



LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO PEDIÁTRICO: MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS E ORTOPÉDICAS E AS ABORDAGENS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

PEDIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CUTANEOUS AND ORTHOPEDIC MANIFESTATIONS AND APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Autores

Ana Paula Rodrigues Pereira
 Ana Luiza de Queiroz Luciano
 Ana Laura Canesi Santos
 Rhaíssa Tomain Silva Mansur
 Elen Salge Garcia

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistêmico Pediátrico é uma doença multissistêmica autoimune que, apesar de não ser muito prevalente, demanda de estudos aprofundados uma vez que sua etiopatogenia, manifestações, diagnóstico e tratamento são desafiadores para a comunidade médica. O objetivo deste trabalho consiste em buscar na literatura evidências acerca da apresentação do LES na população infanto-juvenil em destaque para as manifestações cutâneas e ortopédicas, e as abordagens para diagnóstico e tratamento. Dentre os principais achados do presente estudo acerca do LES, sobretudo no cenário infanto-juvenil (LESp) sua manifestação se dá inicialmente de forma inespecífica, sendo o acometimento microarticular musculoesquelético o mais prevalente. Ademais, as manifestações mucocutâneas se apresentam de forma individualizada, necessitando de um tratamento farmacológico específico para cada perfil da doença, além do uso indispensável do protetor solar com fator de proteção (FPS) superior a 30. Sua epidemiologia confere ao sexo feminino destaque nas faixas etárias pediátricas, de mulheres para homens variando de 2,3:1 a 9:1. É de grande importância estabelecer as diferenças no que se refere às terapêuticas instituídas no LESp, bem como no LES no adulto, uma vez que a doença percorre por todas as vertentes psicossociais dos indivíduos, influenciando no desenvolvimento psíquico e físico dos mesmos. Em suma, entende-se a existência, então, das diversas formas de manifestações do lúpus eritematoso sistêmico (especialmente dermatológicas e ortopédicas), que acarretam a imprescindibilidade da aptidão médica em relação aos conhecimentos acerca dos sinais e sintomas como forma de garantir o tratamento paliativo adequado.

Palavras-Chave: Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso sistêmico, dermatologia, ortopedia

Filiação

Curso de Medicina, Universidade de Uberaba, Uberaba, Minas Gerais, Brasil

Abstract

Pediatric Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune multisystem disease which, despite not being very prevalent, requires in-depth studies since its etiopathogenesis, manifestations, diagnosis and treatment are challenging for the medical community. The aim of this study is to search the literature for evidence on the presentation of SLE in children and adolescents, with special emphasis on cutaneous and orthopedic manifestations, and approaches to diagnosis and treatment. Among the main findings of this study on SLE, especially in children and adolescents (LESp), its manifestation is initially non-specific, with musculoskeletal microarticular involvement being the most prevalent. In addition, mucocutaneous manifestations are individualized and require specific pharmacological treatment for each disease profile, as well as the essential use of sunscreen with a protection factor of more than 30. The epidemiology of SLE makes the female gender more prominent in the pediatric age groups, with the ratio of women to men varying from 2.3:1 to 9:1. It is of great importance to establish the differences in terms of the therapies instituted in SLEp, as well as in adult SLE, since the disease goes through all the psychosocial aspects of individuals, influencing their psychological and physical development. In short, we understand the existence of the various forms of manifestations of systemic lupus erythematosus (especially dermatological and orthopedic), which make it essential for doctors to have knowledge of the signs and symptoms in order to guarantee appropriate palliative treatment.

Keywords: Cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, dermatology, orthopedics

Autor Correspondente

Ana Paula Rodrigues Pereira
 E-mail: anapaula.pereira2001@gmail.com

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) se caracteriza por ser uma doença inflamatória crônica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, marcada pela produção de múltiplos auto anticorpos (Larrauri et al., 2016).

É capaz de acometer diversos órgãos e sistemas do corpo, evoluindo, de fato, com manifestações clínicas polimórficas, especialmente cutâneas e ortopédicas que podem ser fonte de incapacidade física e profundo sofrimento psicológico, bem como uma ameaça à vida do indivíduo. O seu desenvolvimento está mais ligado à predisposição genética e de fatores ambientais, com períodos de exacerbação e remissão (Stichweh & Pascual, 2005; Errante et al., 2016).

Quando a LES passa a acometer crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, passa a se chamar lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESp), podendo ser diagnosticada em qualquer idade, inclusive em lactentes. Entretanto, o cuidado com crianças e adolescentes com LESp é diferente do cuidado com adultos, já que se tem grande impacto da doença e da sua terapia no crescimento e desenvolvimento físico e psicológico desses indivíduos (Stichweh & Pascual, 2005, Galeano et al., 2020).

Desta forma, o objetivo deste trabalho visa buscar na literatura evidências acerca da apresentação do LES na população infanto-juvenil em destaque para as manifestações cutâneas e ortopédicas, e as abordagens para o diagnóstico e tratamento.

MÉTODOS

O presente estudo caracterizou-se como revisão bibliográfica, que segundo Gil (1999), tal natureza de estudo se desenvolve “a partir de material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos”. Neste estudo, utilizou-se do acervo das bibliotecas digitais, por meio de pesquisas em livros, revistas e artigos científicos e também foram acessadas bases de dados disponíveis na internet em busca de artigos eletrônicos sobre o tema do trabalho.

O levantamento do estudo ocorreu entre outubro de 2022 a janeiro de 2023. E a seleção dos textos procedeu com as buscas na plataforma PubMed, utilizando os filtros nela disponível para textos publicados entre 2000 e 2022. Para seleção das publicações, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos, publicados no idioma Inglês, entre os anos de 2000 a 2022, disponíveis online e gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os artigos sem resumo na base de dados ou incompletos, editoriais, cartas ao editor e estudos reflexivos.

Tal natureza de estudo permite a busca de identificação de possíveis fatores que determinam ou que contribuem para a ocorrência dos fenômenos. Por meio da literatura disponível, foi possível obter noções sobre as variações anatômicas das artérias faciais e as evidências que podem nortear boas práticas na estética facial (Silva; Menezes, 2001).

EPIDEMIOLOGIA DO LES, DESTAQUE PARA AS LESÕES CUTÂNEAS E ORTOPÉDICAS

De acordo com Stichweh & Pascual (2005), há predominância do sexo feminino em relação ao masculino em todas as faixas etárias pediátricas, com uma proporção de mulheres para homens variando de 2,3:1 a 9:1. A incidência da doença varia de acordo com diferentes grupos étnicos. Em mulheres caucasianas, por exemplo, a incidência da doença com início antes dos 19 anos é entre 6 e 18,9 casos por 100.000. Em mulheres afro-americanas é de 20-30 por 100.000. Em mulheres porto-riquenhas é de 16-36,7 por 100.000 (Ferreira et al., 2018).

ETIOPATOGÊNESE DO LES, DESTAQUE PARA AS LESÕES CUTÂNEAS E ORTOPÉDICAS

O LES é caracterizada pela produção de anticorpos IgG contra o DNA ou DNA enovelado com fragmentos de Stonehenge, acarretando um processo pró inflamatório (Sandri et al 2019).

Embora a patogênese do LES permaneça mal compreendida, a suscetibilidade envolve uma combinação de fatores ambientais, hormonais e genéticos. Um dos fatores ambientais envolvidos no lúpus é a luz ultravioleta, que desencadeia uma erupção cutânea fotossensível que pode ser seguida por um surto generalizado da doença (Borba et al 2008).

O componente genético da doença está fortemente estabelecido através de dados epidemiológicos, forte agregação familiar de LES e a taxa de concordância conhecida da doença em gêmeos. Desta forma, irmãos de pacientes com LES apresentam maior risco de desenvolver a doença (Li et al., 2020).

Foram descritas doenças monogênicas que predis põem ao aparecimento do LES, as quais enquadram os defeitos nos genes que regulam a expressão do interferon alfa ou no nível do complemento, que apresentam comportamentos clínicos particulares. Esses defeitos têm uma apresentação e gravidade diferentes causadas pela produção de autoanticorpos, ativação do complemento e deposição de imunocomplexos (Li et al., 2020).

Considerando um indivíduo saudável, as células apoptóticas formam corpos apoptóticos que são captados e digeridos por células fagocitárias, podendo ocorrer de alguns desses corpos caírem na circulação, mas sem ocorrência de eventos patológicos. Já em portadores do LES, a queda de corpos apoptóticos na circulação passa a ser reconhecido por IgM auto reativo ancorado aos linfócitos B, proporcionando a internalização dos corpos apoptóticos pelas células B (Li et al., 2020). Assim, os linfócitos B processam o antígeno, o associa com o MHC classe II e o externaliza para ser reconhecido pelo TCR, o qual secreta citocinas que irão ativar linfócitos B em plasmócitos a fim de secretar anticorpos IgG que, por sua vez, reconhecerão os corpos apoptóticos, pelo fato de terem fragmentos de DNA . O IgG, portanto, começa a ser produzido e se ligar nos corpos que caíram na circulação, vão se ligando até formar um imunocomplexo, o qual ativará o sistema complemento, fazendo com que o C1 se liguem na porção FC do anticorpo e ative C2 e C4 formando a enzima C3 convertase, a qual irá ativar C3 em C3B e C3A, estimulando neutrófilos para secretar citocinas pro inflamatórias no tecido em que houver o acúmulo dos imunocomplexos, ocasionando uma reação inflamatória apta a lesionar o tecido (Berdn et al 1999).

A variedade de fenótipos encontrados na clínica da doença em questão poderia ser explicada pelas várias origens genéticas, considerando a existência de diversas formas de mecanismos e mutações, podendo ser citada a mutação envolvendo as deficiências de complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C4) que está mais atrelado ao mecanismo de infecção crônica e à depuração prejudicada de corpos apoptóticos e imunocomplexos, além do vínculo da deficiência de PKCδ à proliferação exagerada de linfócitos B. A deficiência homozigótica de qualquer um dos componentes iniciais da via clássica (C1q, C1r, C1s, C4 e C2) foi associada a uma predisposição aumentada para o desenvolvimento de LES (Stichweh & Pascual, 2005)

Outro defeito genético que pode causar LES é a deficiência de prolidase, sendo seu padrão autossômico recessivo e caracteriza-se por imunoglobulinas elevadas, principalmente IgE. A prolidase é uma dipeptidase envolvida nos estágios finais da degradação de proteínas endógenas e dietéticas, além de ser importante para a maturação e ativação do receptor IFN tipo 1. Na patogênese, postulam-se alterações no metabolismo do tecido conjuntivo, gerando angiopatia ou alterações no C1q (Galindo et al 2010).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, EM ESPECIAL AS CUTÂNEAS E ORTOPÉDICAS

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) caracteriza-se por doença inflamatória crônica multissistêmica de natureza autoimune. Suas manifestações são polimórficas com períodos de exacerbação e remissão (Borba et al 2008).

Inicialmente o LESp manifesta-se de forma inespecífica com sintomas como febre, astenia, anorexia e perda de peso. De acordo com Stichwed & Pascual (2005), de 40 a 90% das crianças diagnosticadas com LESp apresentam sintomas constitucionais como estes, no início da doença. Entretanto, a doença pode incluir acometimento hematológico, mucocutâneo, musculoesquelética, renal, cardiovascular, entre outros.

Comumente há o envolvimento mucocutâneo em pacientes com LESp, incluindo eritema malar fixo e plano ou em relevo, e úlceras orais/nasais usualmente indolores sendo as mais frequentes (Magalhães et al. 2003).

Em relação ao envolvimento musculoesquelético há predomínio de artralgia e artrite, sendo as pequenas articulações as mais afetadas. A artrite normalmente é não-erosiva, envolve duas ou mais articulações periféricas, e é caracterizada por dor e edema ou derrame articular (Britez et al. 2022; Vianna et al 2010).

O espectro da doença cardíaca no LESp é semelhante ao dos adultos com LES de modo a englobar quatro tipos principais de manifestações: pericardite, miocardite, doença valvar e doença arterial coronariana por arterite coronariana ou aterosclerose. O envolvimento cardíaco em pacientes com LESp está sendo reconhecido como uma das principais causas de morbidade e mortalidade nessa população (Stichwed & Pascual, 2005).

De acordo com Britez et al. (2022), o envolvimento renal está presente em 51,9% dos pacientes com LESp. A nefrite lúpica proliferativa difusa é a forma mais comum de nefrite em pacientes com LESp e está associada ao desenvolvimento da doença renal para estágio final ou morte.

DIAGNÓSTICO

Apesar da inconstância que se apresenta a sintomatologia lúpica, caracterizada no estudo de Vargas & Romano (2009), por períodos de remissão e de exacerbação, o diagnóstico do LES engloba diferentes análises, dentre elas, as manifestações clínicas e os achados laboratoriais que corroboram para o fechamento da investigação.

Em pesquisa desenvolvida pelo American College of Rheumatology (1982), foram estabelecidos onze critérios pelos quais visam diagnosticar, bem como uniformizar os estudos científicos sobre a doença lúpica. A presença de quatro ou mais critérios, já diagnostica a enfermidade. Entretanto, embora raro, pode haver indivíduos que não apresentam os quatro critérios de classificação.

Tais critérios evidenciam parte da sintomatologia mais comumente observada nos pacientes com LES. Dentre eles; o eritema malar, a lesão discóide, a fotossensibilidade, as úlceras orais/nasais, a artrite, a serosite, o comprometimento renal, as alterações neurológicas, hematológicas e imunológicas, bem como os anticorpos antinucleares.

Com base nos exames laboratoriais, é de suma importância efetuar uma análise regular a respeito das possíveis alterações acerca da doença lúpica, de forma que a presença das mesmas pode inferir qual víscera está comprometida, como também, checar a tolerância medicamentosa do indivíduo através das amostras sanguíneas e urinárias.

De acordo com o artigo de Stichwed & Pascual (2005), ambulatorialmente cada visita clínica pediátrica do Lúpus

Eritematoso Sistêmico é realizada mediante uma avaliação criteriosa da contagem sanguínea, marcadores de resposta inflamatória (VHS e PCR), função renal e hepática (creatinina, albumina, eletrólitos e transaminases respectivamente), urina 24 horas, enzimas musculares (aldolase e CPK), complementos (CH50, C3 e C4), anticorpo anti-dsDNA e da pressão arterial (Massias et al., 2020).

Semestralmente, esse acompanhamento é retomado através do teste de urina de 24 horas (deuração de proteína/creatina), anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, fosfatidil serina, apolipoproteínas, glicoproteínas, tempo de protombina e tromboplastina (PT e PTT respectivamente), perfil lipídico e exame óptico (Stichwed & Pascual, 2005).

Em seguida, a cada 12 meses, essa avaliação segue-se por radiografia e tomografia computadorizada de tórax eletrocardiograma, PFTs com coeficiente de difusão, varredura DEXA, PT e PTT, perfil lipídico e exame óptico (Stichwed & Pascual, 2005).

No estudo de Vargas & Romano (2009), dentre os principais exames laboratoriais de rotina, estão a Velocidade de sedimentação (VS) e a Proteína C reativa (PCR), ambos marcadores de doença sistêmica ativa que cursam com elevação nos índices conferidos ao processo inflamatório do Lúpus. Apesar de que a doença pode cursar com a PCR normal e a VS elevada.

Já na contagem sanguínea, pode-se esperar uma anemia, bem como uma pancitopenia. A eletroforese de proteína sugere um aumento da gamaglobulina (mediado pelo processo inflamatório) e um decréscimo da albumina (correspondente ao acometimento renal). Demais alterações podem ser encontradas nas análises químicas complementares, como o aumento do AZOTO na uréia do soro sanguíneo e da creatinina, como também alterações na concentração de eletrólitos (Stichwed & Pascual, 2005; Massias et al., 2020).

Na pesquisa de Vargas & Romano (2009), as análises urinárias são um importante parâmetro para determinar o grau de acometimento renal e devem ser realizadas rotineiramente mesmo após a remissão da doença. A presença de glóbulos vermelhos e de proteínas configuram-se como sinais de inflamação renal e possíveis de observação nas amostras urinárias. Por vezes, faz-se necessário nas crianças a coleta de urina de 24 horas para elucidar de forma minuciosa o funcionamento renal.

Com bases nas investigações imunológicas, o teste do Fator Antinúcleo (FAN) se configura como o método de eleição para o rastreio de auto-anticorpos em doenças como o lúpus eritematoso (LE), artrite reumatóide (AR), esclerodermia (ES), dermatomiosite (DM), síndrome de Sjogren (SS) e na síndrome mista e de sobreposição. Sendo sua participação indispensável nas suspeitas clínicas dessas collagenoses, uma vez que o diagnóstico e o tratamento precoce oferecem maiores chances de sobrevida, bem como menores agravamentos do quadro (Vargas; Romano, 2009).

Sua positividade não necessariamente presume uma collagenose, de modo que um simples traço familiar que predispõe uma doença auto-imune também pode culminar, através de estímulos variados, sua alteração. Assim sendo, devido a sua alta sensibilidade na triagem diagnóstica, é improvável a presença da doença em testes soronegativos (Stichwed & Pascual, 2005; Vargas; Romano, 2009).

Na especificidade do LES, encontra-se quatro marcadores da doença; os anticorpos antinucleossomos, anti DNA-nativo, anti-Sm e anti-RO. O marcador anti DNA-nativo é quase que exclusivamente pertencente a pacientes com LES, frequentemente associado a doença lúpica renal e ao lúpus induzido por drogas. Os testes mais utilizados para sua detecção são a Imunofluorescência Indireta (IFI) e o Ensaio

Imunossorvente Enzimático (ELISA) (Stichwed & Pascual, 2005; Vargas; Romano, 2009).

Já os anticorpos antinucleossomos quando isoladamente positivados, associam-se ao lúpus induzido por drogas, todavia quando se positivam conjuntamente ao anticorpo anti DNA-nativo, configura-se um marcador de doença lúpica sistêmica. Hodiernamente, o ELISA se encarrega de pesquisar-lo (Stichwed & Pascual, 2005; Vargas; Romano, 2009).

O autoanticorpo específico anti-Sm, importante marcador de doença lúpica, está possivelmente associado ao fenômeno ou doença de Raynaud, bem como, a demais eventos auto-ímmunes. Sua positividade não demonstra alta expressão (Stichwed & Pascual, 2005; Vargas; Romano, 2009).

Já o anticorpo anti-RO está caracteristicamente presente no Lúpus eritematoso subagudo (Lecsa), o que confere uma alta probabilidade de sistematização da doença. Outrossim, é um marcador do lúpus eritematoso neonatal (LEN), cuja associação é à fotossensibilização, linfopenia e doença sistêmica com acometimento pulmonar (Stichwed & Pascual, 2005; Vargas; Romano, 2009).

O teste para detectar a presença de imunocomplexos (IC) é obtido por meio de uma reação sensível de antígeno-anticorpo. A partir da qual, pesquisa-se a presença de anticorpos no soro do paciente após o contato com uma solução de antígenos. Quando presente, a amostra antigênica forma os imunocomplexos (antígeno-anticorpo), marcadores de atividade autoimune (Vargas; Romano, 2009).

ABORDAGEM TERAPÊUTICA, EM ESPECIAL NAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS E ORTOPÉDICAS

O tratamento deve ser individualizado de acordo com as manifestações de cada paciente, com o objetivo de melhorar qualidade de vida, controle inflamatório da doença e prevenir danos irreversíveis (Oliveira et al 2018; Trindade et al., 2021).

Em relação ao tratamento não farmacológico, é indicado proteção solar diariamente, prática de atividade física, alimentação com níveis baixos de gordura e sal, prevenção da perda de massa óssea em pacientes que usam glicocorticóide. Vacinas de agente vivo devem ser contra-indicadas e o uso de álcool e fumo deve ser evitado. Com relação ao protetor solar, segundo Fonseca (2019), ele deve ser indicado a todos os pacientes e aplicado diariamente 30 minutos antes da exposição solar, com reaplicação a cada 2 horas em dias de muito sol ou após tomar banho ou nadar. O Fator de Proteção Solar (FPS) deve ser de preferência no mínimo 50. Além disso, o uso de roupas de manga comprida e chapéus deve ser incentivado

Sobre o tratamento farmacológico, os anti-inflamatórios não hormonais devem ser evitados pelo risco de lesão renal irreversível e os glicocorticóides mostram-se eficientes no controle da maioria das manifestações. Nas manifestações leves, são indicadas doses baixas de prednisona ou prednisolona e doses moderadas em algumas complicações como pleurite, pericardite, glomerulonefrite mesangial proliferativa e vasculite cutânea. Já em casos graves, é recomendado a pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona, seguido de doses altas de prednisona ou prednisolona. Além disso, o uso de antimaláricos (hidroxicloroquina) é recomendado a todos os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico e os imunossuppressores ou imunobiológicos podem ser usados nas formas moderadas a graves. Os corticosteróides tópicos também são muito utilizados, sendo que sua potência é escolhida de acordo com o local e característica da lesão. Na face, são usados aqueles de baixa e média potência, em tronco e membros são usados os de média potência e os de alta são utilizados nas lesões de palmas, plantas e lesões hipertróficas. No caso do LES bolhoso, o tratamento de

escolha é a dapsona. O uso de cálcio e vitamina D devem ser considerados em pacientes em uso regular de corticoides (Sampaio et al 2007; Trindade et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, entende-se que o LESp possui certa imprevisibilidade em relação às suas manifestações uma vez que pode acometer múltiplos órgãos e sistemas. Assim, é imprescindível que o profissional de saúde tenha um amplo conhecimento acerca dos principais sinais e sintomas da doença, uma vez que a investigação é feita através da somatória de manifestações clínicas mais exames laboratoriais, sendo necessária a presença de quatro dos onze critérios para diagnóstico.

Conclui-se que há muito ainda a ser estudado acerca dessa enfermidade de caráter imprevisível e de acometimento multissistêmico. Acredita-se que o estudo da nefrite lúpica, em especial para a população pediátrica, é de suma importância, tendo em vista que atinge mais da metade desses indivíduos e possui mais alta mortalidade. Portanto, é pretendida uma maior pesquisa em artigos científicos atualizados acerca do tema, bem como um aprofundamento futuro no estudo da patologia renal e do funcionamento da hemodiálise, atrelado a seu impacto psicológico na vida das crianças.

De fato, deve-se estabelecer estudos de acordo com as principais causas do lúpus, que ainda não são de fato totalmente conhecidas, sejam elas hormonais, infecciosas, genéticas ou ambientais, bem como seus gatilhos desencadeantes, para que seja feito um tratamento paliativo adequado capaz de controlar os sintomas da doença nas crianças, especialmente dermatológicos e ortopédicos, garantindo um acompanhamento e tratamento corretos que podem ser oferecidos de forma gratuita e integral pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

REFERÊNCIAS

- BERDEN, JO HM et al. Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis. *Current Opinion In Nephrology And Hypertension*, V. 8, N. 3, P. 299-306, 1999.
- BORBA, E. et. al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 48, n.4, p. 196-207, jul/ago 2008.
- BRITEZ, G. G. G; VEGA, Cynthia; MESQUITA, Mirta. Lúpus eritematoso sistêmico em população hospitalar pediátrica. Apresentação clínica, diagnóstico, manejo e sobrevida. *Scielo*, San Lorenzo, Paraguai, v. 49, n. 2, ago./2022.
- ERRANTE, P. R. et al.. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 56, n. 1, p. 58-68, jan. 2016.
- FERREIRA JOA, TRINDADE VC, ESPADA G, MOREL Z, BONFÁ E, MAGALHÃES CS, et al. Epidemiology and management practices for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a survey in Latin America. *Clin Rheumatol*. 2018 Dec;37(12):3299-3307.
- FONSECA, A. R. Lúpus eritematoso sistêmico na infância e adolescência. Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro: Abril, 2019.

FONSECA BGA, JUSTA GCG, PEREIRA-NETO FA, PINHO LE, CAVALCANTE MPV, DA-SILVA MFC, et al. Lúpus eritematoso sistêmico infantil precoce com diferentes fatores desencadeantes. *Resid Pediatr.* 2022;12(4): DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n4-464

GALEANO, L.; AYALA, Z. M.; ROLÓN, A. C. Lupus eritematoso sistêmico juvenil y compromiso hematológico. *Revista Brasileira de reumatologia*, vol.6, n.1, p. 5-10, jun/2020.

GALINDO, Cícera VF; VEIGA, Renata KA. Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 7, n. 4, p. 13-13, 2010.

GIL AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5. ed São Paulo: Atlas, 1999, p. 248.

LARRAURI, Francisco Rivas; NAKASHIMADA, M. A. Y. Lúpus eritematoso sistêmico: é uma doença única?: Lúpus eritematoso sistêmico: é uma doença?. *Reumatologia Clínica*, jan./2016.

LI G, LI Y, LIU H, SHI Y, GUAN W, ZHANG T, YAO W, WU B, XU H, SUN L. Genetic heterogeneity of pediatric systemic lupus erythematosus with lymphoproliferation. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(20):e20232.

MAGALHÃES MB; DONADI EA; LOUZADA Jr P. Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico: Abordagem diagnóstica e terapêutica na sala de urgência. *Medicina, Ribeirão Preto*, 36: 409-417, abr./dez. 2003.

MASSIAS JS, SMITH EMD, ALABADI E, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenileonset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*. 2020;29(5):47481.

OLIVEIRA, F. K. S.; MAGALHÃES, S. C.; CUNHA, G. L. A.; et al. Lúpus eritematoso sistêmico pediátrico. *Sociedade Brasileira de Pediatria*: N.2, julho de 2018.

SAMPAIO, M. C. A., et al. Lúpus eritematoso discóide na infância. *Rev Paul Pediatría*: 2007, 25(2), 167-71.

SANDRI, J.B. et al. Aspectos Gerais Do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Caderno Saúde e Desenvolvimento*. vol.5, n.8, 2019.

SILVA EL, MENEZES EM. Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação. 3. ed. rev. e atual. Florianópolis: Laboratório de Ensino a Distancia da UFSC, 2001.

STICHWEH, D.; PASCUAL, V.. Systemic lupus erythematosus in children. Dallas, Texas, fev./2005.

TRINDADE VC, CARNEIROSAMPAIO M, BONFA E, SILVA CA. An update on the management of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs*. 2021;23(4):33147.

VARGAS, Karinna Soares; ROMANO, Marco Aurélio. Lúpus eritematoso sistêmico: aspectos epidemiológicos e diagnóstico. *Revista Salus*, v. 3, n. 1, p. 79-94, 2009.

VIANNA, R.; SIMÕES, M.; INFORZATO, H. C. B. Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Ceciliana, Santos-SP*, v.3 n.1 p. 1-3, 2010.