

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Judy Ribeiro Campos

Ludmilla Sarah de O. A. Rampinelli

Rayane Martins Souza Nobre

Tayná Doerl Maciel

**NEFRITE LÚPICA JUVENIL: RELATO DE CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

IPATINGA

2023

Judy Ribeiro Campos
Ludmilla Sarah de O. A. Rampinelli
Rayane Martins Souza Nobre
Tayná Doerl Maciel

NEFRITE LÚPICA JUVENIL: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Anna Lydia Mol.
Prof.^a coorientadora: Giani Martins Garcia.

IPATINGA

2023

NEFRITE LÚPICA JUVENIL: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Tayná Doerl Maciel¹; Ludmilla Sarah de O. A. Rampinelli¹, Judy Ribeiro Campos¹; Rayane Martins Souza Nobre ¹; Giani Martins Garcia²; **Anna Lydia Mol³**

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientador(a) do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica e inflamatória, desencadeada por mecanismos multifatoriais. Quando se manifesta em indivíduos menores de 18 anos, é chamada de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ). A patologia ocasiona acometimentos multissistêmicos, um deles é a Nefrite Lúpica (NL), lesão associada com a deposição de complexos imunes circulantes no parênquima renal. O tratamento visa controlar a doença e minimizar os danos aos órgãos, com opções que incluem hidroxiquina e terapias imunossupressoras, dependendo da gravidade. **Objetivo:** realizar uma revisão descritiva de literatura correlacionado à relato de caso de uma paciente jovem acometida de LES com manifestações renais. **Métodos:** a revisão foi feita a partir de artigos publicados de 2018 a 2023, encontrados em plataformas digitais como UpToDate, PubMed e Scielo. Além disso, foram utilizados capítulos de livro, teses de doutorado e mestrado. O relato de caso envolveu uma paciente com LESJ com acometimento renal e, após TCLE ter sido assinado, foram coletados dados a partir do prontuário da paciente. **Relato de caso:** paciente, sexo feminino, 12 anos, procurou reumatologista devido dor articular de padrão inflamatório, aftas orais recorrentes, perda ponderal e febre. Ao exame físico foram observadas lesões sugestivas de vasculite em palato, artrite de mãos e punhos. A partir dos dados coletados e resultados de exames complementares foi feito diagnóstico de LESJ com comprometimento renal classe IV, sendo iniciado metilprednisolona e ciclofosfamida, mas sem sucesso no controle da NL. Diante da falência terapêutica, optou-se por imunossupressão com micofenolato de mofetila, hidroxiquina e prednisona atingindo a remissão do quadro renal. **Conclusão:** o caso se trata tipicamente de LESJ com acometimento renal, sendo possível perceber as principais manifestações clínicas e alterações laboratoriais decorrentes da condição. A paciente foi responsiva à terapia medicamentosa proposta nas literaturas.

Palavras-chaves: Nefrite Lúpica. Nefrite Lúpica Juvenil, Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

Introdução

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma patologia autoimune, inflamatória e crônica desencadeada por interações multifatoriais que podem envolver mecanismos genéticos, ambientais, hormonais, imunológicos e epigenéticos, culminando em acometimento multissistêmico nos indivíduos que desenvolvem a doença. Quando o início da doença acontece até os 18 anos de idade é classificado como Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) (Oni *et al.*, 2021)

A prevalência do LESJ varia de acordo com a etnia e a idade. É uma doença rara com incidência de 0,3-0,9/100.000 crianças por ano e prevalência de 3,3-8,8/100.000 crianças. Afeta principalmente mulheres jovens não brancas. Até 20% dos casos ocorrem em pacientes com 18 anos de idade ou menos. Crianças e adolescentes do sexo feminino desenvolvem com mais frequência, possivelmente devido a alterações hormonais durante a puberdade. A prevalência em pacientes pediátricos do sexo feminino aumenta gradativamente com a idade quando comparados a adultos. O LES neonatal é uma doença rara que afeta igualmente ambos os sexos. Geralmente está associada ao LES materno e outras doenças autoimunes que podem estar associadas à deficiência de complemento (Pinheiro *et al.*, 2018).

É importante avaliar que tanto o LES em adultos, quanto o juvenil possuem etiologia, patogênese e manifestações laboratoriais essencialmente semelhantes, no entanto há diferenças importantes relacionadas à gravidade e recorrência de algumas manifestações clínicas. Nesse sentido, é válido perceber que as crianças desenvolvem danos sistêmicos mais precocemente e que a infância e adolescência são períodos de crescimento, portanto é geralmente aceito que o quadro tem maior gravidade nessa fase, uma vez que tanto a doença em si, como o seu tratamento podem impactar negativamente no desenvolvimento físico, emocional e psicossocial (Levy, 2020).

Uma das manifestações da LES que aparece mais precocemente nas crianças do que em adultos é a Nefrite Lúpica (NL), acometimento renal que pode ser classificado histologicamente por biópsia em classes. Essas classes vão de I (normal ou quase normal) a classe VI (doença renal em estágio terminal), sendo as classes III e IV com nefrite proliferativa as mais prevalentes, representando quase metade de todas as lesões renais (Levy, 2020).

A suscetibilidade genética resulta de mutações genéticas que podem predispor os pacientes a desenvolver LES. O envolvimento renal ocorre em 50-75% dos pacientes pediátricos e mais de 90% desenvolvem NL dentro de 2 anos após o diagnóstico. Pacientes asiáticos, afro-americanos e hispânicos têm maior risco de desenvolver NL (Pinheiro *et al.*, 2018).

No LES, o gatilho inicial é a incapacidade do sistema imunológico de tolerar a doença. Isso não é perdido em circunstâncias normais, pois os autoantígenos nucleares, após a apoptose, raramente persistem por tempo suficiente para serem processados pelas células apresentadoras de antígenos. A remoção de células mortas e material é prejudicada no LES devido à apoptose e neutrófilos deficientes, que expõem autoantígenos ao sistema imunológico. Vários defeitos genéticos no sistema complemento podem levar a falhas de opsonização e depuração de autoantígeno prejudicada. A internalização e o autorreconhecimento de antígenos do núcleo por receptores toll-like (especialmente TLR 2 e 9) promovem a transformação de células dendríticas em células apresentadoras de antígenos e a consequência é a ativação de células T sensíveis à autofagia. Em contraste, as células T autorreativas amplificam a resposta imune, aumentando a produção de células T e B na medula óssea e nos órgãos linfoides. As células B ativadas podem se diferenciar em células B plasmáticas ou células B de memória. Linfócitos B ativos continuamente expostos a autoantígenos nucleares produzem grandes quantidades de autoanticorpos, que então reagem com autoantígenos nucleares para formar complexos imunes circulantes (ICC) (Pinheiro *et al.*, 2018).

A lesão renal no LES está associada ao acúmulo de ICC no parênquima renal ou à formação de imunidade *in loco*. O acúmulo de ICC no tecido renal induz vias complementares clássicas, macrófagos e neutrófilos para a ligação de receptores Fc na superfície de fagócitos e complexos de imunoglobulinas. A proteína C1q do sistema complemento se liga a região Fc de IgG (IgG1 e IgG3 em particular) ou IgM presente nos depósitos de ICC para promover a ativação de neutrófilos. Essa ativação e o recrutamento de neutrófilos locais desencadeiam a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), a produção de citocinas pró-inflamatórias e a amplificação da resposta imune e inflamatória nos tecidos renais. Citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas principalmente interleucina-4 (IL-4), fator de crescimento tecidual beta (TGF-beta), fator de

necrose tumoral (TNF), e interferon gama (IFN-gama) induzem diferentes graus de lesão de podócitos, proliferação de mesangial, células epiteliais endoteliais e parietais, síntese e deposição de matriz extracelular e insuficiência renal (Pinheiro *et al.*, 2018).

O glomérulo é a estrutura mais rigorosamente prejudicado nos néfrons de indivíduos com NL, as lesões glomerulares podem se apresentar como focais ou difusas. Permeabilidade alterada da membrana é um achado comum associada a proteinúria de graus variados e inflamação local ligada à hematúria glomerular e redução da filtração glomerular (Pinheiro *et al.*, 2018).

A atividade da doença torna-se persistente, o que aumenta a morbidade devido à má resposta ao tratamento e reações adversas a medicamentos. A maioria dos pacientes com LESJ apresenta lesões, principalmente nos sistemas musculoesquelético, neurológico e renal, que estão diretamente relacionadas ao tempo de duração da doença, presença de corpúsculos fosfolipídicos e pressão arterial. Pacientes com NL têm risco aumentado de complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, que pode ocorrer após 5 anos de doença, e acidente vascular cerebral pós 20 anos de doença (Oni *et al.*, 2021).

A detecção precoce da NL é essencial devido ao envolvimento renal que pode inclusive reduzir a sobrevida em dez anos em 88% dos pacientes. Ademais, os achados clínicos não predizem a evolução clínica ou o prognóstico. Dessa forma, a biópsia renal torna-se uma medida essencial para avaliar o envolvimento tecidual, categorizar NL e escolher o curso da terapia, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Systemic Lupus International Collaborating Clinics. A NL pode ocorrer tanto em pacientes lúpicos quanto de forma isolada, ressaltando que, para que exista o diagnóstico de LES é necessário que o paciente apresente pelo menos quatro dos critérios definidos pelo SLICC, incluindo um clínico e um imunológico que não necessariamente ocorram simultaneamente. Os critérios para se definir o comprometimento renal em LES é designado por proteína urinária de 24 horas maior que 500mg (ou relação proteína/creatinina menor que 0,5) ou presença de cilindros ou glóbulos vermelhos na urina. A hematúria, cilindros eritrocitários e leucocitúria são geralmente sugestivos de glomerulonefrite ativa. A combinação de hematúria e cilindros de hemácias é um dos critérios diagnósticos para NL. Estudos recentes indicam que a hematúria glomerular pode estar associada à

progressão do comprometimento renal (Pinheiro *et al.*, 2018).

O critério adicional ideal para diagnóstico de NL é a biópsia, que deve ser solicitada aos pacientes com LES ativo e/ou com suspeita de envolvimento renal que apresentem proteinúria e /ou hematúria ou função renal comprometida sem causa aparente. Além dessas indicações, a biópsia renal também poderá ser solicitada para os casos em que o diagnóstico de NL não foi estabelecido devido a testes sorológicos inconclusivos ou duvidosos. A histopatologia renal de indivíduos diagnosticados com NL evidencia glomerulonefrite associada a testes de imunoglobulina positivos para IgA, IgM e IgG e proteínas do sistema complemento C1q, C3 e C4. Esse instrumento diagnóstico se torna valioso para direcionar de forma mais efetiva o tratamento da patologia em questão, além de auxiliar a monitorização das alterações teciduais que permitem a classificação da NL, atividade da doença, extensão das alterações crônicas irreversíveis, além da progressão da lesão renal em resposta à terapia imunossupressora (Pinheiro *et al.*, 2018).

O tratamento do paciente com LES tem por finalidade atingir remissão ou baixa atividade da doença, além de visar à prevenção de danos aos órgãos, minimizar a toxicidade medicamentosa e garantir uma boa qualidade de vida aos pacientes (Klein-Gitelman, 2019).

Embora o tratamento seja individualizado e dirigido de acordo com as manifestações clínicas de cada paciente, existem algumas medidas que devem ser adotadas de forma geral para os pacientes com LES, como a fotoproteção, dieta e atividade física adequadas, cessação do tabagismo e uma correta imunização (Klein-Gitelman, 2019).

Com relação ao tratamento medicamentoso, a hidroxicloroquina é recomendada para todos os pacientes com algum grau de atividade da doença. Tal droga tem se mostrado útil para alívio de sintomas constitucionais, manifestações musculoesqueléticas, mucocutâneas e redução nas taxas de exacerbação, além de possuir impacto positivo na sobrevida do paciente (Wallace, 2022).

A necessidade de terapias adicionais é guiada pela gravidade da doença e no envolvimento de sistemas específicos. Na NL é recomendado o uso de metilprednisolona, prednisona oral e imunossupressores como ciclofosfamida, micofenolato de mofetil, ciclosporina, azatioprina, sendo os casos guiados de forma singular de acordo com a biópsia renal (Klein-Gitelman, 2019; Falket *al.*,

2022).

Método

O artigo se trata de uma revisão descritiva de literatura com relato de caso. A revisão descritiva da literatura se fundamentou em investigações bibliográficas conduzidas em recursos digitais com enfoque na área médica, como: UpToDate, PubMed, Scielo, MEDLINE e LILACS, bem como capítulos de livro, teses de doutorado e mestrado. Ressalta-se que foram considerados os artigos publicados em periódicos com Qualis superior a B4 ou em revistas com fator de impacto superior a 0,5 ou ainda, aqueles indexados nas bases de dados. Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol com descritores como “nefrite lúpica”, “nefrite lúpica juvenil”, “lúpus eritematoso sistêmico juvenil” publicados entre os anos de 2018 a 2023, além da última atualização do livro de Reumatologia da Sociedade Brasileira de Reumatologia, publicado em 2016.

O caso clínico foi apresentado pela médica da paciente, com a permissão de um familiar, e para sua descrição, foram levantados dados através de pesquisas em cópias de prontuários médicos e exames bioquímicos, mediante à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Relato de caso

Paciente A.L.R.C., sexo feminino, 12 anos, branca, procedente de Ipatinga, procurou a especialidade de reumatologia na data de 15/01/2021 devido a queixa de dor articular. Descrevia artralguas com evolução de seis meses, de padrão inflamatório acometendo punhos, mãos, joelhos e cotovelos com início dos sintomas há aproximadamente 6 meses. Queixava-se de rigidez matinal e dor de maior intensidade no período da manhã. Sem relato de lesões cutâneas como rash malar ou fotossensibilidade. Relatava episódios de aftas orais, que eram atribuídas ao uso de aparelho ortodôntico. Negava alterações dos hábitos fisiológicos. Mãe informou perda de peso – cerca de 4 Kg (correspondente a 10% do peso corporal), além de febre. Ao exame clínico foi observado artrite de punhos e mãos além de lesões sugestivas de vasculite em palato. Exames laboratoriais apresentados com anemia, linfopenia, aumento de

escorias renais, provas inflamatórias elevadas e FAN positivo 1:320 padrão nuclear homogêneo.

Quadro 01: Exames do dia 07/01/2021

Exames laboratoriais	Resultados	Valores de referência
Hemoglobina	10,5 g/dL	13 a 16 g/dL
Leucócitos	3400 cél/mm ³	4000 a 11000 cél/mm ³
Neutrófilos	1639 cél/uL	0 a 800 cél/uL
Linfócitos	1255 cél/mm ³	1.200-5.200 cél/mm ³
Plaquetas	270000 mm ³	150000 a 400000 mm ³
Creatinina	1,48 g/dL	< 1,2 g/dL
Mucoproteínas	5,0 mg/dL	2,0 a 4,6 mg/dL
VHS	32 mm	< 20 mm
PCR	0,47 mg/dL	< 0,3 mg/dL
Fator Reumatóide	Negativo	negativo
FAN nuclear homogêneo	1/320	<1/80
TGO	28 U/L	<34 U/L
TGP	16 U/L	< 55 U/L
LDH	192	110 a 295 U/L
TSH	1,46 µUI/mL	<4,5 µUI/mL
Ferritina	66	11 a 306 ng/mL
Vitamina B12	383 pg/mL	200 a 800 pg/mL
Vitamina D3	20 ng/mL	> 30 ng/mL

Fonte: Acervo Próprio (2021).

Diante dos informes clínicos e achados laboratoriais foi sugerido diagnóstico de LES baseado nos seguintes critérios: FAN positivo com padrão específico,

poliartrite, vasculite em mucosa, lesão renal.

A paciente foi encaminhada a internação para início de pulsoterapia. Durante internação complementou-se propedêutica com os seguintes resultados: Anti DNA Positivo (1/640); proteína em urina de 24 horas: 2750 mg (valor de referência <300 mg). Tomografia de tórax com nodulações sugestivas de granulomas mas afastado tuberculose através do teste IGRA (*interferon gamma release assay*). Submetida a biopsia renal com classe IV - glomerulonefrite lúpica proliferativa difusa com atividade expressiva. Recebeu indução com metilprednisolona 1g/dia por três dias e ciclofosfamida 500 mg/mensal (dose ajustada para função renal e peso). Recebeu alta em uso de prednisona 20 mg/dia, hidroxicloroquina 200 mg/dia, suplementação de cálcio e vitamina D3.

Após o primeiro ciclo de pulsoterapia a paciente já apresentava sinais de melhora, com recuperação da função renal, normalização dos índices hemantimétricos, redução de provas inflamatórias e normalização de complementos, mas ainda com proteinúria expressiva.

Quadro 02: Exames após primeiro ciclo de pulsoterapia

Exame laboratoriais	Resultados	Valores de referência
C3	113 mg/dL	72,9 a 119,8 mg/dl
C4	13 mg/dL	11,8 a 23,7 mg/dl
Creatinina	0,48 g/dL	< 1,2 g/dL
Hemoglobina glicada	14 %	< 5,7%
Leucócitos	6500 cél/mm ³	4000 a 11000 cél/mm ³
Neutrófilos	4979 cél/uL	0 a 800 cél/uL
Linfócitos	995 cél/mm ³	1.200-5.200 cél/mm ³
Plaquetas	346000 mm ³	150000 a 400000 mm ³
VHS	10 mm	< 20 mm
Glicemia jejum	87 mg/dL	< 99 mg/dL
Ureia	23 mg/dL	10 a 45 mg/dL
Vitamina D3	36,6 ng/mL	> 30 ng/mL
Clearence creatinina	191 mL/min	70 a 130 ml/min/1,73 m ²
Anti-DNA	1/160	< 1/10

Proteinúria 24h	2084 mg	< 300 mg
-----------------	---------	----------

Fonte: Acervo Próprio (2021).

Realizou o tratamento proposto inicialmente com ciclofosfamida, no total de seis pulsos mensais, porém sem alcançar remissão completa do quadro renal. Apesar da melhora clínica, com resolução das artralguas, ainda persistia com anti-DNA positivo em títulos altos e proteinúria de 2084 mg/24 horas, definindo, portanto, refratariedade ao tratamento com o citotóxico. O esquema terapêutico foi então modificado para micofenolato de mofetila em outubro de 2021, com dose de indução de 3 g/dia. A paciente apresentou boa tolerância a medicação, associada a hidroxicloroquina e enalapril como droga nefroprotetora. Tolerou desmame de corticoterapia chegando à dose de 5 mg/dia de prednisona.

Em abril de 2022 retornou ao consultório com melhora clínica e laboratorial atingindo a remissão completa do flare renal, com proteinúria de 24 horas inferior a 500 mg/dia.

Quadro 03: Exames da ocasião: 20/04/2022

Exames laboratoriais	Resultados	Valores de referência
Hemoglobina glicada	13,1	< 5,7%
Leucócitos	3600 cél/mm ³	4000 a 11000 cél/mm ³
Neutrófilos	1429 cél/uL	0 a 800 cél/uL
Linfócitos	1444 cél/mm ³	1.200-5.200 cél/mm ³
Plaquetas	306000	150000 a 400000 mm ³
Ch 50 (complemento total)	91 U CAE	60,0 a 145,0 U CAE
C3	102 mg/dl	72,9 a 119,8 mg/dl
C4	12 mg/dl	11,8 a 23,7 mg/dl
Ureia	17 mg/dL	10 a 45 mg/dL
Creatinina	0,43 g/dL	< 1,2 g/dL
TGO	20 U/L	<34 U/L
TGP	10 U/L	< 55 U/L
VHS	5 mm	< 20 mm
PCR	Negativo	< 0,3 mg/dL
Anti-DNA	1/160	< 1/10

Proteinúria 24 horas 450 mg < 300 mg

Fonte: Acervo Próprio (2022).

Após discussão com equipe de nefrologia assistente optou se por reduzir dose de micofenolato de mofetila para 2g/dia, como tratamento de manutenção e mantendo hidroxiclороquina e prednisona.

Porém em setembro de 2022 apresentou elevação de proteinúria para 700 mg em 24 horas além de queixas de artralгias inflamatórias, com sinais de atividade moderada pelo escore de SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus DiseaseActivity Index*). Reajustada dose de micofenolato de mofetila para 3g/dia, mantendo hidroxiclороquina e prednisona 5 mg/dia.

Paciente evoluiu com melhor controle clínico e laboratorial, retornando três meses após para reavaliação com controle de atividade de doença, apesar de anti DNA ainda positivo em títulos altos. Na última avaliação realizada em março de 2023, em uso do esquema terapêutico com dose plena de micofenolato associado a hidroxiclороquina 200 mg/dia e prednisona 5 mg/dia mantendo remissão clínica, com proteinúria de 24 horas de 530 mg. Devido ao anti DNA em título alto, optou-se por manter dose de indução de micofenolato 3g/dia.

Revisão da literatura

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma doença autoimune, inflamatória e crônica com envolvimento multissistêmico. Tem por característica o diagnóstico antes dos 18 anos, sendo o curso da evolução clínica influenciado pela idade do início dos sintomas, que poderá repercutir com acometimento de órgãos e achados sorológicos característicos para cada apresentação. (Oni *et al.*,2021).

O LES é considerado uma comorbidade rara em jovens, tendo um quinto dos pacientes menos de 18 anos. O padrão de acometimento da doença difere, também, quanto a etnia, sendo negros e asiáticos os mais acometidos. Em relação ao sexo, o público feminino é mais prevalente na patologia provavelmente pelas alterações hormonais durante a puberdades. O LESJ

pode ter um curso de doença mais ativo do que os adultos (LES), sendo a nefrite lúpica (NL) o acometimento mais comum. (Hsu *et al.*,2023; Pinheiro *et al.*, 2019).

Em todo o mundo, a incidência de LESJ variou de aproximadamente 0,3 a 23,7 casos por 100.000 pessoas por ano. O grande intervalo observado reflete diferenças de idade, sexo, etnia, status socioeconômico e área geográfica dos pacientes. No Brasil, a incidência estimada de LESJ é de aproximadamente 9 casos por 100.000 pessoas por ano, superando em até 5 vezes a mortalidade mundial para esta patologia. (Macedo *et al.*, 2020).

ETIOLOGIA

A etiologia do LESJ ainda é pouco esclarecida, sendo considerada multifatorial. Apesar de ser de natureza inflamatória e autoimune, fatores genéticos, hormonais e ambientais podem estar associados ao surgimento da doença (Macedo *et al.*, 2020). Os mecanismos genéticos e imunológicos estão intrinsecamente relacionados na patogênese do LESJ. Genes como TREX1 e DNase1 são identificados como expressores de tal patologia, contudo mais de 50 loci polimórficos já apresentam predisposição que relacionam ao LESJ. O plasma de pacientes acometidos tem uma elevada concentração de interferon alfa (IFN- α), tal aumento correlaciona-se com genes da imunidade inata, STAT4, IRF5 e TLR7 por exemplo, ligados à sinalização e produção de IFN- α (Kakehasil *et al.*, 2021). Além disso, a carência de C1q e outros componentes precoces do sistema complemento, devido a uma deficiência genética, é uma das causas do LES na infância (Macedo *et al.*, 2020).

Do ponto de vista hormonal, a etiologia está relacionada a imunomodulação de estrógenos e progestágenos o que pode explicar a incidência aumentada no sexo feminino. A estimulação das células imunes pelos hormônios provoca liberação exacerbada de citocinas, como interleucina 1, MHC e INF1 (interferon), favorecendo a adesão e inflamação ao endotélio vascular (Kakehasi *et al.*,2021). Segundo estudo descrito por Hochberg (2016), há uma relação entre a manifestação inicial do LES e anticoncepcionais orais e a terapia hormonal pós-menopausa, tendo encontrado valores mais altos de estradiol e prolactina em pacientes do sexo feminino portadoras de LES. Os preditores ambientais relacionados ao surgimento do LESJ não possuem

mecanismo específico e estão associados a exposição aos derivados de petróleo, compostos organoclorados, sílica e infecção por *Epstein-Barrvirus* (EBV), citomegalovírus (CMV) e pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Hochberg *et al.*, 2016). É válido ressaltar, entre os fatores ambientais, a exposição a luz ultravioleta, uma vez que amplifica a resposta imune devido a secreção de citocinas, da apoptose de queratinócitos e do recrutamento de macrófagos fomentando uma resposta inflamatória sistêmica, incluindo erupções cutâneas fotossensíveis e febre. (Kakehasi *et al.*, 2021).

Alguns estudos evidenciaram deficiência de vitamina D em indivíduos portadores de LESJ, contudo não foi esclarecido se a hipovitaminose é causa ou consequência da patologia, uma vez que pacientes com LESJ tem a recomendação de evitarem exposição solar prolongada. Além disso, cabe destaque, que uma série de casos elencaram a possibilidade da relação entre as vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo B, hepatite B e gripe ao desenvolvimento LESJ, no entanto, nenhum estudo epidemiológico comprovou tal associação. (Hochberg *et al.*, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em relação ao quadro clínico, o LESJ possui muita similaridade com LES, em adultos. As manifestações do LESJ podem variar desde uma doença aguda até um quadro de cronicidade intermitente ou duradoura, sendo pouco comum a remissão espontânea. Uma das possíveis complicações dessa patologia é a nefrite lúpica (NL) que não possui um padrão de acometimento regular, podendo afetar os rins de diversas formas. Tal condição é mais recorrente em pacientes pediátricos, ocasionando maior desfecho de morbidade e mortalidade (Pinheiro, *et al.*, 2019).

As alterações renais acometem cerca de 7 a cada 10 pacientes com LESJ, manifestando-se após dois anos do diagnóstico inicial (Levy, 2020). Na NL, a membrana de filtração dos glomérulos será lesionada alterando a permeabilidade e provocando graus distintos de proteinúria (Pinheiro, *et al.*, 2019). Além disso, nos pacientes pediátricos, a NL tem curso clínico variado, podendo inicialmente ser assintomática ou desenvolver sinais como hematúria microscópica, proteinúria na faixa nefrótica, cilindros urinários, hipertensão grave, edema periférico, insuficiência renal ou insuficiência renal aguda e

glomerulonefrite rapidamente progressiva. Apesar da doença ter evoluções distintas, as manifestações clínicas não irão ditar a malignidade e o prognóstico do paciente com essa patologia (Levy, 2020).

FISIOPATOLOGIA

O LESJ tem como patogênese uma combinação de fatores genéticos e ambientais, que se apresentam como uma desregulação imunológica abrangente e complexa. Essa patologia afeta tanto a imunidade natural quanto a adquirida, resultando em uma perda da autotolerância seguida de uma produção sustentada de autoanticorpos patogênicos. Ademais, faz-se imprescindível pontuar que os fatores ambientais produzem alterações epigenéticas, ou seja, promove variações da expressão gênica por intermédio de alterações química na sequência de DNA e de modificação de histonas e/ou pequenas molécula de RNA, que podem desencadear o LESJ em um indivíduo geneticamente predisposto (ONI *et al.*, 2021).

Inicialmente, em condições normais, não há perda de tolerância imunológica, devido aos antígenos nucleares próprios do indivíduo não persistirem por muito tempo, uma vez que há apoptose dos neutrófilos (NETose) e, com isso, não são processados para as células apresentadoras de antígenos. Com isso, no LESJ haverá uma falha na depuração das células apoptóticas e do material genético devido a defeitos nesse processo, expondo os antígenos próprios ao sistema imune (Trindade *et al.*, 2021).

Posteriormente, a depuração dos autoantígenos pode ser prejudicada devido a alterações genéticas no sistema complemento e falhas na opsonização. A ativação de células T autorreativas pode ser desencadeada devido a conversão das células dendríticas em células apresentadoras de antígenos e isso é promovido diante a internalização dos autoantígenos nucleares e seu reconhecimento por receptores do tipo Toll (principalmente, TLR 2 e 9). Essas células T autorreativas amplificam a resposta imune celular, promovendo um aumento da quantidade de linfócitos T e B pela medula óssea e órgãos linfoides (Vasquez-Canizares; Oliveira; Putterman, 2017). Os linfócitos B diferenciam em plasmócitos ou células B de memória, e, devido a exposição dos autoantígenos nucleares, produzem autoanticorpos que reagem com esses antígenos formando imunocomplexos (IC). Desse modo, esses ICs

circulares não são depurados de forma devida e se depositam em diversos tecidos.

Portanto, há diversos sistemas que podem ser acometidos diante a presença dos ICs circulantes, principalmente o tecido renal, causando a NL. Essa complicação ocorre devido a deposição dos ICs que promovem uma ativação da via clássica do complemento e de macrófagos e neutrófilos, por meio da ligação entre os receptores superficiais destas células fagocitárias e as imunoglobulinas complexadas (Pinhiero *et al.*, 2019). Ainda, ocorre ativação dos neutrófilos por meio da ligação da proteína C1q do complemento com porção Fc da IgG ou da IgM que compõe os IC depositados. A ativação dessa via leva a formação de proteínas C quimioatrativas (C3a e C5a), que são nafilotoxinas que promovem resposta inflamatória, sendo capazes de induzir o recrutamento de células inflamatórias, como os neutrófilos. Por conseguinte, ocorre liberação das espécies reativas de oxigênio e amplificação da resposta imunoinflamatória do tecido renal, levando a produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas que induzem graus variáveis de lesão podocitária, proliferação de células mesangiais, endoteliais e epiteliais parietais, aumento na síntese e na deposição de matriz extracelular e disfunção renal (Vazzana *et al.*, 2021).

DIAGNÓSTICO

Para estabelecer o diagnóstico de LESJ, é crucial conduzir uma anamnese detalhada e realizar um exame físico abrangente, além de empregar determinados exames laboratoriais (tabela 04) que podem auxiliar na identificação das manifestações clínicas da doença. Ressalta-se que a indicação para a realização dos exames deve ser fundamentada na avaliação clínica individual de cada paciente (Brasil, 2018).

Quadro 04: Exames laboratoriais na investigação do LES

Hemograma completo com contagem de plaquetas	Ureia e creatinina
Contagem de reticulócitos	Eletrólitos (cálcio, fósforo, sódio, potássio e cloro)
Teste de Coombs direto	Exame qualitativo de urina (EQU);
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	Complementos (CH50, C3 e C4)
Proteína C reativa	Albumina sérica

Eletrforese de proteínas	Proteinúria de 24 horas
Aspartato-aminotransferase (AST/TGO)	VDRL
Alanina-aminotransferase (ALT/TGP);	Avaliação de autoanticorpos (FAN, anti-DNA nativo, anti-Sm, anticardiolipinas IgG, IgM ou IgA, anticoagulante lúpico, anti-beta2-glicoproteína1 IgG, IgM ou IgA, anti-La/SSB, anti-Ro/SSA e anti-RNP)
Fosfatase alcalin	Bilirrubinas total e frações

Fonte: Brasil (2018).

Além disso, a combinação de três conjuntos de critérios possibilita a identificação precoce do LES e garante a inclusão de grupos de pacientes distintos, embora isso possa reduzir a especificidade. Estes critérios foram estabelecidos por: ACR-1997 (American College of Rheumatology); SLICC-2012 (The Systemic Lupus International Collaborating Clinic); EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology). Nos critérios SLICC-2012 e EULAR/ACR-2019, a presença de FAN ou outras evidências de positividade imunológica (como autoanticorpos ou hipocomplementemia) é necessária para classificar como LES, enquanto isso não é exigido nos critérios ACR-1997. Em casos de doença em estágio inicial, os critérios SLICC e EULAR/ACR são mais sensíveis do que os critérios ACR, enquanto os critérios EULAR/ACR apresentam maior especificidade. Apesar do excelente desempenho desses critérios, ainda é possível que pacientes com doenças potencialmente graves não sejam identificados. A adaptação dos critérios de classificação pode aprimorar a sensibilidade, viabilizando o diagnóstico e tratamento precoces de um maior número de pacientes. (Fanouriakis *et al.*, 2021).

Os critérios da ACR foram criados em 1982, consistindo em 11 avaliações (tabela 05), nos quais pelo menos quatro devem ser confirmados para diagnóstico. Em 1997, houveram modificações para incorporar dois dos três testes padrões para anticorpos antifosfolipídios: anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico. Apesar de sua utilidade, os critérios do ACR não acompanharam a evolução do entendimento das manifestações clínicas e dos achados laboratoriais no LES. Isso despertou a necessidade de novos critérios de classificação. (Aringer; Petri, 2020).

Quadro 05: Critérios ACR 1997 para LES	
Critério	Definição
1) Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.
2) Lesão discoide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia
3) Fotossensibilidade	Eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.
4) Úlcera oral	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.
5) Artrite	Artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
6) Serosite	a) Pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
7) Alteração renal	a) Proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
8) Alteração neurológica	a) Convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); ou b) psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos)
9) Alteração imunológica	a) Anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia de menos de 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia de menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia de menos de 100.000/mm ³ na ausência de uso de fármacos causadores.
10) Alterações hematológicas	Alterações imunológicas: a) presença de anti-DNA nativo; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolípidios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
11) Anticorpo Antinuclear	Título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Fonte: Brasil (2018).

No ano de 2012 foram lançados os critérios SLICC, onde o diagnóstico pode ocorrer quando a presença de pelo menos quatro de 17 critérios, incluindo a necessidade de pelo menos um critério clínico e um critério imunológico ou evidência de biópsia renal compatível com NL, na presença de anticorpos antinucleares (FAN) ou DNA nativo positivos. Estes critérios são cumulativos e não precisam ocorrer simultaneamente. Essa nova abordagem

apresenta uma maior sensibilidade, porém uma menor especificidade quando comparada aos critérios do ACR de 1997 (Ministério da Saúde, 2018).

Sobre o FAN, é importante salientar que também pode estar positivo em pacientes com doenças autoimunes isoladas (como tireoidite e hepatite autoimune) e em pacientes que fazem uso de medicamentos específicos (como anticonvulsivantes, inibidores do fator de necrose tumoral e antidepressivos) (Dörner, Furie, 2019). Por outro lado, alguns pacientes com LESJ podem não apresentar FAN positivo. Nesse sentido, é válido mencionar que o diagnóstico de LESJ continua sendo de responsabilidade do médico, que avalia cada paciente individualmente. Portanto, os critérios não devem ser usados para privar pacientes que não se encaixaram totalmente na classificação de receber a terapia apropriada (Dörner; Furie, 2019; Aringer *et al.*, 2019).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) produziu um protocolo clínico do LES em 2018, o qual evidencia que títulos de FAN acima de 1:80 têm relevância diagnóstica. Nos casos em que o FAN é negativo, especialmente em pacientes com lesões cutâneas fotossensíveis, é recomendada a pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Ressalta-se que os testes específicos como anticorpos anti-DNA nativo e anti-Sm possuem sensibilidade reduzida e que a importância clínica dos anticorpos ocorre quando eles estão presentes em pacientes com sintomas congruentes com o diagnóstico de LESJ (Brasil, 2018).

Os critérios EULAR/ACR foram introduzidos em 2019, com a tentativa de ampliar a especificidade diagnóstica, elevando-a para o patamar dos critérios do ACR revisados, ao mesmo tempo em que incrementavam a sensibilidade (Aringer; Petri, 2020). Dentro dos critérios EULAR/ACR, o FAN foi instituído como requisito necessário para entrada na avaliação, a qual contém dez domínios (sete clínicos e três imunológicos), totalizando 22 critérios com pesos distintos, sendo impreterível um score de 10 ou mais pontos para que um paciente se enquadre (Dörner; Fure, 2019) (Tabela 06).

Quadro 06: Critérios EULAR/ACR 2019 para LES**CRITÉRIO DE ENTRADA OBRIGATÓRIO**

Fator antinuclear (FAN) com título > 1:80 nas células HEP-2 ou teste equivalente positivo.

Se ausente, não classifique como LES.
Se presente, aplique os critérios adicionais.

CRITÉRIOS ADICIONAIS

Dentro de cada domínio, apenas o critério de maior escore contado para pontuação total.

A ocorrência de um critério em apenas uma ocasião é suficiente.

Os critérios não precisam ocorrer simultaneamente.

Não considerar um critério se houver uma explicação mais provável que o LES.

Domínios e critérios clínicos	Escore	Domínios e critérios imunológicos	Escore
Constitucional		Anticorpos antifosfolípidos	
Febre	2	Anticardiolipina ou anti-BGP1 Ou anticoagulante lúpico	2
Hematológico		Complemento	
Leucopenia	3	C3 ou C4 baixo	3
Trombocitopenia	4	C3 e C4 baixos	4
Hemólise autoimune	4		
Neuropsiquiátrico		Anticorpos específicos para LES	
Delirium	2	Anti-dsDNA ou anti-Sm	6
Psicose	3		
Crise epilética	5		
Mucocutâneo			
Alopécia não cicatricial	2		
Úlceras orais	2		
Lúpus cutâneo subagudo ou discoide	4		
Lúpus cutâneo agudo	6		
Serosite			
Derrame pleural ou pericárdico	5		
Pericardite aguda	6		
Musculoesquelético			
Envolvimento articular	6		
Renal			
Proteinúria > 0,5 g/24 h	4		
Nefrite lúpica classe II ou V	8		
Nefrite lúpica classe III ou IV	10		

PONTUACÃO TOTAL

Classifique como lúpus eritematoso sistêmico se pontuação ≥ 10

Fonte: Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2019.

O envolvimento renal está presente nos três critérios diagnósticos do LES supracitados (ACR-1997, SLICC-2012 e EULAR/ACR-2019) e é uma das complicações mais comuns e graves da doença. Identificar a NL em suas fases iniciais é de extrema importância, portanto, considerando que muitos pacientes podem não apresentar sintomas no estágio inicial da condição, exames regulares de sangue e urina são recomendados para rastrear a presença da NL. A frequência dessas análises deve ser adaptada às características individuais de cada paciente. A incidência de NL tende a ser mais elevada em pacientes com manifestações extrarrenais da doença, início precoce e evidências persistentes de atividade imunológica (como hipocomplementemia e presença de anti-dsDNA). Além disso, não caucasianos também podem estar mais suscetíveis, sugerindo que esses pacientes devem passar por avaliações analíticas com maior regularidade (Rojas-Rivera *et al.*, 2023).

Os pacientes que possuem LESJ com qualquer sinal indicativo de acometimento renal como hematúria glomerular e/ou presença de cilindros celulares na urina, proteinúria acima de 0,5g em 24 horas ou relação proteína/creatinina na urina superior a 500 mg/g são considerados como candidatos para a realização de uma biópsia renal. Mesmo apresentações clínicas de natureza leve (por exemplo, proteinúria subnefrótica) podem estar associadas a alterações histológicas ativas no tecido renal (Fanouriakis *et al.*, 2020).

A realização da biópsia renal é um requisito necessário para o diagnóstico definitivo da NL. É indicada em pacientes que apresentam anormalidades urinárias persistentes que não podem ser atribuídas a outras causas, ou quando há uma diminuição sem causa aparente da função renal (Rojas-Rivera *et al.*, 2023).

A forma mais branda de lesão renal compreende a nefrite mesangial por lúpus, caracterizada pelo acúmulo de depósitos de imunocomplexos no mesângio (classe I), que pode progredir para incluir a hiperplasia mesangial (classe II). Esta forma representa a gama mais suave de alterações renais. A nefrite mesangial por lúpus é a manifestação mais comum no subgrupo de pacientes que apresentam uma NL clinicamente silenciosa. Esta lesão reage de maneira positiva a terapias nefroprotetoras, mesmo na ausência de regimes imunossupressores intensivos. Com base na porcentagem de glomérulos contendo depósitos subendoteliais, a NL é ainda subcategorizada

como focal (classe III, envolvendo menos de 50% dos glomérulos) ou difusa (classe IV; envolvendo 50% ou mais dos glomérulos) (Dvorkina; Ginsler, 2016).

Essas glomerulonefrites são também caracterizadas com base na cronicidade das alterações. As lesões membranosas (classe V) exibem depósitos principalmente subepiteliais, com a possibilidade de apresentar envolvimento mesangial. A esclerose avançada (classe VI) é considerada como o estágio terminal em relação a todas as outras categorias de NL. (Dvorkina; Ginsler, 2016).

A vasculopatia associada ao Lúpus também pode ser observada, sendo caracterizada pela detecção de trombos hialinos na luz de arteríolas ou artérias intralobulares, assim como pelo acometimento tubulointersticial que envolve a membrana basal tubular e resulta em atrofia. Dentre as outras manifestações renais descritas no contexto do lúpus, incluem-se a nefrose lupoide, a glomeruloesclerose segmentar focal, a nefropatia por IgM e a amiloidose (Dvorkina; Ginsler, 2016).

TRATAMENTO

A intervenção precoce do tratamento da NL é extremamente importante para o prognóstico da patologia e influencia diretamente na redução dos danos causados pela mesma. A atividade da doença e o tratamento proposto são individualizadas, pois sofrem interferência direta desde a combinação da anamnese, exame físico, exames laboratoriais e histopatológicos (Brasil, 2018).

Os objetivos do tratamento da NLJ compreendem o controle das manifestações clínicas e laboratoriais, com intuito de prevenir as recidivas de atividade de doença, o dano ao longo da evolução da mesma, reduzir a dose cumulativa de corticóide e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Na busca por estes objetivos, existem uma série de medidas farmacológicas que podem ser utilizadas. A abordagem terapêutica pode se diferenciar de acordo com a classificação da NLJ, sendo elas: Classe I e II; Classe III e IV e Classe V (Brasil, 2018).

A Classe I é a Nefrite Lúpica Mínima, em que, geralmente, há inflamação mínima e nenhuma evidência de dano renal significativo; Classe II é a Nefrite Lúpica Mesangial que envolve lesões mesangiais, que são áreas da matriz entre os glomérulos. A inflamação está principalmente nas áreas mesangiais; já

na Classe III consiste na Nefrite Lúpica Focal, caracterizada por lesões renais focais, com inflamação em algumas áreas dos glomérulos. Pode variar de leve a grave. Na Classe IV, Nefrite Lúpica Difusa, há uma apresentação de lesões difusas nos glomérulos, frequentemente com inflamação grave e danos renais significativos. Por fim, na Classe V, Nefrite Lúpica Membranosa, envolve lesões da membrana basal glomerular. É frequentemente associada à proteinúria nefrótica e pode ser grave e irreversível (Brasil, 2018).

Segundo Kostopoulou e colaboradores, as evidências apoiam o uso de tratamento imunossupressor para NLJ classe III e Classe IV. Segundo o mesmo, é importante ressaltar que cinco estudos compararam o uso de Micofenolato de mofetila (MMF) e Ciclofosfamida (CY) e não foi encontrado superioridade de um regime sobre o outro.

O Micofenolato de Mofetila é um medicamento imunossupressor e pertence à classe dos inibidores da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH). Seu mecanismo de ação envolve a inibição dessa enzima, que é importante para a síntese de DNA em células que se dividem rapidamente, como as células do sistema imunológico. Ao inibir a IMPDH, o micofenolato de mofetila reduz a produção de células do sistema imunológico, ajudando no tratamento de doenças autoimunes (Alves, 2019).

A Ciclofosfamida (CYC) é um medicamento que faz parte da classe dos agentes alquilantes. Seu mecanismo de ação envolve a interferência no processo de divisão celular, inibindo a replicação do DNA e causando danos ao material genético das células. Isso leva à supressão da proliferação de células, incluindo as células do sistema imunológico, sendo utilizada como um imunossupressor em condições autoimunes, como no caso da NLJ (Dias Filho, 2022).

O uso concomitante de Azatioprina (AZA) ou CYC e tratamento com glicocorticoide (GC) diminuem a incidência da progressão para insuficiência renal terminal e a mortalidade total quando comparado com GC isolado. (Brasil, 2018).

As Diretrizes Latinoamericanas de Tratamento do LES sugerem a escolha de GC de alta dose, associado a MMF ou CYC, contrapondo a alta dose de GC isolados em pacientes com NLJ como terapia de indução. Sendo ainda relatado que o custo e a disponibilidade podem favorecer o CYC apesar do risco de toxicidade. (Gladel, 2018).

Para se chegar a conclusão da existência da refratariedade terapêutica, o estudo realizado por Kostopoulou e colaboradores (2019), cita que é preciso um cenário com: menos de 25% redução da proteinúria inicial em três meses de tratamento, já em seis meses de tratamento, menos de 50% de redução de proteinúria inicial. Ademais, a relação proteína/creatinina deve ser superior a 500-700mg/g, além de instabilidade da função renal.

Aos casos refratários à medicação escolhida inicialmente, deve-se optar pelo uso de outra medicação. Por exemplo, se o tratamento foi iniciado com CYC, deve-se para MMF, e vice-versa. Nessa situação, outras causas que justifiquem ausência de melhora clínica devem ser excluídas, como por exemplo, trombose de veia renal associada, Síndrome Antifosfolípide (SAF) renal/microangiopatia trombótica, entre outras. (Fanouriakis *et. al.*, 2021).

É válido ressaltar ainda, que na doença refratária ou recidivante pode-se utilizar Rituximabe, que é um medicamento que pertence à classe dos anticorpos monoclonais. Seu mecanismo de ação envolve a ligação seletiva aos linfócitos B CD20+, que são células envolvidas em algumas doenças autoimunes e cânceres, resultando na destruição dessas células ou na modulação de suas funções. Além disso, os inibidores da calcineurina (tacrolimus) podem ser considerados agentes de segunda linha para manejo da NLJ membranosa ou na doença proliferativa com síndrome nefrótica refratária (Kostopoulou, 2019; Eular, 2019).

Em consonância aos tratamentos descritos, um estudo recente relatou que em casos refratários, um antimalárico (AM) pode ser substituído por outro; nesses casos, a taxa de resposta ao segundo AM pode chegar a 56%, mas cair para 42% após um ano e 22% após dois anos. A adição de quinacrina, fármaco não disponível no Brasil, na dose de 100-200 mg/dia, nos casos refratários aos AM em monoterapia, pode aumentar a taxa de resposta para 66%, sem aumentar o risco de retinopatia (Vale *et al.*, 2023).

Por conseguinte, as diretrizes brasileiras citam que, para os pacientes com NLJ, é recomendado o uso concomitante de inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril, enalapril) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (losartana potássica) como antiproteinúricos para todos os pacientes (exceto se contraindicação) (Brasil, 2018).

Nestes casos, devem-se evitar medicamentos nefrotóxicos, especialmente os AINES (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno). Deve-se ainda, realizar prevenção

e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares, tais como sedentarismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, especialmente se associadas à hipocomplementemia adquirida ou genética. O tratamento medicamentoso é realizado com os medicamentos da classe antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), glicocorticóides (betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona) e diversos tipos de imunossuppressores ou imunomoduladores, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Todos os pacientes com LES tem indicação para uso de antimaláricos, exceto em situações envolvendo reações de hipersensibilidade ou desenvolvimento de complicações relacionadas a estes medicamentos, especialmente maculopatia. Os antimaláricos têm demonstrado eficácia em controlar manifestações leves de atividade de doença, diminuir exacerbações, melhorar sobrevida, limitar cronicidade e permitir redução da dose de GCs (Brasil, 2018).

Por conseguinte, ressalta que a hidroxicloroquina (HCQ) é o antimalárico mais utilizado pelo melhor perfil de segurança quanto à toxicidade ocular em relação à cloroquina. A dose recomendada de HCQ é de 6 mg/kg/dia (Vale *et al.*, 2023).

Discussão

A partir do caso apresentado, é possível perceber que o diagnóstico enquadra-se como juvenil, devido ao fato de a paciente possuir 12 anos. No que se refere ao diagnóstico de LESJ, a idade média no momento do diagnóstico foi de 10,8 anos (DP $\pm 2,5$), variando de 5 a 15 anos. Segundo trabalho realizado em 2012 no Reino Unido, foi encontrada uma média de 12,6 anos (Watson, 2012); mesma média foi encontrada em estudo brasileiro realizado no Rio de Janeiro com inclusão de 79 pacientes. Nota-se, portanto, uma concordância entre a média encontrada no caso relatado em relação às pesquisas pré-existentes.

Diante dos informes clínicos e achados laboratoriais do caso supracitado, foi sugerido diagnóstico de LES baseado nos seguintes critérios: FAN positivo com padrão específico, poliartrite, vasculite em mucosa, lesão renal. Um estudo realizado apresenta casos e aponta que critérios os mais prevalentes foram: artrite (61,7%); comprometimento renal (57,4%); eritema malar (46,8%)

e úlceras orais (29,8%). Já em relação aos critérios laboratoriais, o FAN apresentou 93,6% de positividade, seguido pela positividade do Anti-dsDNA em 57,4% dos casos; seguidos de leucopenia (46,8%), anemia hemolítica (42,5%) e linfopenia (34%) (Hiraki, 2018).

No curso da doença, desse mesmo estudo, 46,8% dos pacientes apresentaram artralgia, seguido por edema em 44,6%, e eritema malar em 42,5% dos casos. Comprometimento renal e outras lesões de pele também tiveram alta prevalência: ambos presentes em 36,1% dos casos. Dessas lesões de pele, a mais comum foi Herpes Zóster, com 12,5% de prevalência. Ainda, 8,5% dos pacientes apresentaram outras doenças autoimunes associadas ao LESJ, dentre elas: vasculite e hepatite autoimunes, púrpura trombocitopênica idiopática e linfocitose hemofagocítica (Hiraki, 2018).

As manifestações clínicas mais encontradas, em ordem de prevalência, no momento do diagnóstico foram artrite, comprometimento renal e úlceras orais/nasais, dados semelhantes aos encontrados em estudo norte-americano. O mesmo ocorreu com os achados dos exames hematológicos, nos quais percebeu-se que leucopenia/linfopenia, anemia hemolítica e trombocitopenia são os mais prevalentes (Hiraki, 2018).

O autoanticorpo mais prevalente em outro estudo realizado foi o FAN (93,6%), seguido pelo Anti-dsDNA (57,4%) e Anti-Sm (38,3%). Dados concordantes com estudo brasileiro, no qual o FAN foi positivo em 94,5% dos casos, seguido pelo Anti-dsDNA e Anti-Sm (Medeiros, 2016).

O tratamento nesta população consiste em diminuir os sinais e sintomas da doença, controlar sua atividade e trazer maior qualidade de vida aos pacientes. Por ser doença heterogênea, o tratamento deve ser individualizado e otimizado de acordo com a gravidade do quadro (Tarvin, 2018).

Do ponto de vista da terapia medicamentosa, 97,8% dos indivíduos que fizeram parte do estudo mencionado anteriormente, fizeram uso de glicocorticoides, mais especificamente da prednisona. A dose cumulativa média no curso da doença foi calculada em 32 pacientes, obtendo-se valor de 25,9g (0,4g a 65,6g). Imunossupressores [Azatioprina, Ciclofosfamida, Micofenolato de Mofetila (MMF), Metotrexato e Tacrolimo] e Hidroxicloroquina também foram usados, ambos com frequência de 91,4%. Dos imunossupressores o mais utilizado foi o MMF (61,7%) (Medeiros, 2016).

Dentre os agentes imunossupressores, o MMF é mais utilizado para a

indução de remissão na nefrite lúpica. Azatioprina, além de uma opção para tratamento de manutenção, também é eficaz para artrite, bem como erupção cutânea, citopenias ou serosite (Ginzler, 2005). Comparando os resultados a um estudo de coorte brasileiro com 60 pacientes diagnosticados com LESJ, cerca de 38% utilizaram MMF e Azatioprina, possivelmente pela maior frequência de nefrite lúpica nessa faixa etária.

A hidroxicloroquina é o antimalárico mais comumente utilizado no Brasil para o tratamento de sintomas leves, particularmente erupção cutânea e artrite, além de ser uma terapia de manutenção de doenças concordando com a terapia indicada no caso relatado deste trabalho (Lee; Silverman; Bargeman, 2011).

O primeiro estudo comparado, por Hiraki em 2018, dos 47 pacientes que participaram do estudo, 19 (40,4%) realizaram a biópsia renal, sendo a lesão histológica mais encontrada a nefrite lúpica classe IV, em 6 (31,5%) dos resultados. Outros resultados encontrados foram nefrite lúpica classe III em dois casos (10,5%), classes I, II e V, todas com um caso (5,2% cada) e nefrite lúpica não especificada em cinco resultados (26,3%).

Dos esquemas medicamentosos prescritos, o mais frequente foi a terapia tripla com prednisona, MMF e hidroxicloroquina (26,3%), seguido da combinação de prednisona, azatioprina e hidroxicloroquina (15,7%), sendo esses esquemas sugeridos para tratamento de LESJ moderado ou para pacientes que necessitam de doses mais altas de corticosteroides por um período maior que 3 meses (Hiraki, 2009).

Medicamentos biológicos, como o Rituximabe, são frequentemente utilizados no exterior para tratamento de artrite reumatoide, todavia, ainda são muito caros no Brasil. Seu uso está associado à melhoria nas manifestações renais, neuropsiquiátricas e hematológicas, principalmente trombocitopenia e anemia hemolítica, com redução concomitante no uso de glicocorticoides em pacientes com LESJ (Kuhn, 2011). Tais resultados confirmam a baixa utilização do fármaco para tratamento de LESJ, dificultando a análise dos seus benefícios para controle da doença.

A hidroxicloroquina é um medicamento padrão no tratamento do LESJ, utilizada em todos os pacientes, a exceção de contraindicação clara ou efeito adverso grave. Apresenta como mecanismo de ação a modulação do sistema imune, inibindo o receptor de células B e a sinalização TLR, aumentando o pH

lisossômico e possuindo efeito anti-interferon tipo 126. Assim, a hidroxicloroquina possui diversos efeitos benéficos como redução de reativação da doença, prevenção de lesões de órgão alvo, redução do risco cardiovascular e da ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos (Fessler, 2005). Atua também no controle sintomático da artrite e de manifestações cutâneas, bem como melhora densidade óssea e possui efeitos positivos na sensibilidade à insulina (Gonzalez, 2009). É a única medicação comprovadamente eficaz na sobrevida dos pacientes com LES e não aumenta o risco de infecção ou malignidade (Arévalo *et al.*, 2022)

Em concordância com o sugerido na literatura, a hidroxicloroquina, nesse estudo, foi prescrita para todos os pacientes em acompanhamento ambulatorial em doses que variavam de 200mg a mais de 200mg a depender da indicação específica de cada caso.

A azatioprina é um medicamento que inibe a síntese de DNA e RNA e tem ação antimetabólica e tolerogênica, sendo utilizada no tratamento do lúpus renal e extrarrenal (Arévalo *et al.*, 2022). Comparada com corticosteroides isolados, demonstrou redução da mortalidade e exacerbações da doença em casos de doença renal grave e acometimento do sistema nervoso central. No entanto, seu uso na nefrite lúpica foi reduzido devido à superioridade demonstrada pela ciclofosfamida, de acordo com estudos realizados por Grootsholten C, em 2006. Nesse estudo a azatioprina foi amplamente utilizada em 40 (68,97%) dos pacientes. Já o micofenolato não apresentou amostra suficiente de pacientes em uso para análise dos seus resultados.

Estudos recentes sugerem que o micofenolato é superior à azatioprina no controle da atividade da doença e prevenção de recidivas,, mas seu uso ainda era limitado devido ao alto custo e disponibilidade. Em 2022 o MMF foi incorporado pelo Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas do Governo Federal e começou a ser disponibilizado pelo SUS para casos de lesão renal.

A ciclofosfamida é uma substância altamente tóxica que pode resultar na diminuição das células T e B e supressão da produção de anticorpos. Embora seja amplamente utilizada em pulsoterapia, nesse estudo foi utilizada em 10 (17,2%) dos casos. Para o tratamento da nefrite lúpica, estudos mais recentes sugerem que seu uso deve ser cada vez mais substituído por drogas imunossupressoras menos tóxicas, como o micofenolato, inibidores de calcineurina, azatioprina e rituximabe (Tokunaba, 2007).

Isso se deve à associação da ciclofosfamida com falência ovariana prematura, cistite hemorrágica, risco de malignidades e leucopenia. No entanto, a substituição por drogas menos tóxicas pode não ocorrer na prática ambulatorial devido ao alto custo e disponibilidade limitada dessas drogas para sistema de saúde.

O metotrexato é um medicamento que reduz a síntese de purinas e tem efeitos anti-inflamatórios pleiotrópicos em baixas doses. Sua coadministração com folato ajuda a mitigar os efeitos colaterais. Estudos mostram que seu uso no LES reduz a atividade da doença, diminui a necessidade de corticosteroides, é eficaz para tratar problemas articulares e de pele e melhora os níveis de anti-dsDNA e complemento, os corticosteroides são amplamente utilizados no tratamento do LESJ. No entanto, é importante evitar o uso excessivo de corticosteroides orais devido aos seus efeitos colaterais e lesões de órgãos após o diagnóstico atribuíveis a esses medicamentos^{6,26,39}. Alternativas incluem ciclos de pulsoterapia com metilprednisolona, que nesse estudo, foram realizados em 13 (22,4%) dos pacientes. Um estudo mostrou que a injeção intramuscular de triancinolona é uma alternativa mais rápida e eficaz aos corticosteroides orais. A prednisona, nesse estudo, foi amplamente prescrita 47(81%) dos pacientes, o que pode ser explicado pela maior disponibilidade e acesso a medicação que apresenta controle sintomático efetivo (Fortin, 2008).

Para além da suplementação de vitamina D, a reposição de cálcio é recomendada para prevenir a osteoporose induzida por glicocorticoides em todos os pacientes, já que estudos indicam que bisfosfonatos podem ser eficazes na prevenção da perda óssea associada ao uso de glicocorticoides em altas doses, principalmente se iniciados precocemente, como no caso de pacientes diagnosticados com LESJ, que apresentam maior exposição a essas medicações ao longo da vida. O tratamento combinado de bisfosfonatos e vitamina D pode ajudar, ainda, na prevenção da osteoporose (Grossman, 2010). No estudo de Hiraki, em 2018, 81% dos pacientes foram submetidos a corticoterapia, entretanto, a suplementação de vitamina D e cálcio foi documentada para 32 e 41% desses pacientes, respectivamente, não sendo possível afirmar quantos estavam em uso crônico de corticoides nos resultados obtidos.

Conclusão

Pelo caso relatado, foi possível perceber que enquadra-se no perfil clínico-epidemiológico do LESJ, já que evidencia em pacientes na maioria do sexo feminino, eutróficos, diagnosticados na faixa etária de 12 a 18 anos, com manifestações clínicas mais prevalentes: doença articular, alteração renal e eritema malar. Dos critérios laboratoriais, a presença de FAN positivo e anti-dsDNA reagente foram os mais encontrados, sendo no caso relatado, por sua vez, FAN positivo com padrão específico, poliartrite, vasculite em mucosa, lesão renal. Das medicações preconizadas no tratamento farmacológico predominou: hidroxicloroquina, corticoterapia e azatioprina, concordando com o tratamento estabelecido para o caso, levando a um prognóstico de remissão da patologia.

JUVENILE LUPUS NEPHRITIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Abstract

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, inflammatory autoimmune disease triggered by multifactorial mechanisms. When it manifests in individuals under the age of 18, it is called Juvenile Systemic Lupus Erythematosus (JSLE). The pathology causes multisystemic involvements, one of which is Lupus Nephritis (LN), lesion associated with the deposition of circulating immune complexes in the renal parenchyma. Treatment aims to control the disease and minimize organ damage, with options including hydroxychloroquine and immunosuppressive therapies, depending on the severity. **Objective:** Carry out a descriptive literature review related to a case report of a young patient with SLE with renal manifestations. **Methods:** The review was based on articles published from 2018 to 2023, found on digital platforms such as UpToDate, PubMed, and Scielo. In addition, book chapters, doctoral and master's theses were used. The case report involved a JSLE patient with renal involvement and, after the informed consent form was signed, data were collected from the patient's medical records. **Case report:** A 12-year-old female patient sought a rheumatologist due to inflammatory joint pain, recurrent oral canker sores, weight loss and fever. On physical examination, lesions suggestive of vasculitis in the palate, arthritis of the hands and wrists were observed. Based on the data collected and the results of complementary tests, a diagnosis of JSLE with class IV renal impairment was made, methylprednisolone and cyclophosphamide were initiated, but without success in controlling LN. In view of the therapeutic failure, we opted for immunosuppression with mycophenolate mofetil, achieving renal remission. **Conclusion:** the case is typically JSLE with renal involvement, being possible to perceive the main clinical manifestations and laboratory alterations resulting from the condition. The patient was responsive to the drug therapy proposed in the literature.

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

REFERÊNCIAS

- ARINGER, M.; PETRI, M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 32, n. 6, p. 590-596, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS**. Brasília, 2018.
- DVORKINA, O.; GINSLER, E. Características clínicas do lúpus eritematoso sistêmico. **Reumatologia**. cap. Seção 6. p. 1720-1747, 2016.
- FALK, R. J.; DALL'ERA, M.; APPEL, G. B. Nefrite lúpica: Terapia inicial e subsequente para nefrite lúpica focal ou difusa. **UpToDate**. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lupus-nephritis-initial-and-subsequent-therapy-for-focal-or-diffuse-lupus-nephritis?search=nefrite%20lupica%20juvenil%20&topicRef=3092&source=see_link . Acesso em: 10 nov. 2022.
- FANOURIAKIS, A.; KOSTOPOULOU, M.; CHEEMA, K.; ANDERS, H. H.; ARINGER, M.; BAJEMA, I. *et al.* Atualização das recomendações da Joint European League Against Rheumatism e da European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) para o manejo da nefrite lúpica. **Anais das Doenças Reumáticas**, v. 79, p. 713-723, 2020.
- FANOURIAKIS, A.; TZIOLOS, N.; BERTSIAS, G.; BOUMPAS, D. Atualização sobre o diagnóstico e manejo do lúpus eritematoso sistêmico. **Anais das Doenças Reumáticas**, v. 80, p. 14-25, 2021.
- FESSLER, B. J.; ALARCÓN, G. S.; JUNIOR MCGWIN, G.; ROSEMAN, J.; BASTIAN, H. M.; FRIEDMAN, A. W. *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 5, p. 1473-1480, 2005.
- GINZLER, E. M.; DOOLEY, M. A.; ARANOW, C.; KIM, M. Y.; BUYON, J.; MERRIL, J. T. *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 21, p. 2219-2228, 2005.
- GONZÁLEZ, L. A.; PONS-ESTEL, G. J.; ZHANG, J.; VILÁ, L. M.; REVEILLE, J. D.; ALARCÓN, G. S. Time to neuropsychiatric damage occurrence in LUMINA (LXVI): a multi-ethnic lupus cohort. **Lupus**, v. 18, n. 9, p. 822-830, 2009.
- GROSSMAN, J. M.; GORDON, R.; RANGANATH, V. K.; DEAL, C.; CAPLAN, L.; CHEN, W. *et al.*; American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Arthritis care & research**, v. 62, n. 11, p. 1515–1526, 2010.
- HIRAKI, L. T.; BENSELER, S. M.; TYRRELL, P. N.; HEBERT, D.; HARVEY, E.;

SILVERMAN, C. D. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. **The Journal of pediatrics**, v. 152, n. 4, p. 550-556, 2008.

HOCHBERG, M. C.; SILMAN, A. J.; SMOLEN, J. S.; WEINBLATT, M.E.; WEISMAN, M. H. **Reumatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
KAKEHASI, A. M. **Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia**. 2 ed. Barueri, São Paulo: Editora Manole, 2021.

KLEIN-GITELMAN, M. Lúpus eritematoso sistêmico (LES) em crianças: Tratamento, complicações e prognóstico. **UpToDate**. jun. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis?search=nefrite%20lupica%20juvenil%20§ionRank=2&usage_type=default&anchor=H75096463&source=machineLearning&selectedTitle=2~150&display_rank=2#H75094870. Acesso em: 10 nov. 2022.

KOSTOPOULOU, M.; FANOURIKIS, A.; CHEEMA, K.; BOLETIS, J.; BERTSIAS, J.; JAYNE, D. *et al.* Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. **RMD Open**, v. 6, n. 2, p. e001263, 2020. Disponível em: 10.1136/rmdopen-2020-001263. Acesso em: 15 ago. 2023.

KUHN, A.; RULAND, V.; BONSMANN, G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 6, p. e195–e213, 2011.

LEE, S-J.; SILVERMAN, E.; BARGMAN, J. M. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 12, p. 718-729, 2011.

LEVY, Débora M. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis. **UpToDate**. jun. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/childhood-onset-systemic-lupus-erythematosus-sle-clinical-manifestations-and-diagnosis/print?search=lupus%20eritematoso%20sistemico%20juvenil&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 15 ago. 2023.

MACEDO, R. M.; RIBEIRO, G. T.; CASTANHEIRA, E. P.; COSTA N. D.; FREITAS, T. V. M.; FREITAS, A. de A. Lúpus Eritematoso Sistêmico: relação entre os diferentes tratamentos e evolução clínica. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 6, p. 573-580, 2020.

ONI, L.; WRIGHT, R. D.; MARKS, S.; BERESFORD, M. W.; TULLUS, K. Resultados renais em crianças com nefrite lúpica. **Nefrologia pediátrica (Berlim, Alemanha)**, v. 36, n. 6, p. 1377–1385, 2021.

PINHEIRO, S. V. B.; DIAS, R. F.; FABIANO, R. C. G.; ARAÚJO, S. A.; SILVA, A. C. S. Nefrite lúpica pediátrica. **Jornal brasileiro de nefrologia: organização oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de**

Nefrologia, v. 41, n. 2, p. 252-265, 2019.

PONS-ESTEL, B. A.; BONFA, E.; SORIANO, E. R.; CARDIEL, M. H.; IZCOVICH, A.; POPOFF, F. *et al.* First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio Del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 77, p. 1549–1557, 2018.

ROJAS-RIVERA, J. E.; GARCIA-CARRO, C.; AVILA, A. I.; ESPINO, M.; ESPINOSA, M.; FERNANDEZ-JUAREZ, G. *et al.* Diagnóstico e tratamento da nefrite lúpica: um resumo do Documento de Consenso do Grupo Espanhol para o Estudo das Doenças Glomerulares (GLOSEN). **Revista clínica renal**, 2023.

TARVIN, S. E.; O'NEIL, K. M. Systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, and mixed connective tissue disease in children and adolescents. **Pediatric Clinics**, v. 65, n. 4, p. 711-737, 2018.

TÉLLEZ, A. A. M.; QUAYE, A.; ROJAS-RODRÍGUEZ, L. C.; POOLE, B. D.; BARACALDO-SANTAMARÍA, D.; TELLEZ, F. C. M.; Synthetic pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Potential mechanisms of action, efficacy, and safety. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 59, n. 1, p. 56, 2022.

TRINDADE, V. C.; CARNEIRO-SAMPAIO, M.; BONFA, E.; SILVA, C. A. Atualização no manejo do lúpus eritematoso sistêmico de início na infância. **Medicamentos pediátricos**, v. 23, n. 4, p. 331-347, 2021.

VALE, E. C. S.; GARCIA, L. C. Lúpus eritematoso cutâneo: revisão dos aspectos etiopatogênicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 3, p. 355–372, 2023.

VASCONCELOS, J. T. S. **Livro da sociedade brasileira de reumatologia**. Barueri: Manole, 2019.

VASQUEZ-CANIZARES, N.; OLIVEIRA, D.; PUTTERMAN, C. Testes diagnósticos e prognósticos no lúpus eritematoso sistêmico. **Melhores práticas e pesquisa. Reumatologia clínica**, v. 31, n. 3, p. 351-363, 2017.

VAZZANA, K. M.; DAGA, A.; GOILAV, B.; OGBU, E. A.; OKAMURA, D. M.; PARK, C. *et al.* Princípios da nefrite lúpica pediátrica em uma coorte multicêntrica contemporânea prospectiva. **Lúpus**, v. 30, n. 10, p. 1660-1670, 2021.

WALLACE, D. J. Visão geral do manejo e prognóstico do lúpus eritematoso sistêmico em adultos. **UpToDate**. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=LUPUS%20ERITEMATOSO%20SISTEMICO%20TRATAMENTO&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H765961806. Acesso em: 10 nov. 2022.

WATSON, L.; LEONE, V.; PILKINGTON, C.; TÚLIO, K.; RANGARAI, S.;

MCDONAGH, J. E. *et al.* Disease activity, severity, and damage in the UK juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 7, p. 2356-2365, 2012.