

pediatria **atualize-se**



FAN, FR e ASLO: quando solicitar? • Página 4

Doença de Kawasaki: o que mudou? • Página 6

Novas recomendações para nefrite lúpica • Página 8

Reumatologia na consulta pediátrica



SPSP educa

PORTAL DE EDUCAÇÃO CONTINUADA DA
SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Faça sua inscrição para
os cursos da SPSP

Acesse as aulas gravadas dos
eventos da SPSP



www.spspeduca.org.br

Expediente

Diretoria da Sociedade
de Pediatria de São Paulo
Triênio 2022-2025

Diretoria Executiva

Presidente
Renata Dejtiar Waksman
1º Vice-presidente
Sulim Abramovici
2º Vice-presidente
Claudio Barsanti
Secretária-geral
Maria Fernanda B. de Almeida
1º Secretário
Ana Cristina Ribeiro Zollner
2º Secretário
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck
1º Tesoureiro
Aderbal Tadeu Mariotti
2º Tesoureiro
Paulo Tadeu Falanghe

Diretoria de Publicações

Diretora
Cléa R. Leone
Coordenadores do *Pediatra
Atualize-se*
Antonio Carlos Pastorino
Mário Cícero Falcão

Departamento colaborador:
Reumatologia

Informações Técnicas

Produção editorial
Sociedade de Pediatria
de São Paulo
Jornalista responsável
Paloma Ferraz (MTB 46219)
Revisão
Lucia Fontes
Projeto gráfico e diagramação
Lucia Fontes

Foto de capa
© monkeybusiness
depositphotos.com

Periodicidade: bimestral
Versão eletrônica: www.spsp.org.br

Contato comercial
Karina Aparecida Ribeiro Dias:
karina.dias@apm.org.br
Malu Ferreira:
malu.ferreira@apm.org.br

Contato produção
Paloma Ferraz:
paloma@spsp.org.br

ISSN 2448-4466

• editorial

Doenças reumáticas: visão para o Pediatra

Nesta edição do *Pediatra Atualize-se*, o Departamento Científico de Reumatologia da SPSP nos apresenta três assuntos muito interessantes abordando aspectos desse grande grupo de doenças inflamatórias crônicas que afetam crianças e adolescentes.

No primeiro artigo, os colegas apontam as vantagens e desvantagens de utilizar exames laboratoriais complementares à história e exame físico de prováveis diagnósticos reumatológicos. Quando indicar sua realização e uma visão crítica da real capacidade de diagnosticar uma doença nessa área de conhecimento é discutido. Muitos pediatras acabam realizando exames que nem sempre serão capazes de auxiliar no diagnóstico e, muitas vezes, acabam confundindo mais do que auxiliando o raciocínio diagnóstico.

No texto sobre doença de Kawasaki, são descritos os critérios diagnósticos do Kawasaki completo e do incompleto, destacando a complicação mais grave dessa patologia, representada pelos aneurismas coronarianos e sua terapêutica. De maneira simplificada, o algoritmo apresentado pode facilitar um diagnóstico precoce e, assim, evitar sequelas.

Por fim, no último artigo, são apresentadas as novas recomendações da nefrite lúpica, uma das manifestações mais graves do lúpus eritematoso sistêmico juvenil e que pode levar à perda progressiva da função renal se não diagnosticada e tratada precocemente. De fisiopatologia complexa e quadro clínico compatível, muitas vezes necessita de uma biopsia renal para sua classificação e, cada vez mais, um tratamento personalizado. Novas terapêuticas com imunossuppressores e/ou imunobiológicos vêm sendo instituídas para minimizar ou manter o paciente estável. Sem dúvida, nesses casos mais complexos, o acompanhamento rigoroso por uma equipe multiprofissional é essencial.

Aproveitem os assuntos abordados e, sempre que necessário, peçam auxílio ao especialista da área envolvida.

Antônio Carlos Pastorino
Editor da Diretoria de Publicações



Arquivo pessoal

• sumário

FAN, FR e ASLO: quando solicitar?

por Annelise de Araújo Pereira e Rogério do Prado

4

Doença de Kawasaki: o que mudou?

por Gleice Clemente de Souza Russo e Izabel Buscatti

6

Novas recomendações para nefrite lúpica

por Maria Carolina dos Santos e Verena Andrade Balbi

8

FAN, FR e ASLO: quando solicitar?

Annelise de Araújo Pereira

Universidade Federal de São Paulo – EPM.
Membro do Departamento Científico de Reumatologia.

Rogério do Prado

Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC. Membro do Departamento Científico de Reumatologia.

Embora as doenças reumatológicas na infância sejam diagnosticadas principalmente por meio da história clínica e do exame físico, os exames laboratoriais são complementos valiosos para o diagnóstico, seguimento e tratamento dos pacientes.¹

Entretanto, no dia a dia, os autoanticorpos são comumente solicitados por pediatras para rastrear doenças reumáticas quando as crianças apresentam dor musculoesquelética, artralgias transitórias ou sintomas inespecíficos, como fadiga.² No entanto, deve-se ter cautela com a solicitação de exames porque, para que um exame laboratorial de triagem seja clinicamente útil, o valor preditivo positivo deve ser alto.

Cuidado especial deve ser tomado com certos exames, como os anticorpos antinucleares (ANAs). Muitas vezes, a positividade do ANA pode confundir o raciocínio clínico e levar o profissional a um diagnóstico falso e terapia inadequada.³

Anticorpos antinucleares

Os anticorpos antinucleares estão associados a inúmeras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren e miopatias inflamatórias idiopáticas. Além disso, há uma associação bem reconhecida de um ANA positivo com um risco aumentado de uveíte crônica em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ).^{1,4} Os anticorpos antinucleares são altamente sensíveis para alguns desses distúrbios e são considerados a marca sorológica do lúpus eritematoso sistêmico, com 95% dos pacientes com LES sendo ANA positivos.⁴ Entretanto, o ANA não é específico para algumas

doenças autoimunes e também não constitui um teste de triagem para as doenças reumáticas pediátricas, podendo ser positivo em cerca de 15-20% das crianças saudáveis.^{1,3,5-6} Além disso, podemos encontrar ANA positivo em quadros infecciosos, neoplasias, doenças alérgicas, fenômeno de Raynaud ou induzido por drogas.¹

Logo, o ANA não deve ser usado como uma ferramenta de triagem sem considerar os sintomas articulares (rigidez matinal, inchaço persistente) ou sinais de LES.¹ Para o pediatra geral, na prática médica diária, a determinação desse exame deve ser necessária apenas em indivíduos com sinais e sintomas clínicos sugestivos de doença autoimune³ (Quadro 1).

Fator reumatoide

Já o fator reumatoide (FR) é um anticorpo (normalmente IgM) direcionado contra a porção Fc da IgG.¹ Ele é comumente solicitado por clínicos para avaliar crianças com possível artrite idiopática juvenil.⁷ Entretanto, apesar do FR ser positivo em mais de 60% dos pacientes adultos com artrite reumatoide, ele é positivo em apenas 5-10% das crianças com AIJ, especialmente no subtipo poliarticular. Também está presente no contexto de ativação imunológica em geral, como infecções, endocardite bacteriana subaguda, doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico e sarcoidose.⁸ O significado clínico do FR nessas condições é desconhecido.¹

O fator reumatoide não é útil para estabelecer um diagnóstico de artrite idiopática juvenil ou para descartá-la, sendo, portanto, um procedimento de triagem sem valor para

Quadro 1 — Indicações para solicitação do anticorpo antinuclear (ANA)

Pacientes com sinais e sintomas sugestivos de LES

Avaliação do risco de uveíte em um paciente com AIJ

Avaliação do risco de uma doença subjacente do tecido conjuntivo em um paciente com fenômeno de Raynaud

Fonte: Jay Mehta, 2012.¹

AJJ.⁷ Naqueles pacientes com poliartrite que são positivos para FR, o curso tende a ser mais agressivo, com mais incapacidade de longo prazo e as menores taxas de remissão entre os subtipos de artrite juvenil.⁹

Anticorpo antiestreptolisina O

E, por fim, o anticorpo antiestreptolisina O (ASLO) é, também, um exame comumente solicitado na prática e fornece evidência de infecção prévia pelo estreptococo do grupo A. Esse exame não tem valor para o diagnóstico do quadro agudo da faringoamigdalite estreptocócica e também não tem correlação dos seus níveis com as manifestações clínicas da febre reumática. A elevação dos títulos de ASLO se inicia por volta do sétimo dia após a infecção estreptocócica e atinge o pico entre a quarta e sexta semana, mantendo-se elevada por meses, às vezes até por um ano após a infecção. Recomenda-se a realização de duas dosagens de ASLO com intervalo de 15 dias. Tem sido observado que aproximadamente 20% dos pacientes com febre reumática não cursam com elevação de anticorpo antiestreptolisina O.^{1,10}

É importante lembrar que o aumento isolado nos títulos de ASLO não faz diagnóstico de febre reumática,¹¹ logo, esse exame deve ser solicitado apenas na suspeita clínica de febre reumática visando a comprovação da elevação de títulos.¹⁰

Mensagem final dos autores

Os exames fator antinuclear (FAN), fator reumatoide (FR) e antiestreptolisina O (ASLO) nos ajudam apenas quando já temos suspeita de doença reumatológica e não são utilizados como patognomônicos para o diagnóstico.

Referências:

1. Mehta J. Laboratory testing in pediatric rheumatology. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:263-84.
 2. Jarvis JN. Commentary - ordering lab tests for suspected rheumatic disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:19.
 3. Hilário MO, Len CA, Roja SC, Terrier MT, Almeida G, Andrade LE. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43:637-42.
 4. Somers EC, Monrad SU, Warren JS, Solano M, Schnaas L, Hernandez-Avila M, et al. Antinuclear antibody prevalence in a general pediatric cohort from Mexico City: discordance between immunofluorescence and multiplex assays. *Clin Epidemiol.* 2016;9:1-8.
 5. Cruvinel WM, Andrade LE, Dellavance A, Ximenes AC, Bichara CD, Mangueira CL, et al. VI Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on HEp-2 cells. *Adv Rheumatol.* 2022;62:34.
 6. Arroyave CM, Giambrone MJ, Rich KC, Walaszek M. The frequency of antinuclear antibody (ANA) in children by use of mouse kidney (MK) and human epithelial cells (HEp-2) as substrates. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:741-4.
 7. Eichenfield AH, Athreya BH, Doughty RA, Cebul RD. Utility of rheumatoid factor in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 1986;78:480-4.
 8. Smith JA. Testing for rheumatological diagnoses in children. *Eur Paediatr Rev.* 2009;3:30-4.
 9. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3554-62.
 10. Barbosa PJ, Mülle RE, Andrade JP, Braga AL, Achutti AC, Ramos AI, et al. Diretrizes brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção de febre reumática. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:1-18.
 11. Romicka AM. Streptococcal infection and antistreptolysine O. *Przegl Lek.* 2009;66:76-7.
- Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.



Doença de Kawasaki: o que mudou?

A doença de Kawasaki é uma condição febril aguda que afeta predominantemente crianças de até cinco anos de idade. Sem tratamento adequado, cerca de 25% dos pacientes evoluem com dilatação ou aneurisma de artérias coronárias.^{1,2}

A doença de Kawasaki representa a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças em países desenvolvidos e corresponde a 5% das causas de síndrome coronariana aguda em adultos jovens.³ Sua incidência varia de acordo com a região geográfica, sendo até 30 vezes mais elevada em países do leste asiático. Apesar de sua relevância, a patogênese da doença permanece desconhecida.¹

No final de 2024, a *American Heart Association* (AHA) publicou uma atualização no diagnóstico e manejo da doença de Kawasaki, abordando os aspectos mais relevantes da doença, com ênfase nas publicações após as últimas recomendações do AHA em 2017.¹

Diagnóstico e reconhecimento de fatores de risco para desenvolvimento de aneurisma coronariano

Os critérios diagnósticos da doença de Kawasaki permanecem inalterados, assim como o algoritmo para identificação da doença de Kawasaki incompleta (Figura 1, página 7).² Entretanto, devemos considerar outras doenças febris da infância, incluindo a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) como possibilidades diagnósticas.¹

O diagnóstico precoce é essencial para reduzir o risco de desenvolvimento de alteração coronariana. Apesar de não ser conhecido o ponto de corte ótimo para início do tratamento da doença de Kawasaki, a preocupação de iniciar a terapia cada vez mais precocemente está alinhada com estudos que demonstram associação do desenvolvimento de aneurisma com o maior tempo para início do tratamento.¹ Assim, nos quadros típicos da doença, o paciente pode receber o tratamento antes dos cinco dias de febre. Nos quadros menos típicos, o tratamento precisa ser estabelecido o quanto antes, dentro de um período de até 10 dias.²

Fatores de risco para o desenvolvimento de alteração coronariana estão bem estabelecidos na população japonesa, entretanto, o seu reconhecimento na população ocidental continua um desafio. Estudos recentes ressaltam que idade inferior a seis meses e diâmetro das artérias coronárias com z score $\geq 2,5$ no ecocardiograma inicial são fa-

tores de risco independentes para o desenvolvimento de aneurisma coronariano na evolução da doença.^{4,5,6} A grande relevância de conhecer esses fatores de risco se deve à possibilidade de intensificar a terapia nesses pacientes, o que já está estabelecido em literatura.¹

Avaliação de comprometimento coronariano

O ecocardiograma continua sendo o exame de imagem de eleição para a identificação da alteração coronariana. A atualização da *American Heart Association* enfatiza a importância de manter a medida das artérias coronárias de acordo com a superfície corporal e, para tanto, as medidas de peso e altura devem ser acuradas para que não haja super ou subestimação do z-score.¹ A classificação do tamanho de aneurisma deve seguir as recomendações de 2017:

- dilatação: z-score >2 e $<2,5$;
- aneurisma pequeno: $\geq 2,5$ e <5 ;
- aneurisma médio: ≥ 5 e <10 ;
- aneurisma gigante: ≥ 10 .²

Tratamento

O manejo terapêutico da doença de Kawasaki se baseia no tratamento anti-inflamatório para evitar o desenvolvimento de aneurisma coronariano e antitrombótico para evitar a formação de trombos.

A imunoglobulina endovenosa (IGEV) na dose de 2g/kg permanece como terapia anti-inflamatória padrão (Figura 1, página 7). A necessidade de associar o ácido acetilsalicílico (AAS) em doses moderadas (30-50 mg/kg/dia) na fase aguda da doença permanece em discussão, já que não há evidências de que o seu uso reduza o risco de formação de aneurisma. Pacientes de alto risco para desenvolvimento de aneurisma coronariano devem associar outra medicação à IGEV, como glicocorticoide (associação mais utilizada) e inibidores do fator de necrose tumoral (TNF): etanercepte ou infliximabe.¹

O tratamento antitrombótico deve ser iniciado após a resolução da febre e consiste no uso do AAS (3-5mg/kg), devendo-se associar o clopidogrel (terapia antiplaquetária dupla) nos casos de aneurisma moderado, e o clopidogrel e o anticoagulante, nos casos de aneurisma gigante.² A atualização sugere o uso dos anticoagulantes diretos orais (DOACs) como terapia anticoagulante alternativa devido a sua eficácia e facilidade no manejo.¹

Gleice Clemente de Souza Russo

Médica do setor de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria - Escola Paulista de Medicina - USP. Presidente do Departamento Científico de Reumatologia da SPSP (gestão 2022-2025).

Izabel Buscatti

Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da USP.

Referências

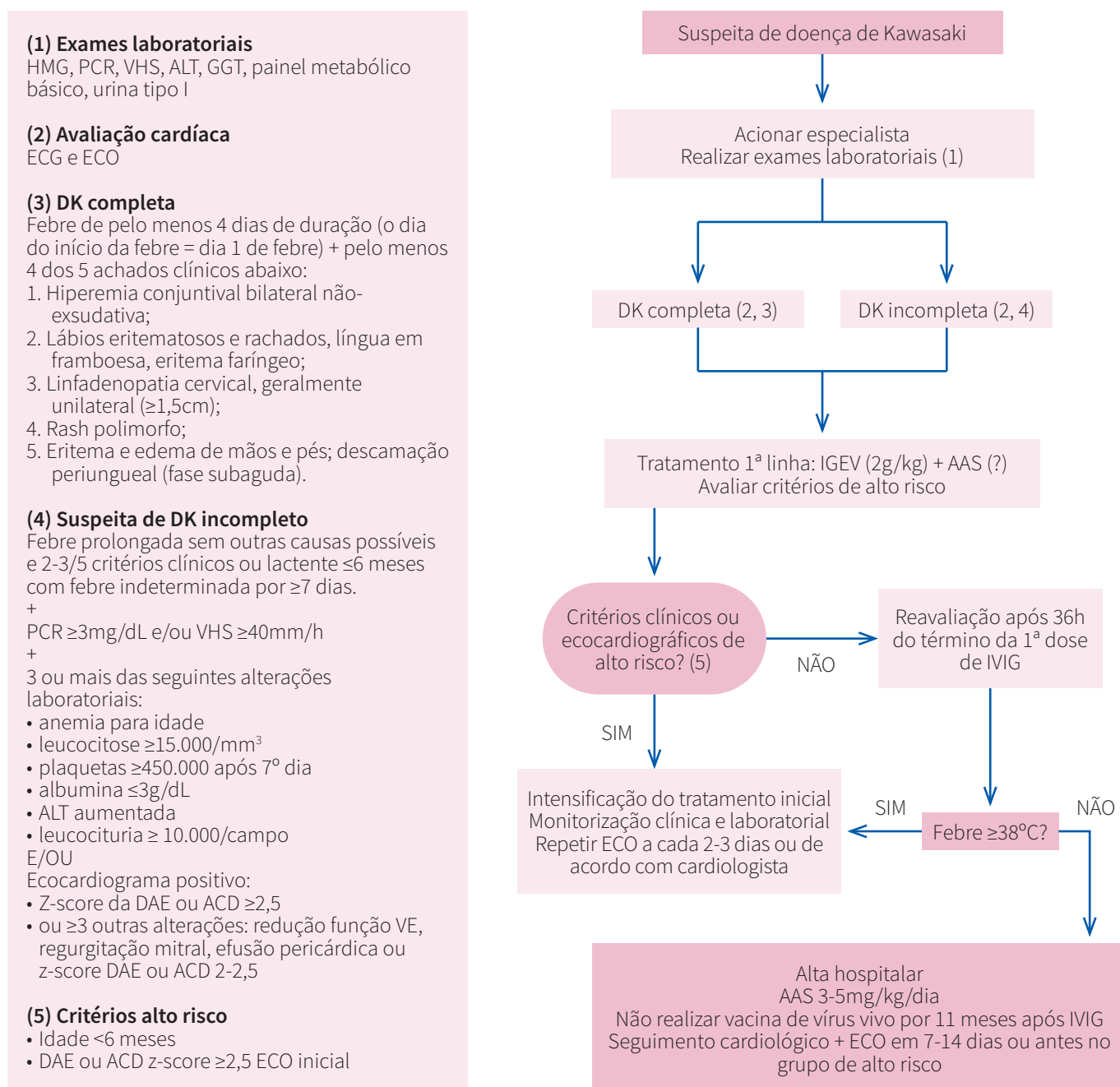
1. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, Dominguez SR, Harahsheh AS, Mitani Y, et al. Update on diagnosis and management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150:e00.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927-e99.
3. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB Jr, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*. 2012;125:2447-53.
4. Son MB, Gauvreau K, Tremoulet AH, Lo M, Baker AL, Ferranti S, et al. Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a North American population. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011319.
5. Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, Sun X, Jain S, Burns JC, et al. High risk of coronary artery aneurysms in infants younger than 6 months of age with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2017;185:112-6.e1.
6. Moreno E, Garcia SD, Bainto E, Salgado AP, Parish A, Rosellini BD, et al. The REKAMLATINA-2 Study Group Investigators. Presentation and outcomes of Kawasaki disease in Latin American infants younger than 6 months of age: a multinational multicenter study of the REKAMLATINA network. *Front Pediatr*. 2020;8:384.

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

Mensagem final das autoras

A doença de Kawasaki é uma condição que pode levar à morbidade significativa. Reconhecer os pacientes com doença de Kawasaki incompleta, assim como os pacientes de alto risco para desenvolvimento de aneurisma coronariano é essencial para a efetividade da terapia e a redução da formação dos aneurismas. Novas medicações têm sido estabelecidas para melhorar o manejo e o prognóstico da doença de Kawasaki.

Figura 1 — Diagnóstico e manejo da doença de Kawasaki



Novas recomendações para nefrite lúpica

O lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESp) é uma doença crônica, inflamatória, autoimune, de curso imprevisível e que pode atingir qualquer órgão ou sistema e iniciar-se antes dos 18 anos de idade. Corresponde a 10-20% do total dos casos de lúpus e geralmente é mais grave que no adulto pela maior frequência de nefrite, hemorragia alveolar difusa, envolvimento neuropsiquiátrico e hematológico.¹⁻⁴

A nefrite lúpica (NL) é uma glomerulonefrite mediada por imunocomplexos que ocorre em até 80% dos pacientes com LESp, com taxa de progressão para doença renal terminal de 18% a 50%.^{2,4,5} É definida pela presença de proteinúria persistente (>500 mg em 24 horas ou proteína urinária/razão de creatinina (UPCR) >0,5) e/ou sedimento urinário ativo (hematúria dismórfica ou presença de hemoglobina, glóbulos vermelhos, cilindros granulares, tubulares ou mistos) na ausência de infecção ou outra explicação, ou por biópsia renal demonstrando glomerulonefrite imunomediada. O reconhecimento da NL e o início precoce do tratamento adequado preserva a função renal, reduzindo a morbimortalidade.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da NL é complexa e multifatorial e resulta de desregulação das imunidades inata e adaptativa, com impacto nas vias IFN-I e NF-κB e na ativação e diferenciação de células T e B, decorrente da interação de fatores genéticos e exposição a fatores ambientais (radiação UV, anormalidades hormonais, medicamentos, infecções virais e poluentes atmosféricos). A perda de tolerância imunológica aos autoantígenos, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas (IL-4, TGF-β, TNF e IFN-γ), causam a lesão de podócitos, hiperplasia mesangial, endocapilar e epitelial, deposição de matrix extracelular e eventualmente, injúria renal.⁴

Clinicamente, a NL manifesta-se por disfunção renal, hipertensão, hematúria macroscópica ou microscópica e/ou proteinúria. Correlações entre a apresentação clínica e os achados histológicos podem ser feitas e, na indisponibilidade de biópsia, ajudam a guiar o diagnóstico da NL.

Contudo, a biópsia renal mantém-se como padrão ouro para avaliação do envolvimento renal, uma vez que a identificação das lesões permite determinar a gravidade e orientar o tratamento.⁶ Além disso, a apresentação das várias classes de NL podem se sobrepor ou mesmo, na ausên-

cia de sinais clínicos, pode haver atividade histopatológica ou tratar-se de NL grave “silenciosa”.^{2,7,8}

Há controvérsias no que tange a indicação inicial da biópsia renal, mas as diretrizes concordam no uso da presença de proteinúria >500 mg/d e/ou diminuição da função renal, como indicações.⁹⁻¹¹

A rebiópsia vem adquirindo um papel importante para avaliar mudança de classe histológica ou ajustar a imunossupressão. Assim, passa a ter importância na presença de proteinúria persistente, piora progressiva da função renal e na pós indução ou para avaliar o momento de suspensão da imunossupressão.⁶

Há recomendações para o diagnóstico e tratamento da NL em crianças e adolescentes de 2012 e 2017, CARRA e SHARE, respectivamente, mas as estratégias diagnósticas e terapêuticas ainda estão baseadas em estudos e diretrizes para adultos que são aplicados para a faixa etária pediátrica, como o 2019 EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) e o 2024 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).^{5,8-12}

Com maior conhecimento da patogênese do lúpus eritematoso sistêmico pediátrico, assim como melhor definição dos padrões histopatológicos e novos biomarcadores como preditores, além de novas medicações mais seguras e efetivas, o manejo da nefrite lúpica tornou-se potencialmente melhor.

Todos os pacientes com diagnóstico de LES, mesmo que assintomáticos, devem ser submetidos à dosagem de creatinina e urinálise para avaliar envolvimento renal (a cada um a três meses na terapia de indução e até três a seis meses na terapia de manutenção ou em pacientes assintomáticos).⁵ A proteinúria de 24 horas é a medida mais precisa para decisões na prática clínica. Anticorpos anti-DNA dupla hélice (anti-dsDNA) e anti-C1q são úteis para o diagnóstico e monitoramento da atividade da NL, especialmente em classes proliferativas. Por outro lado, é importante reforçar que não é necessário tratar pacientes assintomáticos com anti-dsDNA positivo ou consumo de complemento. Os anticorpos anti-nucleossomo estão fortemente correlacionados com os anticorpos anti-dsDNA e aparecem mais precocemente na NL ativa. Anticorpos anti-P-ribossomal parecem estar relacionados à classe V,

Maria Carolina dos Santos

Responsável pelo Serviço de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo. Coordenadora da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Paulista de Reumatologia. Professora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e do Centro Universitário São Camilo.

Verena Andrade Balbi

Doutora pela Faculdade de Medicina da USP. Médica Assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do HC-FMUSP.

conferindo melhor prognóstico, principalmente na ausência de anti-dsDNA. Já os anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), especialmente o p-ANCA associado à anti-mieloperoxidase (MPO), podem ser detectados na NL, particularmente na classe IV com maior nível de creatinina e pior prognóstico.⁵

Biomarcadores

Biomarcadores não-invasivos (séricos e urinários) promissores para otimizar o diagnóstico e manejo da NL vem sendo descritos. Eles podem auxiliar a avaliação de atividade da doença e informar as respostas ao tratamento e orientar terapias, porém a maioria deles ainda necessita de validação. Os biomarcadores urinários podem refletir melhor a resposta renal compartimentada na NL, ao contrário dos séricos, menos específicos. Na Tabela 1 estão listados os principais biomarcadores disponíveis.¹³

O tratamento da nefrite lúpica pediátrica tem como objetivo o controle de atividade de doença, prevenção de danos crônicos e melhora da qualidade de vida, mas também a minimização de efeitos colaterais. Atualmente, considera-se o conceito de baixa atividade de doença lúpica (LLDAS) como um preditor de baixas taxas de recidiva renal e de dano crônico na nefrite lúpica e vem sendo considerado o alvo de tratamento preferido para as crianças e adolescentes com nefrite lúpica.

LLDAS é definida como SLEDAI-2k (índice de atividade do LES) <1, ausência de atividade em sistemas nobres e anemia hemolítica e atividade gastrointestinal, sem nova ativi-

dade clínica ou laboratorial de doença, escala de avaliação global pelo médico <4 e dose de prednisona <7,5mg/d.

Tratamento

O tratamento da nefrite lúpica inclui aspectos gerais e a imunossupressão específica.

→ Tratamento geral:

Considerar aspectos psicossociais, de crescimento, fertilidade, risco para infecções e, consequentemente, vacinação (manter vacinação em dia, sendo contraindicadas as vacinas com vírus vivo atenuados). Outro fator importante relaciona-se à adesão, pois a má adesão é um fator associado às recidivas e pior prognóstico.^{1,3}

O uso de fotoproteção, dieta balanceada hipossódica, reforço da necessidade de uma rotina de atividade física e controle de fatores de riscos cardiovasculares (dislipidemia, obesidade e diabetes) devem ser avaliados e incentivados.^{1,3}

Outros fatores também associados a pior prognóstico são a proteinúria elevada e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Assim, o controle da HAS e uso de medicações, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores de receptor de angiotensina, pelo efeito anti-proteinúrico, de proteção renal, estão indicados.³

→ Imunossupressão:

Com a imunossupressão, objetiva-se uma resposta renal completa que consiste em proteinúria <0,5g/d ou a relação

Tabela 1 — Principais biomarcadores disponíveis para otimizar o diagnóstico e manejo da NL

Biomarcador	Fluido biológico	Função
u-Gal-3BP	Urina	Biomarcador histológico de atividade de doença
MCP-1	Urina	Gravidade clínica
TWEAK	Urina	Diagnóstico
CAM	Urina	Gravidade clínica
miR146a miR135b	Urina	Biomarcador histológico de atividade de doença; resposta terapêutica
Axl	Soro	Diagnóstico; gravidade clínica; danos a órgãos
HE4	Soro	Diagnóstico
IGFBP-2	Soro	Diagnóstico; gravidade clínica; danos a órgãos
miR	Soro	Diagnóstico
IL-17 e IL-18	Soro	Gravidade clínica; atividade histológica
sTNFRII	Soro	Gravidade clínica; atividade histológica; danos a órgãos
Adipocinas	Soro	Gravidade clínica; danos ateroscleróticos em órgãos e resistência à insulina
BAFF e APRIL	Soro	Gravidade clínica e atividade histológica; resposta terapêutica
Syndecan-1	Soro	Gravidade clínica e atividade histológica (tubulointersticial)

Legenda: u-Gal-3BP: proteína de ligação à galectina 3 urinária; MCP-1: proteína quimioatraente de monócitos 1; TWEAK: indutor fraco de apoptose semelhante ao TNF; CAM: molécula de adesão celular; MiR: microRNA; Axl: receptor de tirosina quinase; HE4: proteína 4 do epidídimo humano; IGFBP2: proteína 2 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina; IL-17: interleucina 17; IL18: interleucina 18; sTNFRII: receptor solúvel do fator de necrose tumoral II; BAFF: fator de ativação de células B; APRIL: um ligante indutor de proliferação

Fonte: adaptado de Roveta et al, 2024.¹³

proteinúria/creatinúria <0,5, com função renal normal, aos 12 meses de tratamento ou a resposta renal parcial definida por uma redução >50% na proteinúria com normalização ou estabilização da taxa de filtração renal em seis meses (ou de 12 meses nos casos que apresentam níveis nefróticos de proteinúria no início).

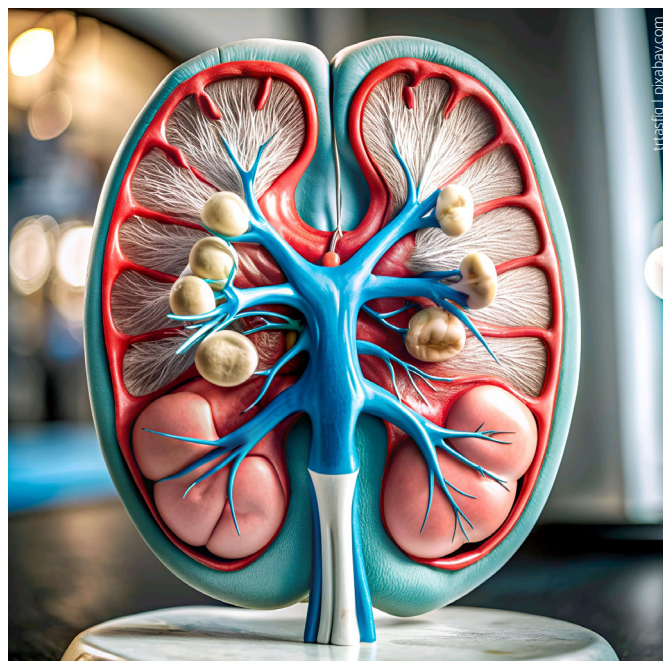
O tratamento inicial consiste no uso da corticoterapia com doses na dependência da classe histológica e da hidroxicloroquina (HCQ), para todas as classes, com dose não superior a 5mg/kg/d (com acompanhamento oftalmológico), minimizando os riscos de recidivas, doença renal terminal e óbito.^{3,4}

Classes histológicas I e II: dose baixa de corticoide oral (0,25-0,5mg/kg/d, no máximo 30 mg/d, com redução durante 3-6 meses. Na falência da redução do corticoide ou persistência da proteinúria após três meses, sugere-se a associação de micofenolato mofetil (MMF) ou azatioprina (AZA).⁸ A presença de proteinúria nefrótica nesses casos indica podocitopatia, com boa resposta à monoterapia com corticoide e, nos casos de recidivas, pode-se associar imunossupressores, como MMF, AZA, inibidores de calcineurina (ICN) ou rituximabe (RTX).¹⁰

Classes histológicas proliferativas (III e IV): altas doses de corticoide, com preferência ao uso de pulsoterapia com metilprednisolona, o que permite o início com doses mais baixas de corticoide via oral assim como a redução mais rápida, minimizando efeitos colaterais. Associada à corticoterapia, inicia-se MMF (1200-1800mg/m² - máxima dose 2-3g/d) ou pulsoterapia com ciclofosfamida intravenosa (tanto no esquema de altas doses com seis pulsos mensais (500-750mg/m²) ou no esquema de baixas doses (seis pulsos a cada 15 dias na dose de 500mg/m²) ou, ainda, belimumabe 10mg/kg a cada 28 dias associado a MMF, exceto na presença de lúpus neuropsiquiátrico agudo ou envolvimento renal agudo grave.⁸

Classe histológica membranosa pura (classe V): corticoide em baixa dose (0,5mg/kg/d) associado a MMF.⁸ O tratamento de manutenção pode ser feito com MMF ou AZA e, atingida a resposta renal e sem manifestações extra-renais, inicia-se a redução das medicações, sendo a corticoterapia a primeira a ser reduzida até a suspensão, mas no momento certo, pois a descontinuação precoce está relacionada a maior taxa de recidiva. A duração da imunossupressão deve ser, no mínimo, de três anos.^{4,13} Nos casos de refratariedade, há indicação do rituximabe, agente com alvo em células B, associado a outro imunossupressor.

As estratégias terapêuticas convencionais são efetivas em boa parte dos casos, mas em 30-40% dos casos há recidivas, o que estimulou uma busca por novos alvos terapêuticos ou associação de múltiplos alvos. Os estudos estão em fase II ou III, envolvendo: anti células B (belimumabe, atacicepte, telacicepte e ofatumumabe), anti-interferon (sifalimumabe e anifrolumabe), inibidores da janus kinase (JAK), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, voclosporina), inibidores das IL12, IL23 e IL17 (ustekinumabe e secuquinumabe), inibidores do complexo *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e anti- CD38 (daratumumabe).^{4,13}



Mensagem final das autoras

A nefrite lúpica é uma manifestação frequente no lúpus pediátrico e deve ser detectada e tratada precocemente.

Com maior conhecimento da patogênese do lúpus eritematoso sistêmico, assim como melhor definição dos padrões histopatológicos e novos biomarcadores como preditores, além de novas medicações mais seguras e efetivas, o manejo da nefrite lúpica tornou-se potencialmente melhor.

Referências:

1. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Updates in the care and management of children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36:315-21.
2. Klein-Gitelman MS, Beresford MW. Systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, and undifferentiated connective tissue disease. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fulthrie RC, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.295- 329.
3. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs*. 2021;23:331-47.
4. Pennesi M, Benvenuto S. Lupus nephritis in children: novel perspectives. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59:1841.
5. Reis-Neto ET, Seguro LP, Sato EI, Borba EF, Klumb EM, Costalat LT, et al. II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. *Adv Rheumatol*. 2024;64:48.
6. Obrisca B, Vornicu A, Procop A, Herlea V, Terinte-Balcan G, Gherghiceanu M, Ismail G, et al. A histology-guided approach to the management of patients with lupus nephritis: are we there yet? *Biomedicines*. 2022;10:1409.
7. Vilet JM, Liu ZH, Chan TM. Choosing the right treatment in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:1399-402.
8. Groot N, Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1965-73.
9. American College of Rheumatology. New ACR guideline summary provides guidance to screen, treat, and manage lupus nephritis. *ACR*; 2024.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*; 2024.
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:713-23.
12. Sadun RE, Cooper JC, Belot A, Avcin T, Aggarwal A, Ainsworth J, et al. Development of CARRA/PreS- endorsed consensus Core and Expanded Datasets in childhood-onset systemic lupus erythematosus for international registry-based research. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:ard-2024-226528.
13. Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, Tunesi F, Zanetti V, Merlotti G, et al. Lupus Nephritis from Pathogenesis to New Therapies: An Update. *Int J Mol Sci*. 2024;25:8981.

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.



Os primeiros mil dias são fundamentais para que a criança possa atingir o seu potencial máximo de crescimento e desenvolvimento na vida adulta

Fevereiro Safira – Primeiros mil dias pelo futuro das crianças.
Uma campanha da Sociedade de Pediatria de São Paulo





Sociedade de Pediatria de São Paulo

MARÇO LILÁS

MARÇO LILÁS ATENÇÃO AO CUIDADO DO BEBÊ PREMATURO

Campanha da Sociedade de Pediatria de São Paulo para destacar a importância do seguimento diferenciado para os bebês prematuros

