

## SÍNDROME DA ATIVAÇÃO MACROFÁGICA NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA

### DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA (GESTÃO 2022-2024)

**PRESIDENTE:** Clovis Artur Almeida da Silva

**SECRETÁRIA:** Adriana Rodrigues Fonseca

**CONSELHO CIENTÍFICO:** Ana Luiza Garcia Cunha, Clarissa Carvalho de Miranda Valões,  
Claudia Saad-Magalhães, Claudio Arnaldo Len,  
Glaucia Vanessa Novak Molina, Maria Odete Esteves Hilário

**COLABORADORES:** Flavio Roberto Sztajn bok, Margarida de Fátima Fernandes Carvalho,  
Paulo Roberto Stocco Romanelli

### Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia:

André de Souza Cavalcanti, Marco Felipe Castro da Silva, Maria Teresa Terreri,  
Marta Cristine Felix Rodrigues, Nadia Emi Aikawa, Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi

### O QUE É A SÍNDROME DA ATIVAÇÃO MACROFÁGICA NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA?

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumatológica crônica mais comum na infância e adolescência, sendo a principal causa de inca-

pacidade física e funcional nesta faixa etária<sup>1</sup>. Existem sete subtipos de AIJ, sendo um destes denominado AIJ sistêmica (AIJ-S). Suas características principais incluem idade de até 16 anos no surgimento, artrite e febre cotidiana intermitente, por no mínimo duas semanas, acompanhada de pelo menos um dos seguintes achados: rash cutâneo evanescente de surgimento

paroxístico (chamado de exantema reumatoide), hepatomegalia e/ou esplenomegalia, linfadenopatia generalizada e serosites, devendo-se excluir outras causas, sobretudo as doenças infecciosas, doenças oncológicas, outras doenças reumatológicas e autoinflamatórias<sup>1</sup>. A artrite varia desde as formas oligossintomáticas até as persistentes e destrutivas, mesmo após a resolução das manifestações sistêmicas. Foi também denominada de doença de Still e, quando surge em adultos, ou em maiores de 16 anos de idade, é também conhecida como doença de Still do adulto.

Por apresentar características fisiopatológicas muito diversas dos demais subtipos das AIJ, alguns autores sugerem que deva ser classificada como uma doença distinta, provavelmente no grupo das doenças autoinflamatórias<sup>1-2</sup>. Em seu curso crônico persistente, podem surgir quadros clínicos potencialmente graves com risco à vida e consequente aumento na mortalidade, como infecções, pericardite, doença intersticial e hipertensão pulmonares, retardo de crescimento, osteoporose e comprometimento de outros órgãos<sup>2-4</sup>.

Dentre estas graves complicações, uma que exige rápido reconhecimento e pronta intervenção é a denominada síndrome da ativação macrofágica (SAM), um tipo de linfocitose hemofagocítica (LHH), que se assemelha à sua forma hereditária primária, embora distinta em seus critérios diagnósticos.

Alguns aspectos genéticos são compartilhados, especialmente nas formas heterozigóticas das mutações dos genes da LHH (ex: PRF1/Perforina, MUNC13-4, UNC13D, NLR4)<sup>5,6,8</sup>. A SAM também é denominada, por alguns autores, de síndrome hemofagocítica reativa, devido à sua possibilidade de ocorrência durante a evolução de algumas doenças reumatológicas além da AIJ-S, como na doença de Still do adulto, síndrome de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, esclerose sistêmica, síndrome antifosfolípide, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo, entre outras<sup>6</sup>.

## QUAL É A EPIDEMIOLOGIA DA SAM NOS PACIENTES COM AIJ-S?

A prevalência da AIJ-S varia de acordo com a localidade geográfica global. Na América Latina responde por aproximadamente 10% a 18% de todas as formas de AIJ<sup>7</sup>. Sua incidência em países europeus varia em torno de 0,3 a 0,8 casos/100.000 crianças e adolescentes abaixo de 16 anos de idade. Já a ocorrência da SAM varia em torno de 7% a 17% em sua forma clínica plena durante o curso da AIJ-S. A mortalidade da SAM pode alcançar até 20% dos casos<sup>8</sup>. Não há predileção por sexo ou raça, acometendo qualquer faixa etária, sendo mais comum entre 1 e 5 anos de idade. Em cerca de 20% dos casos, a SAM ocorre concomitantemente com o próprio diagnóstico da doença<sup>1,7,8</sup>.

## QUAIS SÃO OS FATORES DESENCADEANTES DA SAM NOS PACIENTES COM AIJ-S?

Em torno de 50% dos casos é possível se identificar um ou mais fatores desencadeantes da SAM, mais comumente agentes infecciosos como vírus (ex: vírus EB ou herpes vírus), bactérias, fungos ou parasitas. Outras vezes drogas utilizadas no tratamento da AIJ e de outras doenças reumáticas (ex: metotrexato, sulfassalazina), quando recém introduzidas, podem agir como desencadeantes. Em alguns casos, a própria reativação da doença reumática de base é o fator desencadeante<sup>8</sup>.

## QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS NA SAM NOS PACIENTES COM AIJ-S?

O mecanismo fisiopatológico da SAM ainda não é perfeitamente conhecido, mas notam-

-se semelhanças com a forma primária da LHH, onde ocorre grande proliferação de células T e macrófagos com alterações nas funções das células T-citotóxicas e células NK, podendo acarretar, nesta situação, uma menor capacidade de combate às infecções. Com isso, há um estímulo constante de antígenos com consequente produção exagerada de citocinas e estimulação de macrófagos, sendo estas funções restabelecidas após resolução do quadro da SAM e controle da AIJ-S<sup>8</sup>.

Como nem sempre são os agentes infecciosos desencadeantes da SAM, outro mecanismo seria uma falha das células T-citotóxicas em enviar sinais para a apoptose das células dendríticas, células T-ativadas e macrófagos, as quais passariam a produzir citocinas pró-inflamatórias em enormes quantidades ( $\text{INF}\gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18), retroalimentando a estimulação de células T-citotóxicas e células NK, conduzindo a um processo denominado “tempestade de citocinas”<sup>8,9</sup>.

Embora não se conheçam a fundo os papéis da IL-18 e do receptor CD163 nos macrófagos, notou-se que a IL-18 se eleva nas situações nas quais o quadro clínico de manifestações sistêmicas é mais proeminente, como na AIJ-S em atividade, na forma mais plena da SAM e em suas recidivas<sup>9,10</sup>. Já o receptor CD163 relaciona-se ao aparecimento da acentuada hiperferritinemia na SAM, devido a sua alta capacidade de ligação com o complexo hemoglobina-haptoglobina<sup>8,11</sup>.

### QUAL É O QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL NA SAM NOS PACIENTES COM AIJ-S?

O quadro clínico pode iniciar em qualquer fase da AIJ-S, e pode ser coincidente com o diagnóstico inicial. Classicamente, a criança ou adolescente apresenta-se com aparência agudamente grave, com febre alta e rash cutâneos per-

sistentes, encefalopatia com letargia, confusão mental, por vezes com convulsões; hematomas, sangramentos espontâneos, hepatomegalia, esplenomegalia e poliadenopatias generalizadas. Infiltrados pulmonares podem ser observados, além de disfunção hepática com icterícia. O quadro pode ser dramático e há risco de choque, coma e morte.

Muitos pacientes já se encontram em tratamento para a AIJ-S com diversos medicamentos quando do surgimento do quadro clínico de SAM, entre eles os glicocorticoides, imunossuppressores, e/ou agentes biológicos. Algumas vezes, o quadro clínico pleno acima descrito se apresenta apenas de forma parcial, o que dificulta o pronto reconhecimento da SAM. Nestas circunstâncias, nos auxiliam no diagnóstico as alterações laboratoriais frequentemente encontradas como: (1) as diminuições abruptas nas quantidades de eritrócitos, leucócitos (sobretudo neutrófilos) e plaquetas, queda dos níveis de fibrinogênio plasmático e da VHS, contrastando com o quadro típico da AIJ-S de elevação destes componentes; (2) disfunção hepática com elevação de transaminases, da desidrogenase láctica (DHL), das bilirrubinas, hipoalbuminemia e elevação de triglicérides; (3) grande elevação da ferritina em níveis entre 1.000 e 10.000 ng/mL, que parece se relacionar com o maior grau da ativação macrófagica; (4) aspirado da medula óssea podendo revelar hiper celularidade e com megacariócitos normais; macrófagos com atividade hemofagocítica podem ser encontrados, embora não representem condição necessária para o diagnóstico de SAM<sup>8,12</sup>.

Outros achados podem ser encontrados na SAM, semelhante a uma síndrome hemorrágica parecida com a coagulação intravascular disseminada (CIVD), como hematomas, equimoses, petéquias, hematêmeses, melenas, elevações dos tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada, déficit de vitamina K, hipofibrinogenemia e presença de produtos de degradação da fibrina<sup>8</sup>. Geralmente a função renal é normal ou pouco deteriorada, sendo agravada nos casos de SAM com evolução grave ou fatal<sup>8</sup>.

Em cerca de um terço dos casos da SAM, a apresentação clínica pode ser mais “branda ou subclínica”. Observa-se discreta hepatoesplenomegalia, elevação da proteína C reativa (PCR), anemia e hiperferritinemia moderadas, número de plaquetas no limite inferior da normalidade, pequena elevação das enzimas hepáticas e níveis séricos normais de fibrinogênio. Nestes casos o desafio diagnóstico é grande, e a rapidez no reconhecimento é fundamental para que se inicie o tratamento específico<sup>12</sup>.

### **COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO DA SAM NOS PACIENTES COM AIJ-S E QUAIS OS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS?**

Os achados sugestivos da SAM incluem febre alta persistente, diminuição da VHS e do número de plaquetas, elevação da PCR, do D-dímero, e da ferritina. Vale ressaltar que pacientes em tratamento da AIJ-S com agentes biológicos podem raramente apresentar quadros atípicos da SAM, com febre baixa e níveis séricos de ferritina e PCR pouco elevados<sup>14</sup>.

Na fase inicial as dosagens plasmáticas de IL2R-alfa (CD25), CD163 e de CXCL9, esta última uma quimiocina cuja produção é induzida pelo INF- $\gamma$ , são consideradas como biomarcadores da SAM. No entanto, esses testes só estão disponíveis em poucos laboratórios especializados. A presença de hemofagocitose no aspirado de medula óssea, que é confirmatória da SAM, nem sempre está presente<sup>8</sup>.

Como já citado, a SAM é um tipo peculiar de LHH, que pode ocorrer em várias condições diversas da AIJ-S. Para estas doenças hemofagocíticas, foram propostos critérios diagnósticos, respectivamente em 2004 e 2016 (Quadro 1)<sup>15,16</sup>. Em 2017 foram propostos critérios

de pontos, para cada um de seis parâmetros clínicos, na tentativa de auxiliar a diferenciação entre a LHH e a SAM (Quadro 2)<sup>17</sup>. Denominado na língua inglesa de “MH (MAS-HLH) score”, que já teve sua validação clínica comprovada, onde os dois parâmetros iniciais, a saber, a idade no surgimento e a contagem de neutrófilos, são os mais importantes para se distinguir a LHH da SAM<sup>17</sup>.

A partir destes critérios, em 2019, foi desenvolvida uma ferramenta que atribui pontuação para cada um de sete itens, que devem ser multiplicados por um coeficiente específico, na tentativa de diferenciar a AIJ-S em sua forma ativa, daquela AIJ-S que já apresenta seu agravamento pelo surgimento da SAM (chamado na sigla inglesa de MAS/sJIA-MS score)<sup>18</sup>. Se a soma destes pontos for maior ou igual a – 2,1, é considerada positiva para AIJ-S com SAM (sensibilidade de 85% e especificidade de 95%). Embora careça ainda de validação na prática clínica e provavelmente necessite de revisões, esta ferramenta não contempla o quesito febre, essencial para o diagnóstico destas doenças, pelo fato já mencionado de que alguns pacientes já medicados com agente biológico anti-IL6 (ex: tocilizumabe) podem não apresentar febre (Quadro 3).

Outras doenças podem evoluir com SAM, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico juvenil, a síndrome de Kawasaki, a síndrome de Sjögren, a dermatomiosite juvenil, a doença mista do tecido conjuntivo, a síndrome antifosfolípide, e a esclerodermia, entre outras. Outras doenças que cursam com hiperferritinemia (doenças hepáticas, renais, doenças hematopoiéticas malignas, transfusões sanguíneas), síndrome de Reye, púrpura trombocitopênica trombótica, doenças malignas associadas às LHH e aos histiócitos, sepse e reações a drogas devem ser lembradas como diagnósticos diferenciais da SAM.

**Quadro 1. Critérios de Classificação da LHH e da SAM na AIJ-S**

|                                     | Critérios Clínicos                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | Critérios de LHH (2004) <sup>16</sup>                                                                                                                                                                                            | Critérios classificatórios de SAM na AIJ-S (2016) <sup>15</sup>                                                                                                      |
| <b>Requisitos Clínicos</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico molecular consistente com LHH (mutações em PRF1 ou MUNC13-4)</li> <li><u>OU</u></li> <li>• necessários ≥ 5 critérios dos abaixo</li> </ul>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessários critérios da ferritina e da febre, além de outros 2 critérios, num paciente com AIJ-S</li> </ul>                |
| <i>Febre</i>                        | ≥ 38,5°C                                                                                                                                                                                                                         | Presente                                                                                                                                                             |
| <i>Organomegalia</i>                | Esplenomegalia                                                                                                                                                                                                                   | N/A                                                                                                                                                                  |
| <i>Citopenia</i>                    | Em 2 de 3 linhagens: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &lt; 90g/L (em menores de 4 semanas &lt; 100g/L)</li> <li>• Plaquetas &lt; 100x10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Neutrófilos &lt; 1,0x10<sup>9</sup>/L</li> </ul>     | Plaquetas < 181.000/μL                                                                                                                                               |
| <i>Outros achados laboratoriais</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Triglicérides ≥ 265mg/dl</li> <li><u>OU</u></li> <li>• Fibrinogênio ≤ 1,5g/L</li> </ul>                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST &gt; 48 UI/L</li> <li>• Fibrinogênio &lt; 360mg/dl</li> <li><u>OU</u></li> <li>• Triglicérides &gt; 156mg/dl</li> </ul> |
| <i>Ferritina</i>                    | ≥ 500ng/mL                                                                                                                                                                                                                       | > 684ng/dL                                                                                                                                                           |
| <i>Outros achados</i>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemofagocitose na medula óssea, baço ou linfonodo, sem evidência de malignidade</li> <li>• Baixa ou ausência de atividade das células NK</li> <li>• Aumento do IL2Rα solúvel</li> </ul> | N/A                                                                                                                                                                  |

LHH: linfohistiocitose hemofagocítica; SAM: síndrome da ativação macrófaga;

AIJ-S: artrite idiopática juvenil sub-tipo sistêmico; Hb: hemoglobina; AST: aspartato aminotransferase; células NK: células natural killers; IL2Rα: receptor alfa solúvel da interleucina-2; N/A: não se aplica

**Quadro 2. Ferramenta de Pontuação para a distinção entre LHH e SAM - "MH(MAS-HLH) score"<sup>18</sup>**

|                                                    | Pontuação     |               |
|----------------------------------------------------|---------------|---------------|
| <i>Idade de início (em anos)</i>                   | 0 ( se > 1,6) | 37 (se ≤ 1,6) |
| <i>Contagem de neutrófilos (x10<sup>9</sup>/L)</i> | 0 (se > 1,4)  | 37 (se ≤ 1,4) |
| <i>Fibrinogênio plasmático (mg/dL)</i>             | 0 ( se > 131) | 15 (se ≤ 131) |
| <i>Esplenomegalia</i>                              | 0 (ausente)   | 12 (presente) |
| <i>Contagem de plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</i>   | 0 ( se > 78)  | 11 (se ≤ 78)  |
| <i>Hemoglobina (g/dL)</i>                          | 0 (se > 8,3)  | 11 (se ≤ 8,3) |
| <b>Total de pontos</b>                             | <b>0</b>      | <b>≥ 123</b>  |

Um total de pontos ≥ 60 sugere o diagnóstico de LHH

Um total de pontos < 60 sugere o diagnóstico de SAM

LHH: linfohistiocitose hemofagocítica; SAM: síndrome da ativação macrófaga

**Quadro 3. Pontuação para diferenciação entre a AIJ-S com SAM da AIJ-S em atividade sem SAM – “MAS/sJIA(MS) score”<sup>19</sup>**

| Variáveis clínico-laboratoriais                                                                        | Presente | Ausente | Coefficiente <sup>β</sup><br>(multiplicador) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------------------------|
| Manifestações do SNC: letargia, convulsões, irritabilidade, confusão, cefaléia, alt. do humor ou coma  | 1        | 0       | x 2,44                                       |
| Manifestações hemorrágicas: petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas ou do TGI ou CIV | 1        | 0       | x 1,54                                       |
| Artrite ativa                                                                                          | 1        | 0       | x (- 1,30)                                   |
| Contagem de plaquetas ( $\times 10^9/L$ )                                                              | -        | -       | x (-0,003)                                   |
| DHL (UI/L)                                                                                             | -        | -       | x 0,001                                      |
| Fibrinogênio (mg/dL)                                                                                   | -        | -       | x (-0,004)                                   |
| Ferritina (ng/mL)                                                                                      | -        | -       | x 0,0001                                     |

Se a soma dos pontos for  $\geq (-2,1)$  é considerado positivo para AIJ-S com SAM (sensibilidade de 85%; especificidade de 95%).

SNC: sistema nervoso central; TGI: trato gastrointestinal; CIV: coagulação intravascular; DHL: desidrogenase lática

Outras doenças podem evoluir com SAM, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico juvenil, a síndrome de Kawasaki, a síndrome de Sjögren, a dermatomiosite juvenil, a doença mista do tecido conjuntivo, a síndrome antifosfolípide, e a esclerodermia, entre outras. Outras doenças que cursam com hiperferritinemia (doenças hepáticas, renais, doenças hematopoiéticas malignas, transfusões sanguíneas), síndrome de Reye, púrpura trombocitopênica trombótica, doenças malignas associadas às LHH e aos histiócitos, sepse e reações a drogas devem ser lembradas como diagnósticos diferenciais da SAM.

### QUAIS SÃO OS TRATAMENTOS PARA A SAM NA AIJ-S?

Por se tratar de uma condição clínica grave e com risco à vida elevado, impõe-se um tratamento rápido e mais agressivo para se evitar desfechos desfavoráveis.

O tratamento inicial é baseado na utilização de glicocorticoides, geralmente com pulsos intravenosos de metilprednisolona (30mg/Kg/dose/dia, máximo de 1g, em três dias consecutivos), seguidos de manutenção de prednisona ou prednisolona oral (2mg/kg/dia, divididos em 3-4 doses) que, após normalização do quadro, devem ser retirados lenta e gradualmente, para evitar a recidiva da SAM, e mantidos pelo menor tempo possível<sup>8</sup>. Mesmo nos casos onde a SAM foi induzida por agente infeccioso, além da terapêutica anti-infecciosa específica, os benefícios dos glicocorticoides superam seus malefícios nestes casos e, portanto, devem ser utilizados<sup>19</sup>. Ciclosporina A, oral ou intravenosa (2-7mg/kg/dia), é geralmente introduzida precocemente com a utilização de glicocorticoides<sup>8</sup>.

Nos casos de doença resistente, outros agentes devem ser tentados, como a infusão intravenosa de imunoglobulina humana (com efetividade controversa), e/ou o anticorpo monoclonal anti-IL1 $\beta$  (canaquinumabe) e o antagonista do receptor da IL-1 $\beta$  e da IL-1 $\alpha$  (anakinra)<sup>8</sup>, ainda indisponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

O etoposide, um derivado da podofilotoxina, pode ser utilizado ainda em casos refratários (50-100mg/m<sup>2</sup>)<sup>16</sup>. Eventualmente, nos casos não responsivos, podem ser utilizados outros medicamentos como o rituximabe, a antitumoglobulina, além de outros ainda em fase de testes, como os bloqueadores de INF- $\gamma$ , os neutralizadores da IL-18 e os inibidores de JAK/STAT<sup>8</sup>. Nos casos de refratariedade ao tratamento, alguns pacientes podem necessitar de transplante de medula óssea, tal qual se preconiza nos protocolos de LHH<sup>16</sup>.

## QUAL É A EVOLUÇÃO E O PROGNÓSTICO DA SAM NA AIJ-S?

Após o controle da crise aguda da SAM, os pacientes geralmente evoluem bem, e seguem normalmente o tratamento de sua doença de base. Tanto a SAM quanto a AIJ-S podem apresentar recidivas a qualquer tempo, sendo necessários monitoramentos constantes e atenção aos sinais clínicos e laboratoriais precoces.

## REFERÊNCIAS

- Kimura Y, Vastert SJ. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th ed, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC (Eds), Elsevier, Philadelphia 2021. p.294.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31:390.
- Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65:745.
- Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? Arthritis Rheumatol. 2014;66:1405.
- Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66:3486.
- Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. Rheumatology (Oxford). 2008; 47:1686.
- Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. Lancet. Feb 25,2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30027-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30027-6)
- Grom AA, Schulert G. Macrophage activation syndrome. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th ed, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC (Eds), Elsevier, Philadelphia 2021. p.567.
- Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. Ann Med. 2006;38:20-31.
- Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. Blood. 2018;131:1442-1455.
- Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. Arthritis Rheum. 2007;56:3793-3804.
- Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. Arthritis Rheumatol. 2014;66:3160.
- Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in activation macrophage syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2007;56: 965-971

14. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70:409.
15. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:566.
16. Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124.
17. Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *J Pediatr*. 2017;189:72.
18. Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1357.
19. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 2022:1-17



# Diretoria Plena

## Triênio 2022/2024

**PRESIDENTE:**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)

**1º VICE-PRESIDENTE:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**2º VICE-PRESIDENTE:**  
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

**SECRETÁRIO GERAL:**  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

**1º SECRETÁRIO:**  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**2º SECRETÁRIO:**  
Rodrigo Aboudib Ferreira (ES)

**3º SECRETÁRIO:**  
Claudio Hoineff (RJ)

**DIRETORIA FINANCEIRA:**  
Sidnei Ferreira (RJ)

**2ª DIRETORIA FINANCEIRA:**  
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

**3ª DIRETORIA FINANCEIRA:**  
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

**DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

**COORDENADORES REGIONAIS**

**NORTE:**  
Adelma Alves de Figueiredo (RR)

**NORDESTE:**  
Maryneia Silva do Vale (MA)

**SUDESTE:**  
Marisa Lages Ribeiro (MG)

**SUL:**  
Cristina Targa Ferreira (RS)

**CENTRO-OESTE:**  
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

**COMISSÃO DE SINDICÂNCIA**

**TITULARES:**  
Jose Hugo Lins Pessoa (SP)  
Marisa Lages Ribeiro (MG)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)  
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

**SUPLENTE:**  
Analiria Moraes Pimentel (PE)  
Dolores Fernandez Fernandez (BA)  
Rosana Alves (ES)  
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)  
Sulim Abramovic (SP)

**ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:**

**COORDENAÇÃO:**  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

**DIRETORIA E COORDENAÇÕES**

**DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
José Hugo de Lins Pessoa (SP)  
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

**COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO**  
Sidnei Ferreira (RJ)

**COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)**

**COORDENAÇÃO:**  
Hélcio Villaga Simões (RJ)

**COORDENAÇÃO ADJUNTA:**  
Ricardo do Rego Barros (RJ)

**MEMBROS:**  
Clóvis Francisco Constantino (SP) - Licenciado  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)  
Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)  
Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Silvio Rocha Carvalho (RJ)

**COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SÉRIADA**

**COORDENAÇÃO:**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Luciana Cordeiro Souza (PE)

**MEMBROS:**  
João Carlos Batista Santana (RS)  
Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)  
Ricardo Mendes Pereira (RJ)  
Mara Morelo Rocha Felix (RJ)  
Vera Hermina Kalika Koch (SP)

**DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS**  
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)  
Sergio Augusto Cabral (RJ)

**REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA**  
Ricardo do Rego Barros (RJ)

**INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA**  
Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

**DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL**

**DIRETOR:**  
Fabio Augusto de Castro Guerra (MG)

**DIRETORIA ADJUNTA:**  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**MEMBROS:**  
Gilberto Pascolat (PR)  
Paulo Tadeu Falanghe (SP)  
Cláudio Orestes Brito Filho (PB)  
Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)  
Anenisia Coelho de Andrade (PI)  
Isabel Rey Madeira (RJ)  
Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)  
Jocileide Sales Campos (CE)  
Carlindo de Souza Machado e Silva Filho (RJ)  
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

**DIRETORIA CIENTÍFICA**

**DIRETOR:**  
Dirceu Solé (SP)

**DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS:**  
Dirceu Solé (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**GRUPOS DE TRABALHO**  
Dirceu Solé (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**MÍDIAS EDUCACIONAIS**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Rosana Alves (ES)  
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

**PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO**

**PEDIATRIA - PRONAP**  
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)  
Tulio Konstantyner (SP)  
Claudia Bezerra Almeida (SP)

**NEONATOLOGIA - PRORIN**  
Renato Soibelmann Procianny (RS)  
Clea Rodrigues Leone (SP)

**TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPEP**  
Werther Brownow de Carvalho (SP)

**TERAPÊUTICA PEDIÁTRICA - PROPEP**  
Claudio Leone (SP)  
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

**EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPEP**  
Hany Simon Júnior (SP)  
Gilberto Pascolat (PR)

**DOCUMENTOS CIENTÍFICOS**  
Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)  
Dirceu Solé (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**PUBLICAÇÕES**

**TRATADO DE PEDIATRIA**  
Fábio Ancona Lopes (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Dirceu Solé (SP)

**Clovis Artur Almeida da Silva (SP)**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

**OUTROS LIVROS**  
Fábio Ancona Lopes (SP)  
Dirceu Solé (SP)  
Clóvis Francisco Constantino (SP)

**DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES**

**DIRETORA:**  
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

**MEMBROS:**  
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)  
Paulo César Guimarães (RJ)  
Cláudia Rodrigues Leone (SP)  
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

**COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL**  
Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)  
Ruth Guinsburg (SP)

**COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)**  
Virginia Resende Silva Woffort (MG)

**PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS**

**COORDENAÇÃO GERAL:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**COORDENAÇÃO OPERACIONAL:**  
Nilza Maria Medeiros Perin (SC)  
Renata Dejtiar Waksman (SP)

**MEMBROS:**  
Adelma Alves de Figueiredo (RR)  
Marcia de Freitas (SP)  
Nelson Grisard (SC)  
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

**PORTAL SBP**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)  
Claudio Hoineff (RJ)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)  
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

**PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA**

**À DISTÂNCIA**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES**  
Fábio Ancona Lopes (SP)  
Editores do Jornal de Pediatria (JPED)

**COORDENAÇÃO:**  
Renato Soibelmann Procianny (RS)

**MEMBROS:**  
Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)  
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)  
João Guilherme Bezerra Alves (PE)  
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)  
Marco Lahorgue Nunes (RS)  
Gisela Alves Pontes da Silva (PE)  
Dirceu Solé (SP)  
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

**EDITORES REVISTA**  
Residência Pediátrica

**EDITORES CIENTÍFICOS:**  
Clémex Couto Sant'Anna (RJ)  
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

**EDITORA ADJUNTA:**  
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

**CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:**  
Sidnei Ferreira (RJ)

**EDITORES ASSOCIADOS:**  
Danilo Blank (RS)  
Tulio Roberto Antonacci Carvalho (RJ)  
Renata Dejtiar Waksman (SP)

**DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA**  
Angelica Maria Bicudo (SP)

**COORDENAÇÃO DE PESQUISA**  
Cláudio Leone (SP)

**COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO**

**COORDENAÇÃO:**  
Rosana Fiorini Puccini (SP)

**MEMBROS:**  
Rosana Alves (ES)  
Suzy Santana Cavalcante (BA)  
Ana Lucia Ferreira (RJ)  
Silvia Wanick Sarinho (PE)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA**

**COORDENAÇÃO:**  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**MEMBROS:**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)  
Victor Horácio da Costa Junior (PR)  
Tânia Denise Resener (RS)  
Délia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)  
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)  
Jefferson Pedro Piva (RS)  
Sérgio Luis Amantéa (RS)  
Susana Maciel Guillaume (RJ)  
Aurimery Gomes Chermont (PA)  
Silvia Regina Marques (SP)  
Claudio Barsanti (SP)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Liana de Paula Medeiros de A. Cavalcante (PE)

**COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES**

**COORDENADOR:**  
Lelia Cardamone Gouveia (SP)

**MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)**

**COORDENAÇÃO:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**MEMBROS:**  
Mario Santoro Junior (SP)  
José Hugo de Lins Pessoa (SP)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Jeferson Pedro Piva (RS)

**DIRETORIA DE PATRIMÔNIO**

**COORDENAÇÃO:**  
Claudio Barsanti (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)  
Paulo Tadeu Falanghe (SP)

**AC - SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA**  
Ana Isabel Coelho Montero

**AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA**  
Marcos Reis Gonçalves

**AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA**  
Adriana Távora de Albuquerque Taveira

**AP - SOCIEDADE AMAPEENSE DE PEDIATRIA**  
Camila dos Santos Salomão

**BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA**  
Ana Luiza Velloso da Paz Matos

**CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA**  
Anamaria Cavalcante e Silva

**DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL**  
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas

**ES - SOCIEDADE ESPRITOSANTENSE DE PEDIATRIA**  
Roberta Paranhos Fragoço

**GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA**  
Valéria Granieri de Oliveira Araújo

**MA - SOCIEDADE DE PUERICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO**  
Maryneia Silva do Vale

**MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA**  
Cássio da Cunha Ibiapina

**MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO MATO GROSSO DO SUL**  
Carmen Lúcia de Almeida Santos

**MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA**  
Paula Helena de Almeida Gattass Bumlaí

**PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA**  
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza

**PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA**  
Mária do Socorro Ferreira Martins

**PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO**  
Alexsandra Ferreira da Costa Coelho

**PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ**  
Anenisia Coelho de Andrade

**PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA**  
Victor Horácio de Souza Costa Junior

**RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
Cláudio Hoineff

**RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE**  
Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

**RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA**  
Wilmerson Vieira da Silva

**RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA**  
Mareny Damasceno Pereira

**RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL**  
Sérgio Luis Amantéa

**SC - SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA**  
Nilza Maria Medeiros Perin

**SE - SOCIEDADE SERGIANA DE PEDIATRIA**  
Ana Jovina Barreto Bispo

**SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO**  
Renata Dejtiar Waksman

**TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA**  
Ana Mackartney de Souza Marinho

**DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS**

- Adolescência
- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética
- Hematologia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infectologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

**GRUPOS DE TRABALHO**

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação é Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Políticas públicas para neonatologia
- Saúde mental
- Saúde digital