

Curva de Sobrevida e Fatores Prognósticos no Lúpus Eritematoso Sistêmico Infanto-Juvenil^(*)

Survival Curve and Prognosis Factors in the Childhood Systemic Lupus Erythematosus

Simone Appenzeller⁽¹⁾, Roberto Marini⁽²⁾, Lilian Tereza Lavras Costallat⁽³⁾

RESUMO

Objetivo: analisar as curvas de sobrevida em uma amostra de lúpus eritematoso sistêmico (LES) infanto-juvenil, as variáveis clínicas e laboratoriais e o tipo de tratamento associado ao óbito. **Métodos:** de uma coorte de 519 pacientes seguidos prospectivamente, 55 foram identificados como tendo LES infanto-juvenil. Análise univariada e regressão de Cox foram utilizadas para determinar as variáveis associadas com a sobrevida nesta coorte. **Resultados:** o óbito foi identificado em 12 dos pacientes (21,8%) com LES infanto-juvenil. A causa de óbito em frequência decrescente foi septicemia em 6 (50%), acidente vascular cerebral (AVC) em 4 (33,3%) e insuficiência renal em 2 (16,7%) pacientes. Na análise univariada o sexo masculino, a presença de infecções e o uso de ciclofosfamida oral estiveram associados ao óbito. Na regressão multivariada, somente o sexo masculino influenciou negativamente o tempo de sobrevida (*odds ratio* 5,8). **Conclusões:** em um período de 27 anos o óbito foi observado em 21,8% dos pacientes. Embora infecções tenham sido causa de morte em metade desses pacientes, a sobrevida não estava associada à presença de infecções ou à insuficiência renal, mas ao fato de o paciente ser do sexo masculino. Prestar maior atenção aos meninos com LES, com diagnóstico, tratamento e seguimento adequados pode influenciar o prognóstico nesses casos.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico infanto-juvenil, LES infanto-juvenil, mortalidade, prognóstico.

ABSTRACT

Objective: To analyze clinical, laboratory, serological and treatment factors associated with death in a childhood onset childhood systemic lupus erythematosus (SLE) population. **Methods:** 55 patients out of 519 prospectively followed-up cohorts were identified as having childhood onset SLE in the State University of Campinas. Univariate analysis and Cox regression model were used to determinate the variables associated with death in this cohort. **Results:** Death occurred in 12 patients (21.8%), caused by sepsis in 6 (50%), stroke in 4 (33.3%), and renal insufficiency in two (16.7%) cases. In the univariate analysis, male sex, infection and the use of cyclophosphamide were associated with death. In the multivariate regression, only male sex was related to death (*odds ratio* = 5.8). **Conclusions:** During a follow-up period of 27 years, death was observed in 21.8%. Although infection was directly responsible for half of the deaths, survival was not influenced by the presence of infection or renal insufficiency. Male sex was the only variable that influenced survival in this cohort. A greater attention should be given to boys with SLE in order to improve survival.

Keywords: childhood-onset systemic lupus erythematosus, childhood-onset SLE, mortality, prognosis factors.

* Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Campinas, SP, Brasil, com apoio parcial do Fundo de Auxílio à Pesquisa e Ensino em Reumatologia da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Estudo agraciado com o Prêmio Década do Osso e da Articulação - Jovem Talento da Reumatologia. Recebido em 14/04/2003. Aprovado, após revisão, em 20/04/2005.

1. Pós-graduanda do Departamento de Clínica Médica da FCM/Unicamp.
2. Professor assistente de Reumatologia Pediátrica da FCM/Unicamp.
3. Professora titular de Reumatologia da FCM/Unicamp.

Endereço para correspondência: Dra. Simone Appenzeller. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Rua Zeferino Vaz, s/n, CEP 13081-970. Campinas, SP, Brasil. E-mail: appenzel@unicamp.br

INTRODUÇÃO

Crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) representam um desafio especial para os médicos, em razão do impacto profundo que a doença exerce sobre a qualidade de vida e o desenvolvimento psicoorgânico desses pacientes⁽¹⁾. O reconhecimento das condições especiais relacionadas ao crescimento físico e emocional interfere diretamente na escolha da medicação. A sobrevida esperada para essa faixa etária não é 5 a 10 anos, mas sim de 50 a 60 anos, devendo-se oferecer as condições necessárias para que esses jovens atinjam tal sobrevida como qualquer criança não afetada pela doença⁽²⁾. A interação complexa desses fatores influencia de maneira crucial o sucesso do tratamento. Crianças e adolescentes são psicologicamente imaturos e extremamente vulneráveis ao impacto psicológico causado tanto pela doença crônica “per si” como pelas alterações causadas na aparência pelo uso de medicações^(1,2).

O LES de início infanto-juvenil foi descrito muitas vezes como mais grave, sendo o prognóstico diretamente relacionado à idade de início da doença⁽¹⁻⁷⁾. Os comprometimentos orgânicos mais frequentemente associados a um pior prognóstico são o renal e o do sistema nervoso central (SNC)^(8,9).

O objetivo deste trabalho foi descrever as causas de óbito e as curvas de sobrevida em uma amostra de pacientes com LES infanto-juvenil acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/Unicamp).

PACIENTES E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Foram estudados todos os pacientes acompanhados no Serviço de Reumatologia do HC/Unicamp de 1974 a 2001, com idade ao diagnóstico de LES⁽¹⁰⁾ menor ou igual a 16 anos.

DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo foi do tipo coorte, sendo que os pacientes foram acompanhados desde a data do diagnóstico firmado por médico, com base nos critérios já mencionados, até a data do óbito ou a data da última consulta no Serviço de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas. A data final de seguimento, para este trabalho, foi 31/07/2001.

INSTRUMENTO DE COLETA

Todos os prontuários da Disciplina de Reumatologia são transcritos em protocolos previamente padronizados, desde

1980. Pacientes de 1974 a 1980 foram incluídos desde que tivessem dados suficientes em seus prontuários para preencher as exigências do protocolo. Nesse protocolo são anotados os dados completos da história clínica, incluindo exames subsidiários, tratamento e evolução. Todas essas informações são, posteriormente, processadas no computador por meio do programa Epiinfo 6.0. Já as informações relativas aos pacientes cuja doença foi diagnosticada em outro local, foram coletadas por contato telefônico ou por carta, sendo o diagnóstico confirmado em nosso serviço.

As causas de óbito foram definidas a partir da análise das informações médicas do registro hospitalar ou da causa relacionada nos atestados de óbito (óbito fora do serviço), fornecidos pelos parentes ao serviço hospitalar.

As variáveis e as categorias analisadas foram as seguintes: sexo: feminino e masculino; raça: caucasóide e não caucasóide; idade: idade de início da doença; tempo de doença (do início do diagnóstico até o dia 31 de julho de 2001 ou até a data do óbito); tempo de seguimento (do início do acompanhamento em nosso serviço até o dia 31 de julho de 2001 ou até a data do óbito).

As variáveis clínicas e laboratoriais e o uso de imunossuppressores foram analisados em dois períodos: ao diagnóstico do LES e durante o seguimento desses pacientes: presença de: adinamia; emagrecimento (>4 kg); febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$); artrite (artrite não erosiva em duas ou mais articulações periféricas, vista pelo médico); necrose asséptica (documentada por radiografia simples, cintilografia ou ressonância nuclear magnética); deformidades articulares (geralmente redutíveis, vistas pelo médico); eritema malar (eritema fixo sobre as eminências malares e/ou pregas nasolabiais); lesões discóides (placas eritematosas com descamação, podendo ocorrer atrofia nas lesões antigas); alopecia; úlcera oral e/ou nasal (ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observada por médico); fotossensibilidade (“rash” cutâneo resultado de exposição à luz solar, relatado na história clínica ou observada por médico); nefrite (definida pela presença de proteinúria maior que 0,5g em 24 horas, aumento progressivo de creatinina sérica ou ainda alterações histopatológicas quando compatíveis com nefrite lúpica, (segundo critérios da Organização Mundial de Saúde); hipertensão arterial (HAS): pressão sistólica maior que 140mmHg e/ou pressão diastólica maior que 90mmHg; síndrome nefrótica (proteinúria maior que 3g em 24 horas), serosite (presença de pleurite, pericardite ou ambas documentadas no exame clínico e por imagem); outras manifestações pulmonares como hipertensão pulmonar, pneumonite e hemorragia pulmonar; outras manifestações

cardíacas como miocardite, endocardite própria do SLE e infarto do miocárdio; miopatia (revelada por fraqueza muscular, alterações enzimáticas, alterações da biópsia muscular e/ou da eletromiografia). Considerou-se também o envolvimento intestinal, hepático e do sistema retículo-endothelial, presença de tromboembolismo pulmonar e alterações oculares e presença do fenômeno de Raynaud.

Informações pertinentes a doenças auto-imunes associadas ou na família foram consideradas e também aquelas referentes a gestações, partos, abortos e natimortos.

A terapêutica empregada durante a evolução da doença foi anotada, independentemente do tempo de uso.

Todos os exames laboratoriais e auto-anticorpos foram realizados seguindo técnicas de rotina utilizadas no Laboratório de Patologia Clínica e no Laboratório de Investigação em Alergia e Imunologia. As alterações hematológicas, quando induzidas por drogas ou infecções, foram excluídas. Considerou-se: leucopenia (<4.000 células/ mm^3); linfopenia (<1.500 células/ mm^3); anemia hemolítica (Coombs direto positivo); trombocitopenia (<100.000 células/ mm^3); fator antinúcleo (FAN) (por imunofluorescência indireta, positivo em títulos maiores que 1:40); anticorpo anti DNA (por imunofluorescência indireta com *Crithidia luciliae* como substrato); anticorpo anti Sm (por imunodifusão dupla); anticorpo anticardiolipina (por método imunoenzimático); anticoagulante lúpico: por TTPA e RVVT; células LE. Todos os exames laboratoriais foram realizados por todos os pacientes. Somente o anticorpo antifosfolípide foi iniciado em 1990, incluído posteriormente no protocolo e realizado em todos os pacientes desta casuística.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Primeiramente, foi feita a análise descritiva das características dos pacientes. Para verificar associações entre as variáveis foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Quando os valores esperados foram menores que cinco, utilizou-se o teste exato de Fischer, sendo considerado significativa a associação quando o valor do p era menor ou igual a 0,05.

Para a análise da sobrevida global até o óbito, os pacientes foram acompanhados desde a data do diagnóstico até a data de seu óbito. Desta coorte, foram considerados censurados os pacientes que não compareceram ao serviço há mais de um ano, bem como aqueles que sofreram óbito por causas não relacionadas direta ou indiretamente à doença de base.

A análise de sobrevida foi, inicialmente, univariada, por meio do estimador produto limite de Kaplan Meier, para se avaliar dentre as variáveis de estudo quais foram os fatores

prognósticos mais significativos para o óbito. A comparação entre as curvas de sobrevivência acumulada foi feita pelo teste estatístico de *log-rank*. Em alguns casos foi utilizado o teste de Wilcoxon (Breslow), quando a propriedade de riscos proporcionais não foi verificada.

A seguir foi feita a análise multivariada mediante o modelo de risco proporcional de Cox para se verificar a atuação conjunta de todos os fatores prognósticos. Neste trabalho elaboraram-se primeiramente modelos de Cox univariados para cada uma das variáveis de estudo. Na análise multivariada, iniciou-se o processo de modelagem pela variável mais significativa, do ponto de vista estatístico, no modelo univariado de Cox; a seguir foram acrescentadas, no modelo, as outras variáveis, uma a uma, seguindo a ordem decrescente de significância estatística. A nova variável era mantida no modelo multivariado caso fosse considerada estatisticamente significativa ou por sua importância clínica. Uma variável era considerada de confusão quando alterava o coeficiente de regressão de outra variável já existente no modelo. Após a introdução de todas as variáveis no modelo, testou-se o efeito de interação dentre aquelas em que se verificou o efeito de confusão.

Como resultado final da análise multivariada, foram estimadas as razões das funções de risco (RR) para cada uma das variáveis constantes no modelo final. A estimativa foi feita por ponto e por intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Foram estudados 55 pacientes com início da doença antes dos 16 anos de idade, sendo que 39 (70,9%) eram do sexo feminino e 34 (61,8%) eram caucasóides. A média de idade de início da doença foi de $12,1 \pm 2,3$ anos. A doença teve, em média, duração de $4,8 \pm 2,3$ anos e o tempo médio entre o início dos sintomas claramente atribuíveis ao LES e o diagnóstico foi de $1,5 \pm 0,3$ anos.

As manifestações clínicas no diagnóstico e durante o seguimento dos pacientes foram registradas na Tabela 1. A frequência de auto-anticorpos e o tratamento atual e progresso prescritos para os pacientes estão registrados nas Tabelas 2, 3 e 4.

Nesta casuística, o óbito ocorreu em 12 pacientes (21,8%). As causas de óbito foram: septicemia de origem bacteriana em 6 (50,0%), AVC em 4 (33,3%) e insuficiência renal em 2 pacientes (16,7%).

Na análise univariada, o óbito estava associado ao sexo masculino ($p=0,004$), ao uso de ciclofosfamida oral ($p=0,020$) e à presença de infecções ($p=0,001$).

TABELA 1
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO INFANTO-JUVENIL:
VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

Variáveis demográficas	Vivos N (%) N=43	Óbitos N (%) N=12	Total N (%) N=55
Sexo			
Feminino	39 (90,7)	6 (50,0)	45 (81,8)
Masculino	4 (9,3)	6* (50,0)	10 (18,1)
Raça			
Caucasóides	34 (79,0)	7 (58,3)	41 (74,5)
Não-caucasóides	9 (20,9)	5 (41,6)	14 (25,5)
Idade ao diagnóstico (±DP)	12,25 (2,9)	12,14 (1,8)	12,15 (2,3)
Duração da doença (anos±DP)	7,1 (2,3)	5,21 (1,2)	4,8 (4,7)
Tempo de seguimento (anos±DP)	5,6 (1,3)	3,0 (0,6)	3,25 (1,9)

*p=0,004; DP=Desvio padrão

TABELA 2
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO INFANTO-JUVENIL:
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS CUMULATIVAS

Manifestações clínicas	Vivos N (%) N=43	Óbitos N (%) N=12	Total N (%) N=55
Febre	31 (72,1)	8 (66,7)	39 (70,9)
Artrite	27 (62,8)	9 (75,0)	35 (65,5)
“Rash” malar	26 (60,5)	6 (50,0)	32 (58,2)
Fotosensibilidade	20 (46,5)	5 (41,7)	25 (45,5)
Nefrite	16 (37,2)	3 (25,0)	19 (34,55)
Serosite	15 (34,9)	4 (33,3)	19 (34,6)
Anemia hemolítica	3 (6,9)	0	3 (5,5)
Úlcera oral	5 (11,6)	1 (8,3)	6 (10,9)
Fenômeno de Raynaud	5 (11,6)	0	5 (9,1)
Convulsão	3 (6,9)	1 (8,3)	4 (7,3)
Lesão discóide	3 (6,98)	0	3 (5,45)
Linfadenopatia	2 (4,6)	1 (8,3)	3 (5,45)
Trombocitopenia	3 (6,9)	0	3 (5,5)
AVC	4 (9,3)	4 (33,3)	8 (14,5)
Infecção	12 (27,9)	10 (83,3)*	22 (40,0)

*p<0,001

Pneumonia foi o foco infeccioso mais frequentemente encontrado nos pacientes que sofreram óbito, ocorrendo em quatro de seis (66,7%) óbitos. Nenhum dos pacientes apresentava doença pulmonar prévia. Nos dois outros casos,

TABELA 3
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO INFANTO-JUVENIL:
ACHADOS IMUNOLÓGICOS

Variáveis	Vivos N (%) N=43	Óbitos N (%) N=12	Total N (%) N=55
Fator antinúcleo	38 (88,4)	11 (91,7)	49 (89,0)
Anti-DNA	18 (41,9)	5 (41,7)	23,0 (41,8)
Anti-Sm	7 (16,3)	4 (33,3)	11 (20,0)
Anti Ro	6 (13,9)	2 (16,7)	8 (14,5)
Anti-U1-RNP	6 (13,95)	1 (8,3)	7 (12,7)
Anti-La	3 (6,98)	1 (8,3)	4 (7,3)
Fator reumatóide	1 (2,3)	2 (16,7)	3 (5,5)
Anticardiolipina	1 (2,3)	1 (8,3)	2 (3,6)

TABELA 4
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO INFANTO-JUVENIL:
TRATAMENTO PROGRESSO E ATUAL

Tratamento	Vivos N (%) N=43	Óbitos N (%) N=12	Total N (%) N=55
Corticosteroide oral	42 (97,7)	12 (100,0)	54 (98,2)
Difosfato de cloroquina	21 (48,8)	6 (50,0)	27 (49,0)
Azatioprina	1 (25,6)	5 (41,7)	16 (29,0)
Ciclofosfamida oral	12 (27,9)	8 (66,7)*	20 (36,4)
Ciclofosfamida endovenosa	8 (18,6)	4 (33,3)	12 (21,8)
Pulso de metilprednisolona	4 (9,3)	2 (16,7)	6 (10,9)

*P=0,020

celulite do membro inferior foi o foco desencadeante da infecção. Todos os pacientes estavam usando doses imunossupressoras de corticosteróides, dois estavam em uso de ciclofosfamida e um estava recebendo azatioprina. Dois pacientes morreram em decorrência de nefropatia lúpica, após evoluírem para insuficiência renal crônica.

De todos os pacientes que morreram, nove deles (75%) sofreram óbito durante os primeiros cinco anos de doença, sendo infecção responsável por seis óbitos e AVC por dois óbitos. Dos pacientes que faleceram por infecção, todos apresentavam uma doença ativa e estavam em uso de prednisona 1mg/kg e três em uso de pulso de ciclofosfamida. Três desses pacientes estavam em tratamento para nefrite lúpica, dois por alterações hematológicas graves e um por serosite. Dos pacientes que vieram a falecer por AVC, um apresentava doença ativa com envolvimento do SNC.

As probabilidades de sobrevida global nos pacientes com LES infanto-juvenil foram de 93,2% em um ano, 81,2% em cinco, 62,4% em dez e 44,0% em 20 anos (Figura 1). Somente cinco pacientes com LES e infanto-juvenil foram seguidos por mais de 15 anos. A probabilidade de sobrevida acumulada nesse grupo de pacientes do sexo feminino foi de 17,49 anos (DP 2,22) e para o sexo masculino de 5,60 anos (DP 0,97) ($p < 0,001$). A sobrevida também foi significativamente menor nos pacientes que fizeram uso de ciclofosfamida oral e na presença de infecções.

Na análise multivariada de Cox, o sexo masculino foi a única variável associada ao óbito com risco relativo 5,8 (intervalo de confiança de 95%: 1.6; 21).

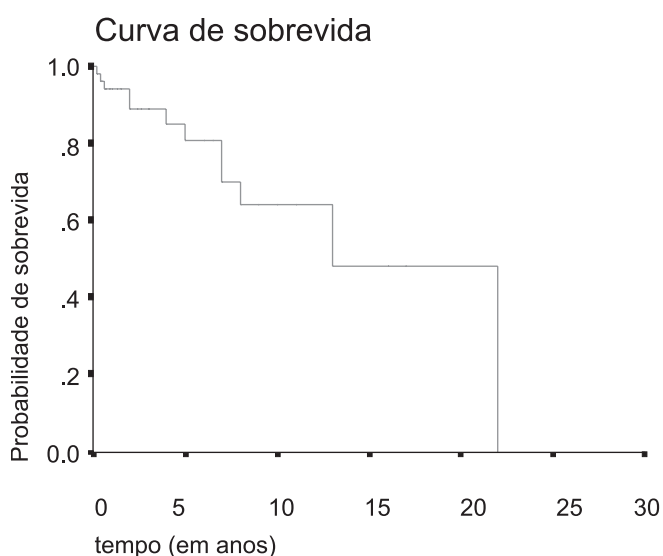


FIGURA 1 – Curva de sobrevida global para lúpus eritematoso sistêmico infanto-juvenil

DISCUSSÃO

Existem vários estudos sobre LES na infância e os resultados sugerem que a idade do paciente ao diagnóstico modifica a expressão da doença, principalmente quanto à apresentação clínica, o tipo de envolvimento orgânico e achados sorológicos⁽¹⁻⁷⁾.

Apesar de vários estudos de LES na infância⁽¹⁻⁷⁾, a real incidência e prevalência do LES nessa faixa etária permanece pouco esclarecida^(10,11). Uma das razões para tal fato é que não existe uma definição precisa para o diagnóstico de LES nessa população. As idades mais frequentemente consideradas como limite são 14 ou 16 anos ao diagnóstico^(5,7),

porém há estudos que incluem pacientes mais velhos. Neste estudo, 55 de um total de 519 pacientes (10,6%) apresentaram os primeiros sintomas de LES antes dos 16 anos, porcentagem um pouco inferior a outros estudos com prevalência de 15%⁽¹⁻⁴⁾.

O LES de início adulto acomete principalmente mulheres com uma relação mulher/homem de 10-14:1^(1,7), sendo que, na infância, ocorre uma frequência maior de acometimento no sexo masculino^(7,10,11). Neste estudo, a relação foi de 6,5:1, com acometimento do sexo masculino em 18,2% dos casos, semelhante àquela descrita por Hashimoto⁽⁷⁾, porém um pouco maior do que a descrita em outros estudos⁽¹²⁻¹⁴⁾. Embora a prevalência de LES na infância em não caucasóides seja quatro vezes maior que em caucasóides^(5,10,11), o que se observou neste trabalho foi o oposto, com predominância de pacientes caucasóides, à semelhança do que havia sido previamente relatado no LES adulto^(5,15), em virtude do predomínio de caucasóides atendidos no HC/Unicamp.

Febre, mal-estar e perda de peso são manifestações clínicas frequentes no LES de início infanto-juvenil, mas também muito inespecíficas, estando presente em outras doenças infecciosas e crônicas. Outras manifestações clínicas observadas frequentemente neste estudo, como “rash” malar e artrite, precisam ser questionadas rotineiramente, pois muitas vezes não são mencionadas pelos pais. A nefropatia, em especial, merece uma investigação rigorosa.

Os autores que lidam com sobrevida^(1,10,16-20) relatam que algumas situações clínicas estão associadas a um pior prognóstico, em especial as infecções, a nefrite e o comprometimento do SNC.

A presença de infecções aumenta a morbi-mortalidade em crianças com LES, assim como ocorre no adulto. Septicemia é uma causa de óbito frequente, sendo a causa principal em 25% a 85% dos óbitos⁽¹⁾. A septicemia de origem bacteriana foi observada em todos os casos deste estudo, porém infecções de origem fúngica, virais e parasitárias também têm frequência aumentada no LES, embora esse dado não tenha sido aqui observado.

O comprometimento renal ocorre em dois terços dos pacientes⁽¹⁶⁻²⁰⁾, sendo que os sintomas, de início agudo ou insidioso, como hematuria, proteinúria e hipertensão arterial, devem ser pesquisados em todos os pacientes com LES. Nesta casuística, nefrite foi identificada em 21% ao diagnóstico e em 25% ao longo da evolução da doença. Essa frequência é similar à encontrada em outros estudos^(11,15,16).

Há dez anos a ciclofosfamida oral era utilizada para o tratamento da nefrite lúpica em adultos e em crianças. Com

a elaboração de protocolos do “National Institutes of Health” (NIH) para o tratamento da nefrite lúpica, verificou-se que o uso de ciclofosfamida endovenosa aumentava a sobrevida renal e diminuía a frequência de alguns efeitos colaterais, como a cistite hemorrágica. Esse tratamento é preconizado atualmente no HC/Unicamp.

A frequência do comprometimento do SNC na infância varia de 10% a 30%⁽²¹⁻²⁴⁾. Neste estudo, o comprometimento do SNC ocorreu em 4 (7,2%) pacientes ao diagnóstico do LES e em 12 (21,8%) durante a evolução, sendo maior do que o descrito anteriormente^(17,21), tendo influenciado diretamente o óbito. Na presença de alterações súbitas do SNC, o AVC deve sempre ser descartado^(24,25), pois foi o responsável por 4 dos 12 óbitos desta casuística.

Nas últimas décadas, a sobrevida dos pacientes com LES apresentou uma melhora importante, em razão, principal-

mente, do diagnóstico precoce e dos protocolos de tratamento mais agressivos. Neste estudo, a taxa de sobrevida global em pacientes com idade de início antes dos 16 anos foi de 93,9% no primeiro ano, 88,9% no segundo ano, 80,8% no quinto ano e 48,1% após 20 anos de seguimento.

Embora a presença de infecções e o uso de ciclofosfamida estivessem associados ao óbito na análise univariada, na multivariada o sexo masculino foi a única variável associada ao óbito, com *odds ratio* de 5,8. Ainda que o LES infanto-juvenil seja considerado por muitos autores^(1,14,17) como de maior gravidade que o de adulto, concluiu-se neste trabalho que os pacientes daquela faixa etária tem o comportamento de sobrevida global igual ao do LES adulto, destacando-se o fato de que pacientes do sexo masculino devem ser acompanhados com mais rigor dada a sua associação, neste trabalho, com o óbito.

REFERÊNCIAS

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al: Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 72: 113-24, 1993.
2. Nepom BS, Schaller JG: Childhood systemic lupus erythematosus. *Prog Clin Rheumatol* 1: 33-69, 1984.
3. Schaller J: Lupus in childhood. *Clin Rheum Dis* 8: 219-28, 1982.
4. Rosenberg AM: Systemic lupus erythematosus in children. *Springer Semin Immunopathol* 16: 216-79, 1994.
5. Costallat LTL, Coimbra AMV: Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol* 12: 603-7, 1994.
6. Font J, Cervera R, Espinosa G, et al: Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 57: 456-9, 1998.
7. Hashimoto H, Hiroshi T, Hirano T, et al: Differences in Clinical and Immunological Findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol* 14: 497-501, 1987.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-7, 1982.
9. Brandt JT, Triplett DA, Scharer I: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. *Thromb Haemost* 74: 1185-90, 1995.
10. Singen BH: Epidemiology of rheumatic diseases: rheumatic diseases in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 16: 581-99, 1990.
11. Dubois EL, Tuffanelli DL: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 190: 104-13, 1964.
12. Pande I, Sekharan NG, Kailash S, et al: Analysis of clinical and laboratory profile in Indian childhood systemic lupus erythematosus and its comparison with SLE in adults. *Lupus* 2: 83-7, 1993.
13. Glidden RS, Mantzouranis EC, Borel Y: Systemic lupus erythematosus in childhood: clinical manifestations and improved survival in fifty-five patients. *Clin Immunol Immunopathol* 29: 196-210, 1983.
14. Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V: Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 83: 235-9, 1989.
15. Marini R, Costallat LTL: Young age at onset, renal involvement, and arterial hypertension are of adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Engl Ed* 66: 303-9, 1999.
16. Gloor JM: Lupus nephritis in children. *Lupus* 7: 639-43. Review, 1998.
17. Rood MJ, Ten Cate R, Van Suijlekom-Smit LW, et al: Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: clinical presentation and prognosis in 31 patients. *Scand J Rheumatol* 28: 222-6, 1999.
18. Emre S, Bilge I, Sirin A, et al: Lupus nephritis in children: prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephron* 87: 118-26, 2001.
19. Lehman TJ: Modern treatment of childhood SLE. *Clin Exp Rheumatol* 9: 487-9, 2001.
20. Gedalia A, Molina JF, Molina J, Uribe O, Malagon C, Espinoza LR: Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study of African Americans and Latin Americans. *J Natl Med Assoc* 91: 497-501, 1999.
21. Haji Muhammad Ismail Hussain I, Loh WF, Sofiah A: Childhood cerebral lupus in an Oriental population. *Brain Dev* 21: 229-35, 1999.
22. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED: Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 4: 1354-60, 1999.
23. Schor NF: Neurology of systemic autoimmune disorders: a pediatric perspective. *Semin Pediatr Neurol* 7: 108-17, 2000.
24. Chan DQ: Neurologic, ophthalmic, and neuropsychiatric manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *Optom Vis Sci* 77: 388-94, 2000.
25. Lee T, Von Scheven E, Sandborg C: Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol* 13: 415-21, 2001.