como os outros critérios imunológicos, não foram associados a dano acumulado. A mediana do SLEDAI-2K foi significativamente maior nos pacientes com dano global ($SDI \geq 1$) [19,5 (2–51) vs. 14 (0–51), $p < 0,001$]. O escore total do critério 2019-EULAR/ACR > 25 foi associado com maior frequência de dano global (38% vs. 25%, $p = 0,0002$) e dano renal (11% vs. 5%, $p = 0,023$). **Conclusão:** O mais recente critério de 2019-EULAR/ACR aplicado no momento do diagnóstico foi associado a uma maior taxa de dano precoce nos pacientes com LESP, especialmente naqueles com manifestações renais e neuropsiquiátricas. Notavelmente, dano foi particularmente associado a piores escores de atividade da doença ao diagnóstico e escore total do critério 2019-EULAR/ACR > 25 .

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Pediatria. Avaliação de dano. Dano global. Previsão de danos.

ABSTRACT

Pitta AC. 2019-EULAR/ACR classification criteria at diagnosis in childhood-onset systemic lupus erythematosus: predictive factors of early damage [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2025.

Introduction: Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) is a complex autoimmune disease. The pharmacological treatment has been progressively evolving, increasing patient survival; however, this comes at the cost of a concomitant increase in cumulative damage caused by the disease and the treatment itself and comorbidities. **Objective:** Assess if the 2019-European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria (2019-EULAR/ACR) at diagnosis of cSLE may predict early damage according to the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI) score in cSLE patients. **Methods:** This was a cross-sectional multicenter study which included 670 cSLE patients. All participants fulfilled both 2019-EULAR/ACR and 1997-ACR classification criteria and had ≤ 5 years of disease duration. Total score of 2019-EULAR/ACR criteria and each of its specific domains were assessed at diagnosis as predictors of damage accrual at the last visit, according to the presence of any organ damage (defined by $\text{SDI} \geq 1$). **Results:** Among the 670 JSLE patients included, the median age was 13 [Interquartile range (IQR) 11–14.7] years, and 569 (85%) patients were female. Two hundred (29.9%) patients had at least one organ damage ($\text{SDI} \geq 1$) and median disease duration was 2.8 (IQR 1.8–3.8) years. The most frequent damage domains were neuropsychiatric (12%), renal (7%), and musculoskeletal (6%). There was a higher frequency of involvement of renal (58% vs 43%, $p = 0.0004$) and neuropsychiatric domains (21% vs 7%, $p < 0.0001$) of 2019-EULAR/ACR criteria in patients with damage ($\text{SDI} \geq 1$) compared to those without damage ($\text{SDI} = 0$) at the last visit. Patients scoring renal and neuropsychiatric domains of the 2019-EULAR/ACR criteria at diagnosis were associated with renal damage (OR 9.701, 95% CI 3.773–24.941, $p < 0.001$) and neuropsychiatric damage (OR 9.480, 95% CI 5.481–16.399, $p < 0.0001$) at latest visit, respectively. Moreover, cSLE patients with positive anti-dsDNA at diagnosis were also associated with renal damage by the latest visit (OR 2.438, 95% CI 1.114–5.3381, $p = 0.021$). Constitutional, hematologic, mucocutaneous, serosal, and musculoskeletal domains and specific criteria as well as other immunologic criteria were not associated with damage accrual. Median of SLEDAI-2K was significantly higher in patients with global damage ($\text{SDI} \geq 1$) [19.5 (2–51) vs 14 (0–51), $p < 0.001$]. 2019-EULAR/ACR score > 25 was associated with more global (38% vs 25%, $p = 0.0002$) and renal damage (11% vs 5%, $p = 0.023$). **Conclusions:** The latest 2019-EULAR/ACR criteria at diagnosis were associated with a higher rate of early damage in cSLE patients, especially for renal and neuropsychiatric damage. Of note, damage was particularly associated with high disease activity at diagnosis and 2019-EULAR/ACR score > 25 .

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Pediatrics. Damage assessment global damage. Damage prediction.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Etiopatogenia do lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune complexa que envolve diversos órgãos e sistemas. A etiologia desta patologia é multifatorial e envolve mecanismos epigenéticos, ambientais e fatores genéticos. O LES é considerado uma doença poligênica, contudo ocorrem raros casos de mutações monogênicas em doença de início precoce na infância. Alguns fatores ambientais, como radiação ultravioleta B (UVB), poluição e infecções, em especial citomegalovírus e Epstein-Barr vírus, são conhecidos por serem gatilhos e desempenharem papel importante, juntamente a epigenética, em desencadear o início do LES e a atividade da doença (Goulart et al., 2020; Harry et al., 2018).

A alta prevalência de LES na população feminina, principalmente entre menarca e menopausa, sugere que fatores hormonais, como níveis elevados de estrógeno e diminuídos de androgênio, estejam relacionados a um maior risco de desenvolver a doença. A desregulação entre imunidade inata e adaptativa, liberação de citocinas pró-inflamatórias, perda de tolerância da resposta imune e apoptose ineficaz levam a produção de autoanticorpos e depósitos de complexos imunes causando inflamação e danos órgão específicos (Harry et al., 2018; Midgley et al., 2009).

O LES pediátrico (LESP) ocorre na infância e adolescência, a idade de corte do diagnóstico de LES adulto é de 18 anos, podendo variar de acordo com a literatura entre 14 e 21 anos. O LESP é mais grave comparado ao lúpus com início na vida adulta e apresenta importantes alterações laboratoriais e envolvimento de órgão específicos. Os pacientes pediátricos apresentam com maior frequência nefrite lúpica, lúpus neuropsiquiátrico e envolvimento hematológico quando comparados aos pacientes com LES adulto (Silva et al. 2012).

1.2 Critérios Classificatórios

Os critérios classificatórios das doenças reumatológicas são elaborados para identificar grupos homogêneos de pacientes e uniformizar dados de estudos populacionais (Aggarwal et al., 2015).

O *American Rheumatism Association*, atual *American College of Rheumatology* (ACR), em 1971, desenvolveu um critério classificatório para o LES que foi posteriormente modificado em 1982 e 1997. Segundo o critério 1997-ACR, um paciente será classificado com LES quando apresentar pelo menos quatro dos 11 critérios propostos, sendo eles: eritema malar, lúpus discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, serosite (pericardite, derrame pericárdico, pleurite, derrame pleural) alteração renal (proteinúria, cilindros urinários), alteração neurológica (convulsão, psicose), alteração hematológica (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia), alteração imunológica [anti-DNA dupla hélice (anti-dsDNA), anti-Sm, antifosfolípidos, teste

falso positivo para *Treponema pallidum* e presença de fator antinuclear (FAN) (Hochberg, 1997).

Em 2012, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) publicou um critério classificatório para LES que inclui 11 critérios clínicos (lúpus cutâneo agudo, lúpus cutâneo crônico, úlcera oral, alopecia não cicatricial, artrite, serosite, alteração renal, envolvimento neurológico, anemia hemolítica, leucopenia ou linfopenia, plaquetopenia) e seis imunológicos (FAN, anti-dsDNA, anti-Sm, antifosfolípides, consumo de complemento, coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica) sendo necessário para classificar um paciente com LES a presença de quatro itens, sendo pelo menos um clínico, ou resultado de biópsia renal compatível com nefrite lúpica na presença de FAN ou anti-dsDNA positivo (Petri et al., 2012a). O critério 2012-SLICC comparado ao 1997-ACR ganhou sensibilidade, mas com menor especificidade quando aplicados em pacientes com LESP (Sag et al., 2014).

Em 2019, a *European League Against Rheumatism* (EULAR) e a *American College of Rheumatology* propuseram um novo critério classificatório, critério 2019-EULAR/ACR, para LES na população de adultos (Aringer et al., 2019). O critério 2019-EULAR/ACR inclui o FAN positivo $\geq 1:80$ em pelo menos uma ocasião, como parâmetro obrigatório para classificação (critério de entrada), seguido de critérios divididos em sete domínios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, seroso, musculoesquelético e renal) e três domínios imunológicos (anticorpos antifosfolípides, proteínas do complemento, anticorpos anti-dsDNA ou anti-Sm), ponderados de 2 a 10.

Pacientes com escore ≥ 10 pontos, sendo necessário pelo menos a presença de um domínio clínico, são classificados como LES (Aringer et al., 2019).

O critério 2019-EULAR/ACR foi validado na população adulta e em análises de desempenho alcançou uma sensibilidade semelhante ao critério 2012-SLICC, mantendo a especificidade do critério do 1997-ACR (Aringer et al., 2019). Na população pediátrica, esse critério classifica adequadamente os pacientes com LESP independentemente da idade, sexo e raça, com melhora da acurácia ao longo do tempo (Aljaberi et al., 2021; Batu et al., 2021; Levinsky et al., 2021; Ma et al., 2020; Rodrigues Fonseca et al., 2019). Em um estudo retrospectivo, a adoção de uma pontuação total no critério 2019-EULAR/ACR ≥ 13 , superior à pontuação ≥ 10 proposta pelo critério, foi mais adequada para classificar o LESP (Rodrigues Fonseca et al., 2019).

1.3 Tratamento e dano acumulado

O tratamento medicamentoso do LES vem evoluindo progressivamente, porém concomitantemente, é crescente a preocupação em relação ao dano cumulativo relacionado à doença em si, mas também ao tratamento e suas comorbidades (Gladman et al., 2003). As diretrizes de tratamento para o LESP são principalmente extrapoladas de estudos em pacientes com LES (Silva et al., 2012; Silva et al., 2024). Uma força tarefa divulgada em 2023, para definir metas terapêuticas endossada pela *Paediatric Rheumatology European Society* (PRoS), reforçou que a prevenção de dano acumulado deve ser um objetivo terapêutico importante no LESP (Smith et al., 2023).

Dano é definido como uma alteração irreversível mantida por pelo menos seis meses, causada pelo LES, pelo tratamento ou comorbidades em qualquer órgão ou sistema. O dano precoce é principalmente resultado da própria doença enquanto o dano acumulado tardio está frequentemente relacionado à terapia medicamentosa (Gladman et al., 2003). Um estudo multicêntrico recente avaliou uma coorte de pacientes com LESP que tinham um curto tempo de doença (até 4,5 anos) e encontrou que 44% dos casos tinham algum dano, principalmente renal, neuropsiquiátrico, musculoesquelético e cutâneo (Holland et al., 2018).

Um recente estudo realizado em pacientes adultos com LES mostrou que a presença do domínio renal do critério de 2019-EULAR/ACR no diagnóstico e que uma pontuação > 24 no momento do diagnóstico foi associada a dano renal a longo prazo (Insfrán et al., 2022).

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Até o momento, não existem estudos que avaliem o critério 2019-EULAR/ACR como um possível preditor de dano precoce no diagnóstico de LESP.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar o escore total do critério 2019-EULAR/ACR e de seus domínios específicos, no momento do diagnóstico de LESP, como possíveis preditores de dano precoce.

3.2 Objetivo secundário

Avaliar o escore total do critério 2019-EULAR/ACR considerado como ponto de corte para prever dano precoce da doença em pacientes com LESP.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 População

Foram analisados dados de 1697 pacientes do Grupo Brasileiro de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (BRAC-SLE) composto por 27 centros de referência em reumatologia pediátrica: Bahia: Hospital Irmã Dulce e Universidade Federal da Bahia (UFBA); Brasília: Hospital José Alencar e Universidade de Brasília (UnB), Ceará: Hospital Albert Sabin e Hospital Geral Fortaleza; Mato Grosso do Sul: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS); Minas Gerais; Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Pará: Universidade Federal do Pará (UFPA); Paraíba: Hospital Lauro Vanderley; Paraná: Hospital Evangélico de Curitiba; Pernambuco: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Rio de Janeiro: Hospital Municipal Piedade, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Reumatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UERJ); Rio Grande do Sul; Hospital Conceição; e São Paulo: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Hospital Darcy Vargas, Hospital Menino Jesus, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba (PUC Sorocaba), Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Reumatologia HC-FMUSP), Irmandade

da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) (Novak et al., 2018; Setoue et al., 2018).

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética: CAAE 39705014.6.0000.0068).

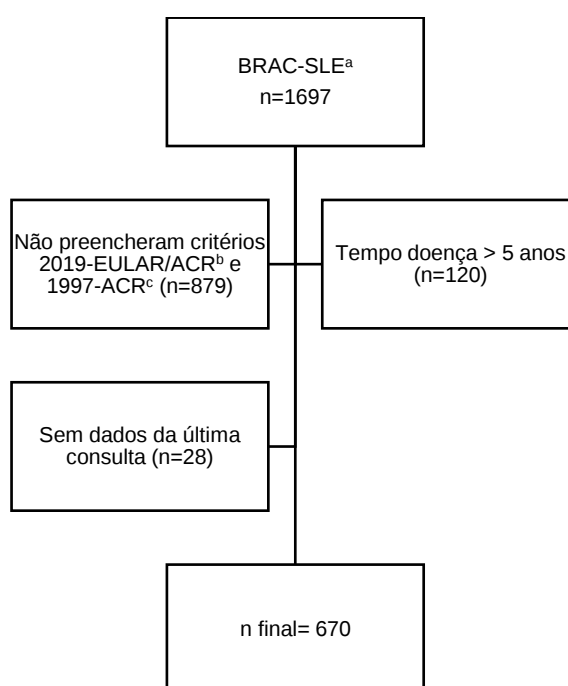
4.1.1 Critérios de inclusão

A presença de FAN $\geq 1:80$ foi considerada como critério de entrada e uma pontuação total ≥ 10 e ≥ 4 no diagnóstico foi definida para classificação de lúpus pelos critérios 2019-EULAR/ACR e 1997-ACR respectivamente (Aringer et al., 2019; Hochberg, 1997).

4.1.2 Critérios de exclusão

Tempo de doença superior a 5 anos, prontuário incompletos, insuficiência de dados para preencher simultaneamente os critérios do 1997-ACR e 2019-EULAR/ACR, e falta de dados da última consulta.

Dos 1697 pacientes do BRAC-SLE, 879 pacientes foram excluídos por prontuários incompletos e por falta de dados para preencherem simultaneamente os critérios do 1997-ACR e 2019-EULAR/ACR, 120 pacientes foram excluídos por tempo de doença superior a 5 anos, 28 pacientes foram excluídos por falta de dados da última consulta. Portanto, após as exclusões, 670 pacientes foram incluídos na análise final dos dados (**Figura 1**).



^aGrupo Brasileiro de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

^b2019-European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus

^c1997-American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes no estudo

4.1.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal retrospectivo multicêntrico com base em um banco de dados obtidos dos registros em prontuários em dois momentos: no diagnóstico e na última consulta (≤ 5 anos de seguimento).

Uma reunião com pesquisadores de cada centro do BRAC-SLE foi realizada em Brasília durante o Congresso Brasileiro de Reumatologia de 2016. Nesse momento foi feita a padronização da coleta dos dados, além do treinamento de aplicação dos escores clínicos do LESP. Um pesquisador com certificado de especialista em Reumatologia Pediátrica de cada centro ficou responsável por supervisionar a coleta de dados. As discrepâncias foram analisadas por uma ou mais vezes para uma melhor acurácia. Os dados foram coletados entre setembro de 2016 a maio de 2017 (Novak et al., 2018; Setoue et al., 2018).

4.2 Dados demográficos, manifestações clínicas e laboratoriais e atividade da doença

Todos os domínios incluídos no critérios de 1997-ACR e 2019-EULAR/ACR foram revisados: constitucional (febre $> 38,3^{\circ}\text{C}$), mucocutâneo (alopecia, úlceras orais, lúpus subagudo ou lúpus discoide, lúpus cutâneo agudo), musculoesquelético (artrite), neuropsiquiátrico (delirium, psicose, convulsão), serosite (derrame pleural ou pericárdico e/ou pericardite aguda),

hematológico (leucopenia com contagem de leucócitos $<4.000/\text{mm}^3$ e/ou trombocitopenia com contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ na ausência de drogas e anemia hemolítica autoimune), renal (proteinúria $> 0,5\text{g} / 24\text{h}$, nefrite lúpica classe II ou V e/ou nefrite lúpica classe III ou IV), anticorpo antinuclear $\geq 1:80$ (detectado por imunofluorescência indireta com células HEp-2 como substrato), autoanticorpos específicos de SLE [anti-DNA de fita dupla (anti-dsDNA) por imunofluorescência indireta usando substrato de *Crithidia luciliae* e/ou anti-Sm detectados por ELISA], complemento (baixo C3 e/ou C4) detectados por ensaio imunoturbidimétrico e anticorpos antifosfolípides [anticardiolipina (IgG $> 40\text{GPL}$ ou IgM $> 40\text{GPL}$) determinados usando ensaio imunoenzimático (ELISA), anti- $\beta 2$ glicoproteína I (anti- $\beta 2\text{GP1}$) ou anticoagulante lúpico pelo tempo de veneno de víbora de Russell diluído com teste confirmatório] (Aringer et al., 2019; Hochberg, 1997).

A atividade do LESP foi avaliada em todos os pacientes no momento do diagnóstico e na última consulta usando o Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico 2000 (*Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000* - SLEDAI-2K), variando de 0 a 105 (Gladman et al., 2002).

4.3 Dano cumulativo

Foi avaliado também o dano cumulativo utilizando o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI)* nos dados da última consulta (Gladman et

al., 1996). Consideramos dano precoce até 5 anos de tempo de doença, desde o momento do diagnóstico até a avaliação na última consulta.

4.4 Análise estatística

Os dados foram apresentados em números (porcentagens) para variáveis categóricas, e as diferenças entre os grupos foram avaliadas pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, conforme apropriado. Os dados foram apresentados em mediana [intervalo interquartil (IIQ)] ou média $\pm$ desvio padrão para variáveis contínuas e as comparações adicionais entre os grupos foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney ou pelo teste t de Student, respectivamente. Foi calculada uma curva ROC (*Receiver Operating Characteris*) para encontrar o melhor ponto de corte no escore total do critério 2019-EULAR/ACR para a predição de dano global e específico. Foram calculados o *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% para dano de acordo com cada domínio. Uma análise de regressão logística multivariada foi realizada considerando a presença de dano global ($SDI \geq 1$) como variável dependente e como variáveis independentes aquelas com $p < 0,2$ na análise univariada. Em todos os testes estatísticos, os níveis de significância foram estabelecidos em 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 População

Entre os 670 pacientes com LESP incluídos, a mediana de idade foi de 13 anos [Intervalo interquartil (IIQ) 11-14,7] e 569 (85%) pacientes eram do sexo feminino.

A pontuação média do SLEDAI-2K no momento do diagnóstico foi de 16,5 $\pm$ 8,9 e na última consulta de 4,6 $\pm$ 5,8. No momento do diagnóstico, 79 pacientes (12%) realizaram biópsia renal com seguintes resultados: nefrite lúpica classe III ou IV em 52 pacientes (8%) e nefrite lúpica classe II ou V em 27 pacientes (4%).

Na última consulta, a mediana do tempo de doença foi de 2,8 anos (IIQ1,8–3,8) e 200 pacientes (30%) apresentaram pelo menos um dano (SDI $\geq$ 1). O dano mais frequente foi neuropsiquiátrico (12%), sendo que 70% desses pacientes apresentavam convulsão com necessidade de tratamento por pelo menos 6 meses na última consulta e 13% tiveram acidente vascular cerebral em algum momento. Dano renal foi o segundo dano com maior frequência (7%), aproximadamente 64% desses pacientes apresentavam proteinúria $\geq$ 3,5g/24horas e 34% insuficiência renal terminal. Dano musculoesquelético ocorreu em 6% dos pacientes entre os quais 47% apresentaram osteoporose com fratura ou colapso vertebral e 47% necrose avascular. Outros danos com menor frequência foram: ocular (3%), cutâneo (2%), cardiovascular (2%),

pulmonar (1%), vascular periférico (1%), diabetes (0,3%), gastrointestinal (0,2%) e malignidade (0,2%).

5.2 Avaliação de presença de dano cumulativo

Os pacientes com dano ($SDI \geq 1$) e sem dano ($SDI = 0$) foram comparáveis com relação a idade no momento do diagnóstico [12,9 (4,8–20) vs. 13,1 (1,9–18) anos, $p = 0,208$], tempo de doença [2,9 (0,6–5) vs. 2,8 (1–5) anos, $p = 0,454$], e sexo feminino (86% vs. 85%, $p = 0,723$).

Os pacientes com e sem dano na última consulta foram comparados de acordo com cada domínio clínico e imunológico do critério 2019-EULAR/ACR no momento do diagnóstico do LESP (**Tabela 1**). Os pacientes com envolvimento neuropsiquiátrico no diagnóstico [41/200 (21%) vs. 31/470 (7%), $p < 0,0001$] apresentaram maior frequência de dano ($SDI \geq 1$) quando comparados aos pacientes sem a presença desse domínio, principalmente aqueles que apresentaram psicose [13/200 (7%) vs. 9/470 (2%), $p = 0,004$], e convulsões [32/200 (16%) vs. 23/470 (5%), $p < 0,0001$]. Da mesma maneira, a presença de envolvimento renal no diagnóstico [116/200 (58%) vs. 202/470 (43%), $p = 0,0004$] principalmente proteinúria $>0,5$ g/24h [115/200 (58%) vs. 198/470 (42%), $p = 0,0003$] também foi mais frequente nos pacientes que evoluíram com a presença de dano. Semelhantemente, a presença de anti-dsDNA no diagnóstico foi significativamente maior nos pacientes com dano na última consulta ($SDI \geq 1$) [146/200 (73%) vs. 296/470 (63%), $p = 0,013$].

Tabela 1 - Comparação das variáveis do critério 2019-EULAR/ACR no momento do diagnóstico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) com (SDI ≥ 1) e sem dano (SDI = 0) na última consulta

Variáveis do critério classificatório de 2019-EULAR/ACR ^a	Com dano (SDI ≥ 1) (n=200)	Sem dano (SDI=0) (n=470)	p
Critério clínico			
Constitucional			
Febre	116 (58)	250 (53)	0,271
Hematológico	128 (64)	266 (57)	0,086
Leucopenia	75 (38)	160 (34)	0,426
Trombocitopenia	49 (25)	104 (22)	0,546
Anemia hemolítica autoimune	60 (30)	119 (25)	0,216
Neuropsiquiátrico	41 (21)	31 (7)	<0,0001
Delírio	7 (4)	6 (1)	0,069
Psicose	13 (7)	9 (2)	0,004
Convulsão	32 (16)	23 (5)	<0,0001
Mucocutâneo	149 (75)	359 (76)	0,623
Alopecia não cicatricial	41 (21)	119 (25)	0,199
Úlcera oral	84 (42)	178 (38)	0,342
Lúpus cutâneo subagudo ou discóide	9 (5)	38 (8)	0,101
Lúpus cutâneo agudo	106 (53)	262 (56)	0,553
Serosite	64 (32)	149 (32)	1,0
Derrame pericárdico ou pleural	66 (33)	146 (31)	0,650
Pericardite aguda	44 (22)	90 (19)	0,400
Musculosquelético			
Envolvimento articular	152 (76)	361 (77)	0,842
Renal	116 (58)	202 (43)	0,0004
Proteinúria >0,5 g/24 h	115 (58)	198 (42)	0,0003
Biópsia renal com nefrite classe II ou V	11 (6)	16 (3)	0,205
Biópsia renal com nefrite classe III ou IV	1 (1)	37 (8)	1,0
Critério Imunológico			
Anticorpos específicos LES^b	157 (79)	353 (75)	0,374
Anti-dsDNA	146 (73)	296 (63)	0,013
Anti-Sm	45 (23)	131 (28)	0,152
Proteínas do complemento			
Baixo C3 ou baixo C4	125 (63)	300 (64)	0,793
Baixo C3 e baixo C4	93 (47)	215 (46)	0,866
Anticorpos antifosfolípidos^c	31 (16)	97 (21)	0,133

Resultados são apresentados em n (%).

Os números em negrito expressam o valor de p estatisticamente significativos (p<0,05).

^a 2019-EULAR/ACR European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus.

SDI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index.

^b Anticorpos anti-dsDNA e anti-Sm.

^c Qualquer dos seguintes: anticardiolipina IgG> 40GPL, anticardiolipina IgM> 40 GPL ou anti- $\beta 2$ GP1>40GPL ou anticoagulante lúpico.

Foi analisada a associação entre os domínios clínicos e imunológicos do critério 2019-EULAR/ACR e dano órgão-específico no momento do diagnóstico

(Tabela 2). Pacientes que pontuaram no domínio renal ou com anti-dsDNA positivo no diagnóstico foram associados a presença de dano renal na última consulta (OR 9,701, 95% IC 3,773–24,941, $p < 0,0001$ e OR 2,438, 95% IC 1,114–5,3381, $p = 0,021$, respectivamente). A presença de envolvimento neuropsiquiátrico no diagnóstico foi associada com dano neuropsiquiátrico na última consulta (OR 9,480, 95% IC 5,481–16,399, $p < 0,0001$). A mediana do SLEDAI-2K ao diagnóstico foi significativamente maior nos pacientes com dano global [19,5 (2–51) vs. 14 (0–51), $p < 0,0001$], dano renal [10 (5–36), vs. 2 (0–51), $p < 0,001$] e dano neuropsiquiátrico [20 (4–51) vs. 14 (0–51), $p < 0,0001$] de acordo com as definições do SLICC/ACR-SDI.

Tabela 2 - Fatores associados a danos órgão-específicos na última consulta de acordo com escore dos domínios clínicos e imunológicos do critério 2019-EULAR/ACR no momento do diagnóstico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP)

Variáveis do critério 2019-EULAR/ACR^a	Dano órgão-específico		
no diagnóstico	OR	95% IC	P
Renal			
Renal	9,701	3,773 – 24,941	<0,0001
Anti-dsDNA	2,438	1,114 – 5,338	0,021
Anti-dsDNA ou anti-Sm	0,693	0,315 – 1,523	0,361
Baixo C3 e baixo C4	1,079	0,585 – 1,989	0,809
Baixo C3 ou baixo C4	0,822	0,441 – 1,532	0,537
Neuropsiquiátrico			
Neuropsiquiátrico	9,480	5,481 – 16,399	<0,0001
Anticorpos antifosfolípidos	1,124	0,634 – 1,992	0,689
Pele			
Mucocutâneo	4,228	0,549 – 32,575	0,166
Pericárdico			
Serosite	4,322	0,390 – 47,934	0,233
Musculoesquelético			
Musculoesquelético	1,239	0,559 – 2,747	0,598
Trombose venosa periférica			
Anticorpos antifosfolípidos^b	4,286	0,598 – 30,718	0,148

Resultados são apresentados em odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%). Os números em negrito expressam o valor de p estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

^a 2019-EULAR/ACR European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus.

^b Qualquer dos seguintes: anticardiolipina IgG > 40GPL, anticardiolipina IgM > 40 GPL ou anti- β 2GP1 > 40GPL ou anticoagulante lúpico.

5.3 Preditores de dano cumulativo

Foi realizada uma análise da curva ROC que determinou um escore de corte do critério 2019-EULAR/ACR no momento do diagnóstico que poderia prever dano global ($SDI \geq 1$), encontrando um valor de corte de 25,2 com uma sensibilidade de 48% e especificidade de 67,2%. A área sob a curva foi de 0,575 (IC 95% 0,529–0,622, $p = 0,002$). Foi realizada uma análise utilizando esse valor de corte para dividir os pacientes com LESP em dois grupos (≤ 25 e > 25), revelando que os pacientes com escore > 25 tiveram maior dano global ($SDI \geq 1$) na última visita (38% vs. 25%, $p = 0,0002$) e com OR = 2,08, IC 95% 1,630 a 2,648, $p < 0,0001$.

Uma análise de regressão logística múltipla confirmou que a presença do domínio renal do 2019-EULAR/ACR no diagnóstico (OR 2,07, IC 95% 1,25–3,44, $p = 0,005$), do domínio neuropsiquiátrico (OR 4,41, IC 95% 1,33–14,64, $p = 0,015$) e o escore total do 2019-EULAR/ACR (OR 1,05, IC 95% 1,00–1,11, $p = 0,046$) foram preditores independentes de dano global ($SDI \geq 1$). O tempo de duração de doença ($p = 0,244$), SLEDAI-2K no diagnóstico ($p = 0,815$), anti-dsDNA ($p = 0,079$), anti-Sm ($p = 0,196$), domínio hematológico ($p = 0,848$), e etnia não caucasiana ($p = 0,995$) não foram significativamente associados ao dano global (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Análise de regressão logística multivariada para dano global (SDI ≥ 1) na última consulta em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP)

Variável	OR (IC 95%)	p-valor
Presença do domínio renal do critério 2019-EULAR/ACR ^a no diagnóstico	2,07 (1,25–3,44)	0,005
Presença do domínio neuropsiquiátrico do critério 2019-EULAR/ACR no diagnóstico	4,41 (1,33–14,64)	0,015
Domínio hematológico do critério 2019-EULAR/ACR no diagnóstico	1,05 (0,65–1,68)	0,848
Escore total do critério 2019-EULAR/ACR	1,05 (1,00–1,11)	0,046
Tempo de duração de doença	1,01 (0,99–1,03)	0,244
SLEDAI-2K ^b no diagnóstico	1,00 (0,97–1,04)	0,815
Anti-dsDNA	1,60 (0,95–2,71)	0,079
Anti-Sm	0,71 (0,43–1,19)	0,196
Etnia não caucasiana	8,1x10 ⁹ (0- + ∞)	0,995

Resultados são apresentados em odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%).

Os números em negrito expressam o valor de p estatisticamente significativos ($p < 0.05$).

^a 2019-EULAR/ACR European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus.

^b SLEDAI-2K Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000.

Os grupos com escore 2019-EULAR/ACR ≤ 25 e > 25 foram comparados de acordo com domínios SDI renal e neuropsiquiátricos. O dano renal foi mais frequente em pacientes com escore >25 (11% vs. 5%, $p = 0,023$), enquanto para o dano neuropsiquiátrico a frequência foi semelhante nos dois grupos (12% vs. 17%, $p = 0,143$).

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a demonstrar que o critério de 2019-EULAR/ACR aplicado no momento do diagnóstico está associado a maior frequência de dano precoce em pacientes com LESP, principalmente para dano renal e neuropsiquiátrico. É importante ressaltar que um escore de dano alto foi associado a maior atividade de doença no momento do diagnóstico e a um escore total do 2019-EULAR/ACR >25.

Um estudo realizado em uma pequena população de pacientes adultos com LES sugeriu que o critério classificatório do 2019-EULAR/ACR poderia ser aplicado como preditor de dano global e dano renal, entretanto outros danos órgãos-específicos não foram avaliados (Carneiro et al., 2020).

A grande relevância do presente estudo foi a expressiva amostra multicêntrica de pacientes com LESP que preencheram concomitantemente os critérios de 1997-ACR e 2019-EULAR/ACR no momento do diagnóstico. Apesar do estudo ser retrospectivo, o tempo de doença semelhante do grupo com e sem dano, assim como a exclusão do tempo de doença como preditor de dano no modelo de regressão logística múltipla minimizou o impacto desse fator como um determinante de dano acumulado.

Além disso, avaliação de dano precoce (até 5 anos de doença) permitiu uma avaliação mais precisa do papel da atividade de doença e não do impacto do tratamento a longo prazo como responsável por comorbidades futuras. A

literatura atualmente sugere dois diferentes padrões de dano acumulado durante a progressão da doença, o dano precoce, particularmente resultante da atividade da doença propriamente dita, e o dano tardio, que considera principalmente o efeito cumulativo do uso prolongado de glicocorticoides (Gladman et al., 2003). Mesmo assim, o dano musculoesquelético foi o terceiro mais frequente na nossa população. Esses pacientes, em sua maioria, apresentavam osteoporose e necrose avascular, complicações pelo excessivo uso de altas doses de glicocorticoides necessários na maioria dos quadros iniciais de LESP.

Um ponto de fraqueza do estudo foi o desenho retrospectivo que possibilita a perda de dados relevantes. Ressaltamos que um considerável número de pacientes foi excluído da análise por falta de dados necessários para preenchimento dos critérios de 1997-ACR e de 2019-EULAR/ACR e por isso podemos considerar que a população final (n=670/1697) sofreu um viés de seleção. Outra limitação do estudo foi não avaliar o critério 2012-SLICC, uma vez que esse critério apresenta menor especificidade para classificar pacientes com LESP quando comparado ao 1997-ACR.

O critério 2019-EULAR/ACR valorizou o domínio renal ao incluir resultado de biópsia renal com escore de 8 pontos para biópsia com nefrite classe II ou V e 10 pontos para nefrite classe III ou IV. Sabe-se que o acesso a biópsia renal na América Latina é limitado comparado a países desenvolvidos (Ferreira et al., 2018), assim o restrito número de biópsias renais realizadas no presente estudo dificultou a interpretação desse parâmetro como um preditor de dano, apesar disso o domínio renal foi um preditor de dano precoce.

Recentemente, em um estudo envolvendo 562 pacientes com LES adulto, 392 pacientes apresentaram escores do critério de classificação 2019-EULAR/ACR de ≥ 20 e tiveram escores SDI significativamente mais altos nos domínios renal, cardiovascular, dermatológico e gonadal em comparação com aqueles com escore < 20 . Os escores dos domínios renal, neuropsiquiátrico e de anticorpos antifosfolípidos dos critérios EULAR/ACR mostraram uma correlação positiva com o SDI total. Especificamente, o escore do domínio renal teve a correlação mais forte com o dano renal (Mok et al., 2023).

Aproximadamente um terço dos pacientes do presente estudo apresentaram dano precoce, o que representa uma baixa prevalência quando comparado a outros estudos que encontraram 44-50% de pacientes com dano cumulativo (Holland et al., 2018; Ravelli et al., 2003). Esse achado pode ser explicado pela nossa análise em pacientes durante os primeiros 5 anos de doença em comparação a outros estudos com um seguimento por um período mais longo (Holland et al., 2018; Ravelli et al., 2003). Conforme já foi descrito na literatura, a maioria dos danos órgão-específico foram neuropsiquiátrico, renal e musculoesquelético (Holland et al., 2018; Ravelli et al., 2003). Esse resultado reforça o impacto negativo de uma doença crônica autoimune, como o lúpus, durante a infância. De fato, os pacientes com LESP apresentam maior atividade de doença e maior prevalência de envolvimento renal e neurológico, além de terem uma apresentação inicial e evolução clínica mais graves quando comparados aos pacientes adultos com LES (Silva et al., 2016).

Confirmamos no presente estudo que doença cardiovascular, diabetes, malignidades e falência gonadal são infrequentes na população com LESP.

(Brunner et al. 2002; Holland et al., 2018; Ravelli et al., 2003). Esse aspecto diverge da população de LES adulto, na qual o dano cardiovascular é mais frequente com pico inicial em pacientes com 5 anos de duração de doença que apresentam dano valvar precoce compatível com atividade de doença ou doença coronariana em pacientes jovens relacionada a vasculite ou aterosclerose acelerada (Gladman et al., 2003).

Também confirmamos, assim como estudos anteriores, que a atividade da doença exerce um papel como preditor de dano (Brunner et al., 2002). Além disso, Petri et al. (2012b) já demonstraram que a presença do anti-dsDNA no LES pode aumentar o risco do paciente de desenvolvimento de novo dano órgão-específico. Um pequeno estudo em pacientes com LESP de apenas um centro associou o anti-dsDNA ao óbito (Aggarwal, et al., 2018). Em contrapartida, a análise de regressão logística múltipla dos nossos dados revelou apenas uma tendência da presença do anti-dsDNA como preditor de dano global.

O valor de corte estabelecido pela análise da curva ROC não teve sensibilidade e especificidade altas. Entretanto, um dado relevante analisado foi que os pacientes com pontuação > 25 no critério de 2019-EULAR/ACR apresentaram mais dano global e renal na última consulta.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O critério 2019-EULAR/ACR aplicado no diagnóstico pode ser um eficiente preditor de dano precoce nos pacientes com LESP, especialmente naqueles com manifestações neuropsiquiátricas e renais.

Sugerimos que o ponto de corte do escore do critério 2019-EULAR/ACR > 25 no momento do diagnóstico possivelmente esteja associado a um maior escore de dano precoce.

8 ANEXOS

Anexo 1 - American College of Rheumatology (1997-ACR) (Hochberg, 1997)

Critério	Definição
Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malar, tendendo a poupar as dobras nasolabiais.
Lúpus discóide	Lesões eritematosas elevadas, ceratóticas aderentes com descamação e obstrução folicular: cicatrizes atróficas podem ocorrer em lesões mais antigas.
Fotossensibilidade	Erupção cutânea resultante de reação incomum à luz solar, por história do paciente ou observação médica.
Úlcera oral	Úlcera oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada pelo médico.
Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor edema ou efusão.
Serosite	Pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito ouvido por um médico ou evidência de derrame pleural ou Pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
Alteração renal	Proteinúria persistente superior a 0,5 g/dia (ou >3+ se quantificação não realizada) ou cilindros celulares - hemáticos, hemoglobina, granular, tubular ou misto.
Alterações neurológicas	Convulsões na ausência de uso de drogas ou de distúrbios metabólicos (por exemplo, uremia, cetoacidose,

	ou desequilíbrio eletrolítico) ou psicose na ausência de uso de drogas ou distúrbios metabólicos conhecidos (por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico).
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica com reticulocitose ou leucopenia menor de 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões, ou linfopenia inferior a 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões, ou trombocitopenia inferior a 100.000/mm ³ na ausência uso de medicamentos.
Alterações imunológicas	1. Anticorpo anti-dsDNA positivo para DNA nativo em título alterado ou 2. Presença de antígeno nuclear Anti-Sm, ou Anticorpos antifosfolípides positivos: a) nível sérico anormal de anticardiolipina IgG ou IgM; b) anticoagulante lúpico positivo usando um método padrão; ou c) teste sorológico para sífilis falso-positivo e confirmado por teste de imobilização para <i>Treponema pallidum</i> ou anticorpo treponêmico fluorescente teste de absorção.
FAN	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou um ensaio equivalente em qualquer momento e na ausência de medicamentos conhecidos por estarem associados com síndrome de lúpus induzido por drogas.

Anexo 2 - Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012-SLICC (Petri et al., 2012)

Critérios Clínicos	Critérios imunológicos
1-Lúpus cutâneo agudo: • Eritema malar (não contar se lesão discóide malar) • Lúpus bolhoso • Variante de necrólise epidérmica tóxica do LES • Rash maculopapular • Rash fotossensível • na ausência de dermatomiosite • OU lúpus cutâneo subagudo (psoriasiforme não endurecido e/ou lesões anulares policíclicas que desaparecem sem deixar cicatrizes, embora ocasionalmente com despigmentação pós-inflamação ou telangiectasias).	1. FAN acima do valor de referência laboratorial.
2-Lúpus cutâneo crônico: • Rash discóide clássico • Localizado (acima do pescoço) • Generalizado (acima e abaixo do pescoço) • Lúpus hipertrófico (verrucoso) • Paniculite lúpica (profundo) • Lúpus mucoso • Lúpus eritematoso túmido • <i>Chilblain</i> • Sobreposição de lúpus discóide/líquen plano.	2. Anticorpo Anti-dsDNA acima do valor de referência laboratorial (ou 2 vezes o valor de referência se testado por ELISA).
3-Úlceras orais • Palato • Bucal • Língua	3. Anti-Sm: presença de anticorpo para antígeno nuclear Sm.

• OU úlceras nasais Na ausência de outras causas, como vasculite, doença de Behçet, infecção (herpesvírus), doença inflamatória intestinal, artrite reativa e alimentos ácidos.	
4- Alopecia não cicatricial: afinamento difuso ou fragilidade capilar com cabelos quebradiços visíveis. Na ausência de outras causas, como alopecia areata, medicamentos, Deficiência de ferro e alopecia androgênica.	4-Anticorpos antifosfolípidos positivos conforme determinado por • Anticoagulante lúpico positivo • VDRL Falso positivo • Títulos médio ou alto de anticorpos anticardiolipina (IgM, IgA ou IgG) • Anti-beta2-glicoproteína I (IgM, IgA ou IgG) positiva.
5- Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, caracterizada por edema ou derrame articular • OU artralgia em duas ou mais articulações e rigidez matinal de pelo menos 30 minutos.	5- Complemento baixo (C3, C4 ou CH50).
6- Serosite Dor pleurítica típica por mais de 1 dia • OU derrame pleural • OU atrito pleural Dor pericárdica típica (dor em decúbito que melhora ao sentar-se para frente) por mais de 1 dia • OU derrame pericárdico • OU atrito pericárdico • OU pericardite por eletrocardiografia Na ausência de outras causas, como infecção, uremia e pericardite de <i>Dressler</i>.	6- Coombs Direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

7- Renal • Relação proteína/creatinina na urina (ou proteína na urina de 24 horas) representando 500mg de proteína/24 horas • OU cilindros hemáticos.	
8- Neurológico • Convulsões • Psicose • Mononeurite multiplex Na ausência de outras causas conhecidas, como vasculite primária • Mielite • Neuropatia periférica ou craniana Na ausência de outras causas conhecidas, como vasculite primária, infecção e diabetes mellitus • Estado confusional agudo Na ausência de outras causas, incluindo tóxicas/metabólicas, uremia, medicamentos.	
9- Anemia hemolítica	
10. Leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$ pelo menos uma vez) Na ausência de outras causas conhecidas, como síndrome de Felty, medicamentos e síndrome de hipertensão portal • OU • Linfopenia ($<1.000/\text{mm}^3$ pelo menos uma vez) Na ausência de outras causas conhecidas, como corticosteróides, medicamentos e infecção.	

11. Trombocitopenia (<100.000/mm ³) pelo menos uma vez Na ausência de outras causas conhecidas, como medicamentos, hipertensão portal e púrpura trombocitopênica trombótica.	
--	--

Anexo 3 - European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology (2019-EULAR/ACR) (Aringer et al., 2019)

Critério de entrada: FAN $\geq 1:80$ detectado por imunofluorescência indireta com células HEp-2 como substrato ou um imunoensaio de triagem de FAN em fase sólida com desempenho pelo menos equivalente	
Domínios Clínicos (peso)	Domínios Imunológicos (peso)
Constitucional: Febre (2): Temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$	Anticorpos Antifosfolípides: Anticorpo anticardiolipina ou antibeta2glicoproteína1 ou anticoagulante lúpico (2) Anticorpos anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) em título médio ou alto (> 40 unidades de fosfolípidios A (APL), unidades GPL ou MPL ou $>$ percentil 99) ou anticorpos anti-$\beta 2\text{GP1}$ positivos (IgA, IgG ou IgM) ou anticoagulante lúpico positivo.
Hematológico: - Leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ (3) - Plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ (4) - Anemia hemolítica autoimune Evidência de hemólise, como reticulocitose, haptoglobina baixa, bilirrubina indireta elevada, lactato desidrogenase (LDH) elevada E teste de Coombs positivo. (4)	Proteínas do complemento: - C3 ou C4 baixos (3) C3 OU C4 abaixo do limite inferior - C3 e C4 baixos (4) Tanto C3 quanto C4 abaixo de seus limites inferiores de normalidade
Neuropsiquiátrico: Delirium (2) Caracterizado por: alteração na consciência ou no nível de excitação com capacidade reduzida de concentração;	Anticorpos específicos: Anti-DNA ou Anti-Sm (6) Anticorpos anti-dsDNA em um imunoensaio com especificidade demonstrada $\geq 90\%$ para LES contra controles relevantes da doença OU anticorpos anti-Sm

2) Desenvolvimento de sintomas ao longo de horas até <2 dias; 3) Flutuação dos sintomas ao longo do dia; 4) Alteração aguda/subaguda na cognição (por exemplo, déficit de memória ou desorientação); ou mudança no comportamento, humor ou afeto (por exemplo, inquietação, inversão do ciclo sono/vigília). • Psicose (3) Caracterizado por: 1) delírios e/ou alucinações; 2) ausência de delirium. • Convulsão (5) Crise generalizada primária ou convulsão parcial/focal.	
Mucocutâneo: • Alopecia (2) Alopecia não cicatricial observada por um médico* • Úlceras orais (2) Úlceras orais observadas por um médico* • Lúpus subagudo ou lúpus discóide (4) Lúpus eritematoso cutâneo subagudo observado por um médico*: erupção cutânea anular ou papuloescamosa (psoriasiforme), geralmente fotodistribuída Ou Lúpus eritematoso discóide observado por um médico*: Lesões	

cutâneas eritemato-violáceas com alterações secundárias de cicatrizes atróficas, despigmentação, muitas vezes hiperqueratose folicular/hematológica (couro cabeludo), levando a alopecia cicatricial no couro cabeludo. Se for realizada biópsia de pele, alterações típicas devem estar presentes. Lúpus cutâneo subagudo: dermatite vacuolar de interface que consiste em um infiltrado linfo-histiocitário perivascular, frequentemente com presença de mucina dérmica. Lúpus discóide: dermatite vacuolar de interface que consiste em infiltrado linfo-histiocitário perivascular e/ou periapendágico. No couro cabeludo, podem ser observados tampões de queratina folicular. Em lesões de longa duração, pode-se observar deposição de mucina e espessamento da membrana basal. • Lúpus cutâneo agudo (6) Erupção malar ou erupção maculopapular generalizada observada por um médico Se a biópsia de pele for realizada, alterações típicas devem estar presentes: dermatite vacuolar de interface que consiste em um infiltrado linfo-histiocitário perivascular, muitas vezes com presença de mucina dérmica. Infiltrado neutrofílico	
--	--

perivascular pode estar presente no início do curso.	
Serosite: • Derrame pleural ou pericárdico (5) Evidência de imagem (como ultrassonografia, radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética) de derrame pleural ou pericárdico, ou ambos. • Pericardite (6) ≥2 dos seguintes itens: 1) dor torácica pericárdica (tipicamente aguda, piora com a inspiração, melhora com a inclinação para frente) 2) atrito pericárdico 3) eletrocardiograma (ECG) com nova elevação generalizada do segmento ST ou depressão PR 4) novo ou agravamento do derrame pericárdico em exames de imagem (como ultrassonografia, radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética).	
Musculoesquelético: • Envolvimento articular (6) 1) sinovite envolvendo duas ou mais articulações caracterizada por edema ou derrame OU 2) artralgia em duas ou mais articulações e pelo menos 30 minutos de rigidez matinal.	

Renal: Proteinúria(4) Proteinúria >0,5g na urina de 24 horas ou proporção equivalente na relação proteína/creatinina na urina isolada Biópsia renal com nefrite classe II ou V de acordo com a Sociedade Internacional de Nefrologia/ Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) 2003 (8) Classe II: nefrite lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidade puramente mesangial de qualquer grau ou expansão da matriz mesangial à microscopia óptica, com depósito imune mesangial. Alguns depósitos subepiteliais ou subendoteliais isolados podem ser visíveis por imunofluorescência ou microscopia eletrônica, mas não por microscopia óptica Classe V: nefrite lúpica membranosa: depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas por microscopia óptica e por imunofluorescência ou microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais. Biópsia renal com nefrite classe III ou IV de acordo com a ISN/RPS 2003 (10) Classe III: nefrite lúpica focal: glomerulonefrite focal ativa ou inativa,	
--	--

segmentar ou global endocapilar ou extracapilar envolvendo <50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais Classe IV: nefrite lúpica difusa: glomerulonefrite difusa, segmentar ou global, ativa ou inativa, endocapilar ou extracapilar, envolvendo ≥50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais. Esta classe inclui casos com depósitos difusos em alça, mas com pouca ou nenhuma proliferação glomerular.	
---	--

*Isso pode incluir exame físico ou revisão de uma fotografia.

Anti-dsDNA - DNA de fita dupla;

LES - lúpus eritematoso sistêmico.

Anexo 4 - The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2k) (Gladman et al., 1996)

Definição	Peso
Convulsão	8
Psicose	8
Síndrome orgânico cerebral	8
Alterações visuais	8
Alterações nervos cranianos	8
Cefaleia	8
AVC	8
Vasculites	8
Artrites	4
Miosite	4
Cilindros urinários	4
Hematúria	4
Proteinúria	4
Leucocitúria	4
Eritema malar	2
Alopecia	2
Úlceras de mucosa	2
Pleurite	2
Queda complemento (C3/C4/CH50)	2
Anti-dsDNA	2
Febre	1
Plaquetopenia	1
Leucopenia	1
Total	105

AVC - Acidente vascular cerebral

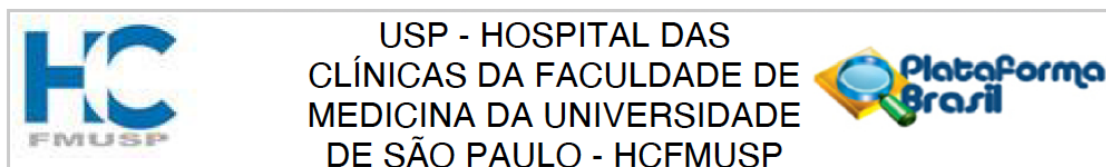
Anexo 5 - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR SDI) (Gladman et al., 1996)

Item (Escore)
Ocular: (qualquer olho, por avaliação clínica) Catarata (1) Alteração retiniana ou atrofia óptica (1)
Neuropsiquiátrico: Comprometimento cognitivo (por exemplo, déficit de memória, dificuldade de cálculo, falta de concentração, dificuldade de linguagem de fala ou escrita, nível de desempenho prejudicado) ou psicose grave (1) Convulsão que necessite de tratamento por 6 meses (1) AVC (pontuar 2 se > de 1) (1/2) Neuropatia craniana ou periférica (excluindo óptica) (1) Mielite transversa (1)
Renal: Taxa de filtração glomerular estimada ou medida < 50% (1) Proteinúria $\geq 3,5$ g/24h (1) Ou Doença renal terminal (independentemente de diálise ou transplante) (3)
Pulmonar: Hipertensão pulmonar (proeminência ventricular direita ou P2 alto) (1) Fibrose pulmonar (exame físico e radiográfico) (1) Pulmão retraído (radiográfico) (1) Fibrose pleural (radiográfico) (1) Infarto pulmonar (radiográfico) (1)
Cardiovascular: Angina ou ponte coronariana (1) Infarto agudo do miocárdio (pontuar 2 se > de 1) (1/2) Miocardiopatia (disfunção ventricular) (1) Doença valvular (sopro diastólico ou sopro sistólico >3/6) (1) Pericardite por ≥ 6 meses ou pericardiectomia (1)
Vascular periférico: Claudicação por 6 meses (1) Perda tecidual menor (polpa digital) (1)

Perda tecidual importante (por exemplo, perda de um dedo ou membro, ressecção) (pontuação 2 se >1) (1/2)
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa (1)
Gastrointestinal:
Infarto ou ressecção do intestino (abaixo do duodeno), baço, fígado ou vesícula biliar (pontuação 2 se >1) (1/2)
Insuficiência mesentérica (1)
Peritonite crônica (1)
Estenose ou cirurgia em TGI superior (1)
Musculoesquelético
Atrofia muscular ou fraqueza (1)
Artrite erosiva ou deformante (incluindo deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular) (1)
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular) (1)
Necrose avascular (pontuação 2 se >1) (1/2)
Osteomielite (1)
Pele:
Alopecia crônica cicatricial (1)
Cicatriz extensa, exceto couro cabeludo e polpa digital (1)
Úlcera cutânea (excluindo trombose) por 6 meses (1)
Falência gonadal prematura (1)
Diabetes (independente do tratamento) (1)
Malignidade (excluir displasia) (pontuação 2 se >1) (1/2)

AVC - Acidente vascular cerebral

Anexo 6 – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGÜÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA

Pesquisador: ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 39705014.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.950.700

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao Protocolo "AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGÜÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA". Os pesquisadores solicitaram a inclusão de dois subprojetos retrospectivos dentro da linha do projeto principal. Não haverá mudanças no TCLE e não apresentam riscos para o sujeito da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do estudo não serão alterados com esta emenda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os subprojetos não geram riscos para o sujeito da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda adequada ao projeto principal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não houve alteração de TCLE

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP**



Continuação do Parecer: 3.950.700

Recomendações:

Recomendamos sua aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovados. Sub-projeto "Comparações de dois critérios de classificação para lupus eritematoso sistêmico em adultos" - Aluno - Carlos Emilio Insfrán Echauri e Sub-projeto "Comparações de dois critérios de classificação para lupus eritematoso sistêmico em adultos" - Aluna - Ana Claudia Grunspun Pitta Ramalho.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1523101_E8.pdf	17/03/2020 16:56:22		Aceito
Outros	PROJETO_LES_JUVENIL.doc	17/03/2020 16:48:16	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	PROJETO_LES_adulto.doc	17/03/2020 16:47:49	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CARTA_ADENDO_CRITERIOS_LES_21_02_2020.pdf	09/03/2020 12:30:26	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	FORMULARIO_EMENDA_21_02_2020.pdf	09/03/2020 12:25:53	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Saudavel_saliva.pdf	12/06/2019 15:34:20	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	Carta_adendo_Saliva_Saudavel_05_06_2019.pdf	12/06/2019 15:09:38	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CONSENTIMENTO_INFORMADO_CYCLONES.pdf	17/04/2019 10:34:56	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CARTA_CYCLONES.pdf	17/04/2019 10:33:58	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_EMENDA_6.pdf	17/04/2019	ELOISA SILVA	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP**



Continuação do Parecer: 3.950.700

Outros	FORMULARIO_DE_EMENDA_6.pdf	10:33:27	DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	Carta_Justificativa_02_05_18.pdf	07/05/2018 16:37:30	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	Formulario_Emenda_02_05_18.pdf	07/05/2018 16:36:45	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_anti_DNAseI_na_SSp_saliva_02_05_18.docx	07/05/2018 16:35:43	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Saliva_02_05_18.docx	07/05/2018 16:34:43	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinada_2a_emenda.pdf	27/01/2017 17:30:13	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Abril de 2020

**Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

Aggarwal A, Phatak S, Srivastava P, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Outcomes in juvenile onset lupus: single center cohort from a developing country. *Lupus*. 2018 Oct;27(11):1867-1875. doi: 10.1177/0961203318791046. Epub 2018 Aug 2.

Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, Brunner HI, Ogawa R, Felson D, Ogdie A, Aletaha D, Feldman BM. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):891-7. doi: 10.1002/acr.22583.

Aljaberi N, Nguyen K, Strahle C, Merritt A, Mathur A, Brunner HI. Performance of the New 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young Adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Apr;73(4):580-585. doi: 10.1002/acr.24430.

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Díaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6.

Batu ED, Akca UK, Kisaarslan AP, Sağ E, Demir F, Demir S, Çiçek SÖ, Poyrazoglu H, Sozeri B, Bilginer Y, Ozen S. The Performances of the ACR 1997, SLICC 2012, and EULAR/ACR 2019 Classification Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2021 Jun;48(6):907-914. doi: 10.3899/jrheum.200871. Epub 2020 Nov 15.

Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease

activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):436-44. doi: 10.1002/art.10072.

Carneiro AC, Ruiz MM, Freitas S, Isenberg D. Comparison of Three Classification Criteria Sets for Systemic Lupus Erythematosus: A Study Looking at Links to Outcome and Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Nov;72(11):1611-1614. doi: 10.1002/acr.24061.

Ferreira JCOA, Trindade VC, Espada G, Morel Z, Bonfá E, Magalhães CS, Silva CA. Epidemiology and management practices for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a survey in Latin America. *Clin Rheumatol*. 2018 Dec;37(12):3299-3307. doi: 10.1007/s10067-018-4254-4. Epub 2018 Aug 9.

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.

Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.

Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9.

Goulart MFG, Alves AGF, Farhat J, Braga ALF, Pereira LAA, de Faria Coimbra Lichtenfels AJ, de Arruda Campos LM, Silva CAAD, Elias AM, Farhat SCL. Influence of air pollution on renal activity in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2020 Jul;35(7):1247-1255. doi: 10.1007/s00467-020-04517-3. Epub 2020 Apr 28.

Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr*. 2018 May;196:22-30.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.

Holland MJ, Beresford MW, Feldman BM, Huggins J, Norambuena X, Silva CA, Susic G, Sztajn bok F, Uziel Y, Appenzeller S, Ardoin SP, Avcin T, Flores F, Goilav B, Khubchandani R, Klein-Gitelman M, Levy D, Ravelli A, Wenderfer SE, Ying J, Ruperto N, Brunner HI; PRINTO and PRCSG Investigators. Measuring Disease

Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2018 Nov;70(11):1621-1629. doi: 10.1002/acr.23531.

Insfrán CE, Aikawa NE, Pasoto SG, Filho DMN, Formiga FFC, Pitta AC, Borba EF, Ribeiro CT, Silva CA, Bonfa E. 2019-EULAR/ACR classification criteria domains at diagnosis: predictive factors of long-term damage in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2022 Apr;41(4):1079-1085. doi: 10.1007/s10067-021-05989-w. Epub 2021 Nov 16.

Levinsky Y, Broide M, Kagan S, Goldberg O, Scheuerman O, Tal R, Tirosh I, Butbul Y, Furst DE, Harel L, Amarilyo G. Performance of 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in a paediatric population-a multicentre study. *Rheumatology* (Oxford). 2021 Nov 3;60(11):5142-5148. doi: 10.1093/rheumatology/keab140.

Ma M, Hui-Yuen JS, Cerise JE, Iqbal S, Eberhard BA. Validation of the 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Criteria Compared to the 1997 American College of Rheumatology Criteria and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2020 Nov;72(11):1597-1601. doi: 10.1002/acr.24057.

Midgley A, McLaren Z, Moots RJ, Edwards SW, Beresford MW. The role of neutrophil apoptosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2390-401. doi: 10.1002/art.24634.

Mok CC, Chung YK, Lee C, Ho LY, To CH. Relationship between the EULAR/ACR classification criteria and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2023 Mar;32(3):424-430. doi: 10.1177/09612033231153791. Epub 2023 Jan 18.

Novak GV, Molinari BC, Ferreira JC, Sakamoto AP, Terreri MT, Pereira RMR, Saad-Magalhães C, Aikawa NE, Campos LM, Len CA, Appenzeller S, Ferriani VP, Silva MF, Oliveira SK, Islabão AG, Sztajnbock FR, Paim LB, Barbosa CM, Santos MC, Bica BE, Sena EG, Moraes AJ, Rolim AM, Spelling PF, Scheibel IM, Cavalcanti AS, Matos EN, Robazzi TC, Guimarães LJ, Santos FP, Silva CT, Bonfá E, Silva CA; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Lupus*. 2018 Sep;27(10):1712-1717. doi: 10.1177/0961203318787037. Epub 2018 Jul 18.

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G,

Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012a Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.

Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012b Dec;64(12):4021-8. doi: 10.1002/art.34672.

Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velazquez MR, Beristain-Manterola R, Maeno N, Takei S, Gerloni V, Spencer CH, Pratsidou-Gertsis P, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 15;49(4):501-7. doi: 10.1002/art.11205.

Rodrigues Fonseca A, Felix Rodrigues MC, Sztajnbok FR, Gerardin Poirot Land M, Knupp Feitosa de Oliveira S. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Adv Rheumatol.* 2019 May 15;59(1):20. doi: 10.1186/s42358-019-0062-z.

Sag E, Tartaglione A, Batu ED, Ravelli A, Khalil SM, Marks SD, Ozen S. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 May-Jun;32(3):440-4. Epub 2014 Mar 17.

Setoue DN, Pitta AC, Fiorot FJ, Nastri MM, Novak GV, Molinari BC, Oliveira JC, Gormezano NW, Sakamoto AP, Terreri MT, Pereira RM, Saad-Magalhães C, Sallum AM, Kozu K, Fraga MM, Piotto DP, Clemente G, Marini R, Gomes HR, Rabelo-Junior CN, Felix MM, Ribeiro MC, Almeida RG, Assad AP, Sacchetti SB, Barros LC, Bonfá E, Silva CA; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus: A Brazilian multicenter study. *Autoimmun Rev.* 2018 Aug;17(8):836-839. doi: 10.1016/j.autrev.2018.03.009. Epub 2018 Jun 7.

Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Updates in the care and management of children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2024 Sep 1;36(5):315-321. doi: 10.1097/BOR.0000000000001026. Epub 2024 May 15.

Silva CA, Aikawa NE, Pereira RM, Campos LM. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):301-13. doi: 10.1586/1744666X.2016.1123621. Epub 2015 Dec 15.

Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1787-93. doi: 10.1002/acr.21757.

Smith EMD, Aggarwal A, Ainsworth J, Al-Abadi E, Avcin T, Bortey L, Burnham J, Ciurtin C, Hedrich CM, Kamphuis S, Levy DM, Lewandowski LB, Maxwell N, Morand EF, Ozen S, Pain CE, Ravelli A, Saad Magalhaes C, Pilkington CA, Schonenberg-Meinema D, Scott C, Tullus K, Beresford MW; cSLE T2T International Task Force. Towards development of treat to target (T2T) in childhood-onset systemic lupus erythematosus: PReS-endorsed overarching principles and points-to-consider from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):788-798. doi: 10.1136/ard-2022-223328. Epub 2023 Jan 10.

APÊNDICE

APÊNDICE

O artigo científico resultado da presente tese foi publicado na revista médica indexada *Lupus* (fator de impacto 1.9):

Pitta AC, Silva CA, Insfrán CE, Pasoto SG, Trindade VC, Novak GV, Sakamoto AP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Fonseca AR, Islabão AG, Assad AP, Buscatti IM, Elias AM, Piotto DP, Ferriani VP, Carvalho LM, Rabelo Junior CN, Marini R, Sztajn bok FR, Sacchetti SB, Bica BE, Moraes AJ, Robazzi TC, Lotufo S, Cavalcanti AS, Naka EN, Carneiro-Sampaio M, Bonfá E, Aikawa NE; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. The new 2019-EULAR/ACR classification criteria specific domains at diagnosis can predict damage accrual in 670 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2021 Dec;30(14):2286-2291. doi: 10.1177/09612033211054397. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34689652.