

ANDREA DÓRIA BATISTA

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS
DE 151 PACIENTES ACOMPANHADOS EM UMA
CLÍNICA PRIVADA EM RECIFE/PE NO PERÍODO DE
1963 A 1997.**

VIRTUS IMPAVIDA

**Recife
2003**

ANDREA DÓRIA BATISTA

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE
151 PACIENTES ACOMPANHADOS EM UMA CLÍNICA
PRIVADA EM RECIFE/PE NO PERÍODO DE 1963 A
1997.**

**Recife
2003**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE 151 PACIENTES
ACOMPANHADOS EM UMA CLÍNICA PRIVADA EM
RECIFE/PE NO PERÍODO DE 1963 A 1997.**

Dissertação apresentada pela aluna Andréa Dória Batista, ao Mestrado em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do Grau de Mestre.

ORIENTADORES

Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

PROFESSORA ADJUNTA DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Prof. Fernando de Souza Cavalcanti

PROF. ADJUNTO DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

RECIFE
2003

Batista, Andréa Dória

Lupus eritematoso sistêmico: características clínico-epidemiológicas de 151 pacientes acompanhados em uma clínica privada de Recife/PE no período de 1963 a 1997./ Andréa Dória Batista. – Recife : O Autor, 2003.

xv, 119 folhas. : il., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 2003.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Lupus eritematoso sistêmico (LES) – Características clínicas e epidemiologia. 2. Epidemiologia – Lupus eritematoso sistêmico. I. Título.

**616.7
616.77**

**CDU (2.ed.)
CDD (21.ed.)**

**UFPE
BC2003-160**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA Dra. ANDREA DÓRIA BATISTA, ALUNA DO CURSO DE MESTRADO EM MEDICINA INTERNA, TURMA INICIADA EM 2000 (DOIS MIL)

Às nove horas, do dia vinte e nove de maio de dois mil e três, na Sala Murilo La Grecca do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Edgar Guimarães Victor, os trabalhos de Defesa de Dissertação, da mestranda Andrea Dória Batista, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora, eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação, foi formada pelos professores: **Dr. Edgar Guimarães Victor**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Jairo de Andrade Lima**, do Departamento de Cirurgia da UFPE e **Drª Ângela Luzia Branco Pinto Duarte**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "Lupus Eritematoso Sistêmico: Características Clínico-Laboratoriais de 151 Casos em Uma Clínica Privada de Recife-PE", tendo como orientador a Profª Drª Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondidos pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: "Aprovada". Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, elaborei o presente relatório que vai assinado por mim, Esmeralda Rêgo Dantas, depois do Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 29 de maio de 2003.

Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor (Presidente)

Prof. Dr. Jairo de Andrade Lima

Profª Drª Ângela Luzia Branco Pinto Duarte



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Geraldo José Marques Pereira

PRO-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Paulo Roberto Freire da Cunha

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Gílson Edmar Gonçalves e Silva

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

CHEFE

Prof. Ênio Torreão Soares Castellar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

COORDENADOR

Prof. Edgar Guimarães Victor

VICE-COORDENADOR

Prof^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Fernando Tarcísio Miranda Cordeiro

Prof. Frederico Castelo Branco Cavalcanti

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton de Castro Chaves Jr.

Prof. José Ricardo Barros Pernambuco

Prof. Luiz Bezerra de Carvalho Jr.

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof^a. Magdala de Araújo Novaes

Prof^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof^a. Marília de Carvalho Lima

Prof. Nelson Antônio Moura de Araújo

Prof^a. Norma Lucena Licínio da Silva

Prof^a. Sandra Tereza de Souza Neiva Coelho

Prof^a. Vera Magalhães da Silveira

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Hilda e Jander**, e a meu marido, **Marco**, por seu amor, dedicação e incentivo constante.*

*Ao amigo e guru, **Prof. Paulo Meireles**, por seu exemplo ético, profissional e humano.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Paulo Meireles**, pela gentileza em ceder sua casuísta, por contribuir valiosamente para a realização deste trabalho, e por seu empenho em manter vivo o espírito da medicina investigativa.

Aos colegas **Dra Carolina Neves, Dra Vyviane Azoubel, Dr José B. Carneiro e Dr Wilson Nadruz**, que participaram dos primeiros passos do estudo, contribuindo de maneira decisiva para a coleta de dados.

Aos **senhores Ulisses Montarroyos e Fábio Lessa**, pela colaboração na análise estatística.

Aos **Drs Sérgio Magalhães e Paulo Loureiro**, pelo suporte laboratorial.

Aos **Professores Maria de Fátima Militão de Albuquerque e Fernando de Souza Cavalcanti**, pela cuidadosa orientação, atenção e paciência durante a realização deste trabalho.

A **Virgínea Guimarães Mariz e Andrea Emília Martins Barbosa**, bibliotecárias da Fiocruz, pela prestimosa ajuda na obtenção de artigos científicos.

A **Esmeralda e Karita**, secretárias do mestrado, pela solicitude e dedicação.

Aos **amigos** do serviço de Clínica Médica do Hospital das Clínicas/UFPE, tão importantes na minha formação e parceiros na paixão por esta especialidade.

Aos **companheiros do Hospital de Aeronáutica de Recife**, pela compreensão neste período final de estudo e pelo incentivo à atividade científica.

A **todos os amigos e familiares** que, de alguma forma, contribuíram para a finalização desta importante etapa de minha vida profissional, muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Considerações gerais e aspectos epidemiológicos do Lupus Eritematoso Sistêmico (LES).....	01
1.2 Patogênese e Manifestações Clínicas.....	05
1.3 Critérios Diagnósticos, Curso Clínico e Prognóstico.....	13
1.4 Avaliação dos Estudos Descritivos Publicados Sobre LES.....	16
CAPÍTULO 2 OBJETIVOS.....	20
2.1 Geral.....	20
2.2 Específicos.....	20
CAPÍTULO 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	21
3.1 População e período de estudo.....	21
3.2 Desenho do estudo.....	21
3.3 Definição de caso.....	21
3.4 Identificação dos Casos, Entrada e Saída do Estudo.....	21
3.5 Categorização dos Grupos.....	22
3.6 Coleta dos Dados.....	22
3.6.1 Avaliação das Características Demográficas e Clínicas.....	23
3.6.2 Avaliação Laboratorial.....	24
3.7 Descrição e Análise dos Dados.....	25
3.8 Análise Estatística.....	26
3.9 Limitações Metodológicas do Estudo.....	27
3.10 Análise pela Comissão de Ética do Centro de Ciências da Saúde...	27
CAPÍTULO 4 RESULTADOS.....	28

4.1 Caracterização dos Pacientes e Tempo de Evolução.....	28
4.2 Características Clínicas.....	31
4.3 Características da Gestação.....	43
4.4 Associação com Outras Doenças Auto-imunes.....	45
4.5 Mortalidade.....	45
4.6 Associação entre Auto-anticorpos e Manifestações Clínicas do LES.....	46
CAPÍTULO 5 DISCUSSÃO.....	52
5.1 Características da casuística e método.....	52
5.2 Características Clínicas.....	57
5.3 Características Laboratoriais.....	64
5.4 Associação Entre Auto-anticorpos e Manifestações Clínicas Específicas.....	69
5.5 LES e Gestação.....	70
5.6 Mortalidade.....	73
5.7 Gravidade da Doença.....	75
CAPÍTULO 6 CONCLUSÕES.....	77
CAPÍTULO 7 REFERÊNCIAS.....	79
CAPÍTULO 8 ANEXOS.....	95
ANEXO A	
Critérios Diagnósticos de LES revisados em 1982 e atualizados em 1997 do American College of Rheumatology (ACR).....	95
ANEXO B	
Definição e Categorização das Variáveis Independentes	
Dados da Anamnese.....	96
ANEXO C	
Definição e Categorização das Variáveis Independentes	
Dados Clínicos.....	97
ANEXO D	
Definição e Categorização das Variáveis Independentes	
Dados Laboratoriais.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS

ACL	– Anti-cardiolipina
ACR	– “American College of Rheumatology” (Colégio Americano de Reumatologia)
Anti-dsDNA	– Anticorpo anti-DNA dupla hélice
Anti-RNP	– Anticorpo anti-RNP
Anti-Ro	– Anticorpo anti-Ro
Anti-Sm	– Anticorpo anti-Sm
ARA	– “American Rheumatology Association ” (Associação Americana de Reumatologia)
AVC	– Acidente vascular cerebral
DFC	– Difosfato de cloroquina
DMC	– Doença Mista do Colágeno
DNA	– Ácido desoxiribonucleico
EUA	– Estados Unidos da América
FAN	– Fator anti-núcleo
HAS	_ Hipertensão Arterial Sistêmica
HCQ	– Hidroxicloroquina
ICC	– Insuficiência cardíaca congestiva
IRC	– Insuficiência renal crônica
LES	– Lupus Eritematoso Sistêmico
RNA	– Ácido ribonucléico
SLEDAI	– Índice de atividade de doença no LES
SNC	– Sistema nervoso central
SN	– Síndrome nefrótica
SnRNPs	– Ribonucleoproteínas nucleares
TIA	– Ataque isquêmico transitório
TCR	– Receptor de célula T
TTP	– Tempo parcial de tromboplastina
UV	– ultra violeta

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características demográficas de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo grupo de acompanhamento.....	28
Tabela 2 Distribuição de 135 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo tempo de acompanhamento e grupo de acompanhamento.....	30
Tabela 3 Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo a ocorrência de manifestações clínicas em qualquer momento da evolução da doença e grupo de acompanhamento.....	35
Tabela 4 Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo realização de dosagem de auto-anticorpos e grupo de acompanhamento...	38
Tabela 5 Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo a ocorrência de alterações laboratoriais em qualquer momento da evolução da doença e grupo de acompanhamento.....	41
Tabela 6 Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo a ocorrência de alterações urinárias em qualquer momento da evolução da doença e grupo de acompanhamento.....	42
Tabela 7 Distribuição dos casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) de acordo com a evolução da gestação e grupo de acompanhamento.....	45
Tabela 8 Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo mortalidade e grupo de acompanhamento.....	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1

Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo faixa etária e grupo de acompanhamento..... 29

Gráfico 2

Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo o sistema acometido no início da doença e grupo de acompanhamento..... 31

Gráfico 3 A, B

Associação entre HAS e comprometimento renal em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no grupo I (3A) e no grupo II (3B)..... 37

Gráfico 4 A, B

Evolução de 55 gestações em 51 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no grupo I (4A) e no grupo II (4B)..... 43

Gráfico 5

Distribuição dos casos de óbito em 151 pacientes de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo tempo de doença e grupo de acompanhamento.... 47

Gráfico 6

Associação entre anticorpo anti-DNA e lesão renal em 19 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 63 a 81(grupol)..... 48

Gráfico 7

Associação entre anticorpo anti-DNA e lesão renal em 110 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 82 a 97 (grupoll)..... 48

Gráfico 8

Associação entre anticorpo anti-Sm e lesão renal em 14 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 63 a 81 (grupol)..... 49

Gráfico 9

Associação entre anticorpo anti-Sm e lesão renal em 108 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 82 a 97 (grupoll)..... 49

Gráfico 10

Associação entre anticorpo anti-RNP e fenômeno de Raynaud em 14 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 63 a 81 (grupo I)..... 50

Gráfico 11

Associação entre anticorpo anti-RNP e fenômeno de Raynaud em 108 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 82 a 97 (grupoll)..... 50

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo descrever e comparar as características clínicas e epidemiológicas de 151 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) acompanhados em uma clínica privada em Recife/ PE, nos períodos de 1963 a 1981 e de 1982 a 1997. Todos os pacientes preenchiem pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação para LES do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), de 1982. Foi realizada análise retrospectiva das características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas dos casos. Trinta e dois pacientes iniciaram o acompanhamento no período de 1963 a 1981 (grupo I) e 119 pacientes, no período de 1982 a 1997 (grupo II). Para a análise estatística, foram utilizados o teste de qui-quadrado de Pearson ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$. Dos 151 pacientes, 91,4% eram do gênero feminino e 94,7% eram brancos. A média de idade no início do acompanhamento foi de 30 anos (9-55 anos). As manifestações clínicas mais freqüentes foram as osteoarticulares (94,7%) e cutâneas (91,4%). O grupo I apresentou maior freqüência de sintomas cardíacos ($p=0,008$), síndrome nefrótica ($p=0,012$), hipoalbuminemia ($p=0,000$), hipergamaglobulinemia ($p=0,005$), cilindros granulosos no sedimento urinário ($p=0,000$) e células LE ($p=0,015$), enquanto o grupo II apresentou maior freqüência de manifestações cutâneas ($p=0,021$) e osteoarticulares ($p=0,04$). Das 55 gestações observadas, 70,9% transcorreram sem complicações obstétricas. A freqüência destas complicações foi

maior nas gestantes do grupo I ($p=0,022$). Observou-se aumento da sobrevida dos pacientes ao longo dos anos, com percentual de óbito de 46,9% no grupo I e 10,1% no grupo II ($p=0,00$). Esta diferença significativa permaneceu mesmo após o controle por tempo de doença. Concluí-se que, no período de 1982 a 1997, os pacientes evoluíram com quadro clínico menos grave da doença, além de apresentarem menor mortalidade. Esta melhora na morbi-mortalidade pode estar relacionada com diagnóstico mais precoce e melhora na qualidade assistencial destes pacientes.

ABSTRACT

The aim of this study was to describe and compare the clinical and epidemiological features of 151 systemic lupus erythematosus (SLE) patients followed in a private clinic between 1963 and 1997 in Recife (state of Pernambuco). All the patients met the American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE. We analyzed retrospectively the clinical, laboratorial and epidemiological features of the patients. Thirty-two patients were diagnosed between 1963 and 1981 (group I) and one hundred and nineteen were diagnosed between 1982 and 1997 (group II). For the statistic analysis the chi square test was used. The considered significant level was $p < 0.05$. One hundred and thirty eight patients (91,4%) were female and one hundred and forty three (94,7%) were white. The mean age at the beginning of follow-up was 30 year-old (9-55 year-old). Osteoarticular and cutaneous symptoms were the most frequent clinical manifestations (94.7% and 91.4%). The group II presented with more osteoarticular ($p=0.04$) and cutaneous ($p=0.021$) symptoms and the group I with more cardiac symptoms ($p=0.008$), hypoalbuminemia ($p=0.00$), hypergammaglobulinemia ($p=0.005$), granulosus casts ($p=0.00$) and LE cell ($p=0.00$). Seventy one percent of pregnancies had good fetal outcome. The obstetric complications were more frequent in grupo I ($p=0.022$). It was observed a better outcome in group II patients, with mortality rate of 46,9% for group I and 10,1% for group II ($p=0,00$). This difference remained even after disease's duration control.

The results showed that SLE patients followed between 1982-1997 presented with less severe disease and that the disease had a tendency to diminish the mortality during the years. This better outcome may be related with earlier diagnosis and better treatment.

CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais e aspectos epidemiológicos do Lupus Eritematoso

Sistêmico (LES)

O LES é uma doença inflamatória, multisistêmica, de etiologia desconhecida, cujas manifestações clínicas e laboratoriais são diferentes entre os pacientes, e no mesmo paciente, em diferentes momentos. Sua evolução e prognóstico são variáveis. As alterações imunológicas levam à excessiva produção de auto-anticorpos, alguns dos quais causam danos citotóxicos, enquanto outros participam de imuno-complexos, que desencadeiam o processo inflamatório¹.

A epidemiologia do LES foi recentemente revisada²⁻⁴. O LES tem sido considerado doença pouco freqüente, com prevalência variável ao redor do mundo. No Reino Unido a prevalência é de 65/100.000 habitantes⁵, enquanto que nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência é de 40 a 50 casos por 100.000 habitantes⁶. Porém, este fato tem sido foco de discussão, tendo em vista que, em estudo epidemiológico nos EUA, utilizando morbidade referida, a prevalência encontrada foi de 124 casos/100.000 habitantes⁷.

Uramoto et al⁸ demonstraram que a incidência da doença aumentou de 1,51/100.000 entre 1950 e 1979 para 5,56/100.000 entre 1980 e 1992, com significativa melhora na sobrevida destes pacientes. Este aumento de três vezes na

incidência de LES nos EUA nos últimos 40 anos deve-se ao maior reconhecimento de formas leves da doença, enquanto que o aumento da sobrevida deve-se ao tratamento mais adequado dos pacientes. Apesar de não haver estudos de incidência ou de prevalência em LES no Brasil, muitos especialistas acreditam que a incidência da doença é relativamente alta também em nosso país⁹.

A prevalência da doença parece ser afetada por aspectos geográficos e raciais, pelo sexo e pela idade. O LES é mais freqüente entre asiáticos, afro-americanos, afro-caribenhos e hispano-americanos^{6,10,11}. Porém, a doença é pouco freqüente em negros africanos¹². Entre a população negra, parece haver um gradiente de prevalência de LES da África para os EUA e da África para Europa, com menor prevalência nos povos africanos¹³, mas o número de estudos nesta região ainda é muito pequeno.

A manifestação clínica da doença também é influenciada por fatores étnicos. Pacientes negros com LES apresentaram mais comumente lesões discóides, serosite, anticorpos anti-Sm e anti-RNP e cilindrúria, quando comparados com pacientes brancos¹⁴. Os hispano-americanos diferem dos brancos e negros americanos por apresentarem mais freqüentemente doença cardíaca e renal¹⁵. A atividade clínica da doença também está relacionada com fatores étnicos, sendo mais freqüente em negros e hispânicos, quando comparados com brancos¹⁶.

O estudo de Alarcón et al¹⁶ favoreceu mais os fatores genéticos e étnicos como preditores de atividade de doença. Entretanto, observa-se a existência de um gradiente sócio-econômico de risco para a saúde^{15,17-20}. O baixo nível sócio-

econômico influenciou a expressão da doença, estando relacionado com pior prognóstico¹⁹. Isso se deve a uma combinação de fatores, tais como, o menor acesso destes pacientes ao sistema de saúde, poucas informações sobre sua doença, dificuldade na comunicação com o médico e menor entendimento quanto aos sintomas da doença que podem significar exacerbação, dificultando o adequado manuseio¹⁹.

Noventa por cento dos pacientes com LES são do sexo feminino, principalmente em idade fértil, o que sugere a participação de fatores hormonais na etiopatogenia da doença^{1,21}. Este dado reflete-se na relação de incidência de LES entre os sexos feminino e masculino nas diferentes faixas etárias: 2:1 na infância e nos idosos e 8:1 entre os adultos jovens²¹. Os hormônios sexuais têm influência na regulação do sistema imune por uma variedade de mecanismos, incluindo efeitos diretos nos linfócitos, através de seus receptores de superfície^{22,23}. Entretanto, nem todos os estudos epidemiológicos confirmaram a participação estrogênica²⁴⁻²⁶.

A predisposição genética para desenvolver LES tem sido demonstrada ao longo dos anos em estudos populacionais. A concordância da doença é de 24% entre gêmeos monozigóticos, enquanto que, entre gêmeos dizigóticos, é de 2%²⁷. Os estudos populacionais têm demonstrado associação não-uniforme de LES com vários genes do HLA humano, especialmente da classe II (DR, DP, DQ) e classe III (C2 e C4), localizados no cromossomo 6 e genes em duas regiões do cromossomo 1²⁸⁻³⁰. Estes dados sugerem uma situação complexa, sendo o LES uma doença poligênica, onde diferentes genes são responsáveis pela expressão de imunocomplexos, conduzindo a manifestações clínicas diversas da doença¹.

O início da doença ocorre entre 16 e 55 anos em 65% dos casos³¹, antes dos 16 anos em 20% dos casos³² e após 55 anos em 15% dos casos³³. O LES que se inicia na infância pode ter apresentação clínica inicial mais grave, entretanto, o padrão clínico na evolução da doença é similar ao da população adulta³⁴.

A apresentação clínica do LES no idoso tende a ser menos exuberante e, muitas vezes, pouco característica, o que pode retardar o diagnóstico, podendo ser a polimialgia reumática uma forma de apresentação inicial nesta população³⁵⁻³⁷. Outro motivo de atraso diagnóstico nestes pacientes é o fato do fator anti-nuclear (FAN), teste usualmente utilizado como rastreamento para o diagnóstico de LES, poder estar presente, em baixos títulos, em mais de 36% da população idosa saudável^{38,39}. Petri²⁰ demonstrou que o LES iniciado na idade adulta apresenta mais freqüentemente manifestações renais e cutâneas e que o LES no idoso apresenta maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares.

Fatores ambientais também têm uma influência importante na etiopatogenia da doença, demonstrada pela discordância apresentada por 76% dos gêmeos monozigóticos para LES clínico²⁷. Essa influência possui uma importância similar a susceptibilidade genética, como se observa através dos seus efeitos no sistema imune, desencadeada por infecções, uso de drogas ou luz ultra-violeta (UV).

Tem sido especulado que a alta incidência de doenças infecciosas, especialmente a malária, na África, possa ser fator de proteção para o desenvolvimento de LES⁴⁰. Por outro lado, a tripanosomíase e infecções por micobactérias podem induzir a sintomas semelhantes ao lupus, como também,

exacerbação da doença pode se seguir a infecções bacterianas. Pacientes com LES produzem anticorpos contra regiões protéicas de retrovírus homólogas a antígenos do HLA, o que pode contribuir para o desenvolvimento da auto-imunidade⁴¹. Infecção pelo vírus Epstein-Barr foi associada a LES em adultos jovens e crianças⁴².

O uso de algumas drogas, como a hidralazina e a procainamida, pode levar a um quadro de lupus induzido por droga, fenotipicamente diferente da doença idiopática, com menor prevalência de glomerulonefrite e predominância de anticorpos anti-histona⁴³.

A luz UV é um importante fator ambiental na etiopatogenia da doença, alterando a imunogenética do DNA. Ela pode estimular queratinócitos a expressar mais ribonucleoproteínas celulares (snRNPs) em suas superfícies e estimular linfócitos B a produzir auto-anticorpos contra estes antígenos⁴⁴. Além dos efeitos locais, a luz UV pode diminuir a metilação do DNA do linfócito T, que pode se tornar auto-reativo, resultando na formação de auto-anticorpos. Em um estudo clínico, Rihner & McGrath⁴⁵ demonstraram que a luz fluorescente emissora de radiação UV-B pode induzir atividade de doença em pacientes fotossensíveis.

1.2 Patogênese e Manifestações Clínicas

A patogênese do LES é complexa. O dano tecidual é desencadeado por auto-anticorpos, imuno-complexos e linfócitos T⁴⁶. A resposta auto-imune, decorrente da sinalização anormal de receptores de superfície e clearance

defeituoso de células apoptóticas, é responsável pela ativação e persistência de linfócitos T e B auto-reativos. Estes processos anormais têm múltiplos componentes, que incluem o processamento de antígenos pelas células apresentadoras de antígeno, com hiperativação de células T e B, e falência da rede de vigilância para controlar o processo.

A corrente de pensamento atual sobre a patogênese no LES é a de que a resposta auto-imune decorre da associação de vários fatores. Nesta visão, as estruturas nucleossômicas são os antígenos mais importantes na gênese de anticorpos anti-histona e anti-DNA⁴⁷. A interação dos linfócitos envolvidos na produção destes auto-anticorpos se dá através dos receptores de célula T (TCR) que, nestes pacientes, processam o sinal externo de maneira anormal, acelerando a resposta autoimune⁴⁸. A exposição destes antígenos estaria relacionada com apoptose deficiente ou deficiência nos mecanismos de clearance do material apoptótico. Esses antígenos, expostos ao sistema imune por tempo prolongado, tornar-se-iam antigênicos⁴⁷. O grau de resposta das células T aos auto-antígenos dependeria da duração e quantidade da sinalização dos TCR, facilitada pelo clearance deficiente, assim como da afinidade entre o TCR e seu ligante⁴⁸.

A importância da apoptose, neste processo, é demonstrada pela alta incidência de LES em pacientes com deficiência das frações C1q, C2 e C4 do complemento. Estes complementos têm papel importante no clearance de material apoptótico⁴⁸.

As anormalidades imunológicas decorrem da interação entre genes susceptíveis e estímulos ambientais, como infecção ou luz UV. Esta última, por

exemplo, pode induzir apoptose em células dérmicas, que resulta na apresentação de ácido ribonucléico (RNA), ácido desoxiribonucleico (DNA) e antígenos fosfolípedes ao sistema imune⁴⁹.

Os auto-anticorpos encontrados em pacientes com LES te grande importância clínica, pois alguns deles possuem alta especificidade diagnóstica, outros se associam a manifestações clínicas específicas, e títulos aumentados de alguns podem se correlacionar com atividade de doença causando direta ou indiretamente dano celular ou tissular⁵⁰.

Estes auto-anticorpos podem se ligar a estruturas intra-celulares, de membrana celular ou do soro. Os anticorpos anti-nucleares podem estar dirigidos contra o ácido desoxirribonucléico (anti-DNA), a histona (anti-histona), a ribonucleoproteínas (anti-Sm e anti- RNP), a fosfoproteína La, que se liga à RNA polimerase III (anti-La) e a proteína Ro, que se liga a pequenos RNAs citoplasmáticos (anti-Ro). No citoplasma, os ribossomos podem ser alvos de auto-anticorpos (anti-P) e, nas membranas celulares, podemos encontrar anticorpos dirigidos contra fosfolípidios (anticorpos anti-cardiolipina e fator coagulante lúpico), leucócitos, hemácias e plaquetas. Os anticorpos anti-fosfolípidios também podem ser encontrados no soro⁵⁰.

Os auto-anticorpos patogênicos têm alta afinidade por auto-antígenos e especificidade restrita⁴⁶. Os que causam dano direto são os que se ligam ao DNA, à proteína do complemento C1q, aos nucleosomos, à ribonucleoproteína Ro/SSA do glomérulo e às plaquetas e eritrócitos⁵¹.

O FAN continua sendo o melhor teste de rastreamento da doença, devendo ser realizado em todo paciente com suspeita de LES. Apesar de alguns destes anticorpos reagirem com antígenos que não são nucleares, mas preferencialmente citoplasmáticos ou de superfície, o nome FAN continua a ser utilizado. No LES, o principal antígeno para o FAN é a histona. Outros antígenos nucleares são os snRNPs. Dos antígenos predominantemente citoplasmáticos, temos as proteínas Ro e La e os RNP ribossomais. O FAN está presente, em título igual ou superior a 1:160, em praticamente todos os pacientes com a doença. Sua sensibilidade é de 91%, mas sua especificidade é de 72%. Ele pode ser positivo, geralmente com títulos menores, na Síndrome de Sjögren; Escleroderma; Artrite Idiopática Juvenil; Artrite Reumatóide e Doença Mista do Colágeno (DMC), assim como em pessoas saudáveis, principalmente idosos⁴⁷.

Os auto-anticorpos mais específicos para o diagnóstico de LES são o anti-DNA dupla hélice, presente em até 60% dos pacientes, e o anti-Sm, com frequência de 10% a 30%⁵⁰.

Alguns auto-anticorpos produzidos em pacientes com LES também podem aparecer em outras doenças reumáticas. Como exemplo, temos: Anti-DNA em alguns casos de Artrite Reumatóide; anti-RNP em DMC e em Escleroderma; anti-Ro e anti-La em Síndrome de Sjögren⁵⁰.

Associações de auto-anticorpos com manifestações clínicas específicas do LES também são encontradas. Assim, anti-dsDNA está associado à nefrite e doença em atividade; anti-RNP à miosite e Raynaud; anti-Sm à doença do sistema nervoso central (SNC) e nefrite e anti-Ro à linfopenia e fotossensibilidade. O anti-Ro também

está relacionado ao desenvolvimento de bloqueio cardíaco no lupus neonatal⁵². Outros auto-anticorpos patogênicos incluem o anticorpo anti- P, relacionado com depressão e psicose, e os anticorpos anti-fosfolípidios, relacionados com risco aumentado de trombose arterial e venosa, perda fetal e plaquetopenia⁵³.

Os imunocomplexos patogênicos, decorrentes da associação entre auto-antígenos e auto-anticorpos, têm peso molecular pequeno, por isso depositam-se nos tecidos em grande quantidade mais facilmente, sobrepunhando a capacidade de clearance do sistema imune. Alguns deles têm tropismo pelo tecido afetado, o que facilita o seu depósito⁴⁶.

O processo inflamatório do LES pode afetar qualquer órgão. As manifestações clínicas mais comuns são os sintomas constitucionais e as manifestações cutâneas, músculo-esqueléticas e renais¹.

Fadiga é o sintoma constitucional mais comum no LES, podendo estar associada à atividade clínica de doença ou ser secundária à depressão; estresse; anemia; hipotireoidismo ou ao uso de medicações, como corticóide. Febre pode refletir atividade de doença, infecção ou reação à droga¹.

Artalgia e/ou artrite constituem as manifestações clínicas mais comuns no LES, ocorrendo em até 90% dos pacientes. A artrite geralmente afeta poucas articulações, é raramente deformante, moderadamente dolorosa, migratória e assimétrica. Tenosinovite e mialgia também podem ocorrer¹.

As manifestações cutâneas do LES são variadas. Elas podem ser classificadas em específicas e inespecíficas. Das específicas, o clássico eritema em “asa de borboleta”, que aparece, geralmente, após exposição solar e acomete região malar e ponte do nariz, está presente em 1/3 dos pacientes. A fotossensibilidade é mais freqüente, acometendo 50% dos pacientes¹. O lupus cutâneo subagudo, caracterizado por *rash* papulo-escamoso e eritematoso, está relacionado a um curso mais benéfico da doença. A lesão discóide é uma lesão cutânea crônica caracterizada por placas ou pápulas eritematosas com área central hipopigmentada e pode estar presente em pacientes sem manifestações sistêmicas da doença ou como parte do LES. Lesões de mucosa, como faringite e úlceras orais também podem ocorrer.

O envolvimento renal está presente em até 50% dos pacientes e, usualmente, ocorre nos primeiros cinco anos de doença. Os sintomas não são geralmente relatados pelos pacientes até que a síndrome nefrótica (SN) ou a insuficiência renal se instalem. Várias formas de glomerulonefrite são observadas e o prognóstico depende do padrão histológico, do diagnóstico precoce e tratamento adequado¹.

A vasculite pode levar a úlceras de mucosa ou cutâneas, nefrite, cerebrite e pancreatite. Vasculite mesentérica pode estar associada a úlceras intestinais e sangramento retal. Ocorre geralmente em casos mais graves, sendo, geralmente, uma expressão clínica da doença em atividade¹.

O trato gastrointestinal é pouco acometido no LES. Hepatite é rara, mas até 30% dos pacientes tem alterações leves da função hepática. Ascite pode estar

associada a peritonite em 11% dos casos, mas achados inflamatórios em peritônio podem ser encontrados em até 60% das necrópsias¹.

As manifestações pulmonares, como pleurite; derrame pleural; pneumonite intersticial e hipertensão pulmonar podem ser observadas no LES. O derrame pleural ocorre em 30 a 60% dos pacientes e é geralmente bilateral e moderado¹. A pneumonite aguda pode simular uma pneumonia bacteriana e é caracterizada por febre, tosse, dispnéia e, ocasionalmente, hemoptise. Geralmente estes sintomas são acompanhados por outros sinais de atividade de doença. Hemorragia pulmonar é rara e geralmente grave. Hipertensão pulmonar pode estar associada a fenômeno de Raynaud¹.

O envolvimento cardíaco no LES pode acometer pericárdio, miocárdio, endocárdio, sistema de condução, valvas e artérias coronárias. A pericardite é a manifestação cardíaca mais freqüente, ocorrendo em 11% a 58% dos pacientes e, geralmente, está relacionada à atividade de doença⁵⁴. A miocardite lúpica tem maior prevalência em estudos de necrópsia e várias etiologias têm sido propostas, como a presença de antígenos cardíacos ou deposição de imunocomplexos que levariam à ativação de complemento, inflamação e dano miocárdico⁵⁴. A endocardite verrucosa, não infecciosa (Libman-Sacks) é pouco freqüente, podendo levar à insuficiência valvar significativa e ser fonte de êmbolos. Algumas manifestações cardíacas, como doença valvar e arterial coronariana, podem estar relacionadas ao anticorpo anti-fosfolípido⁵⁵. Existe ainda um aumento na freqüência de insuficiência coronariana nestes pacientes, devido, em parte, ao uso crônico de corticoesteróides, mas

também associada a fatores de risco clássicos para esta doença, como hipercolesterolemia e HAS⁵⁴.

As manifestações neurológicas do LES podem ocorrer em qualquer parte do sistema nervoso e o seu diagnóstico pode ser difícil. As causas secundárias, como infecção e uso de droga, devem sempre ser afastadas como causadoras dos sintomas. Na tentativa de padronizar a terminologia utilizada, após o consenso de 1999, o ACR propôs a classificação de 19 diferentes síndromes, agrupadas sob a denominação de lupus neuropsiquiátrico. São elas: meningite asséptica; doença cérebro-vascular; síndrome desmielinizante; cefaléia; corea; mielopatia; convulsão; estado confusional agudo; ansiedade; disfunção cognitiva; desordem do humor; psicose; síndrome Guillian-Barré; desordem autonômica; mononeuropatia; miastenia gravis; neuropatia craniana; plexopatia e polineuropatia⁵⁶.

Os olhos são freqüentemente acometidos na doença, sendo a cerconjuntivite seca a manifestação mais observada. Os exsudatos algodinosos (corpo citóide), secundários a vasculite retiniana, são patognomônicos, apesar de raros¹.

As manifestações hematológicas podem ocorrer em qualquer dos três setores celulares: leucopenia é freqüente, útil no diagnóstico e, na maioria dos casos, assintomática. Anemia leve a moderada é normalmente secundária à doença crônica, podendo também ser secundária à insuficiência renal ou perdas sanguíneas. A anemia mais característica do LES é a hemolítica auto-imune, pela ação direta dos auto-anticorpos. Trombocitopenia também é comum, mas raramente leva a sangramento¹.

1.3 Critérios Diagnósticos, Curso Clínico e Prognóstico

O diagnóstico precoce do LES é de vital importância. Os sintomas iniciais podem ocorrer muito antes de se estabelecer o diagnóstico, conduzindo a diferentes condutas. Por este motivo foi elaborado uma classificação diagnóstica para caracterizar melhor os pacientes com LES.

Em 1971, o primeiro critério para classificação do LES foi elaborado pela Associação Americana de Reumatologia (ARA)⁵⁷. Entretanto, a construção dos critérios da ARA foi baseada em um banco de dados criado na década de 60, quando não se realizava ainda FAN e anti-DNA .

Em 1982, estes critérios foram revisados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR)⁵⁸. O diagnóstico é feito com sensibilidade de 97% e especificidade de 95%, quando 4 ou mais dos 11 critérios estão presentes, simultânea ou cumulativamente, em qualquer intervalo de tempo.

Após um período de utilização rotineira, os critérios diagnósticos revisados do ACR foram atualizados em 1997⁵⁹ com o objetivo de aumentar a sensibilidade e especificidade. Nesta atualização, o teste positivo para células LE foi substituído pela presença dos anticorpos anti-fosfolipídios (anti-cardiolipina IgM ou IgG ou anticoagulante lúpico) (Anexo 1).

É importante notar que esta classificação foi idealizada para normatizar estudos comparativos entre LES e outras doenças reumáticas, nos quais os pacientes eram caucasianos, com diagnóstico estabelecido e acompanhados em

centros de referência⁵⁸. A sua aplicação, portanto, pode estar prejudicada para outras populações. Além disso, os critérios têm limitação intrínseca, como a exclusão de pacientes com LES que não preenchem os quatro critérios necessários para o diagnóstico. Visto que as manifestações do LES geralmente não ocorrem simultaneamente, pode ser necessário um longo período de acompanhamento clínico para que o diagnóstico seja firmado com base nos critérios do ACR⁶⁰.

O curso clínico do LES é caracterizado por períodos de remissão e exacerbação, num modelo que origina uma lesão irreversível ao longo do tempo.

A exacerbação é definida como o surgimento de um novo sintoma ou sinal de acometimento de órgão/sistema ou como piora do envolvimento de um órgão/sistema já afetado. Os vários índices existentes de mensuração de atividade de doença consideram os sintomas apresentados, os sinais de acometimento de órgão/sistema, alterações laboratoriais e mudanças no esquema de tratamento. Em um estudo prospectivo, Petri et al⁶¹ utilizaram quatro diferentes índices de atividade em 185 pacientes com LES. Ficou demonstrado que a exacerbação ocorre mais freqüentemente em pacientes com doença de longa duração e que a maioria dos eventos é constituída de sintomas constitucionais, músculo-esqueléticos e cutâneos⁶¹. Neste estudo, nenhum marcador sorológico esteve relacionado com os episódios de exacerbação, a exceção de hipocomplementenemia. Por outro lado, em um estudo prospectivo alemão, que utilizou o índice de atividade de doença para o LES (SLEDAI) em 120 pacientes acompanhados por três anos, a exacerbação da doença esteve associada ao FAN, anemia e linfocitopenia⁶².

Os períodos de exacerbação, como também o início da doença, podem estar relacionados com a exposição à luz UV, infecção, estresse, cirurgia e gestação. A luz UV pode induzir exacerbação ou desencadear a primeira manifestação da doença, caracterizada por *rash* malar eritematoso ou fotossensibilidade cutânea, associado ou não a sintomas constitucionais¹. Isto justifica um dos principais cuidados com os pacientes lúpicos, isto é, a proteção da pele contra luz UV.

A gestação também pode iniciar ou exacerbar a doença. A exacerbação pode ocorrer durante a gravidez ou no puerpério⁶³ e está associada a parto prematuro⁶⁴. A frequência de exacerbação é menor em mulheres com a doença bem controlada⁶⁵. O quadro clínico tende a ser leve em mães com doença moderada, e mais grave em pacientes com nefrite lúpica em atividade, a qual é um fator de risco independente para mortalidade fetal⁶⁶. A síndrome do anticorpo anti-fosfolípideo associado ao LES é outra importante causa de complicação na gravidez, podendo levar a aborto, pré-eclâmpsia e morte fetal⁶⁷.

A sobrevida dos pacientes com SLE aumentou nas últimas décadas. O primeiro estudo de mortalidade em LES, realizado por Merrel e Shulman⁶⁸, em 1955, demonstrou sobrevida após quatro anos do diagnóstico de 51%. Atualmente, nos estudos coorte, seguidos desde 1980, a sobrevida de cinco anos é superior a 90%⁶⁹. Em dois grandes estudos, um na Europa com 1.000 pacientes⁷⁰ e outro no Canadá com 665 pacientes⁷¹, demonstrou-se uma sobrevida de cinco anos em 95% e 93% respectivamente, e sobrevida de 10 anos em 85% da população do Canadá⁷¹. Urowith também observou uma maior sobrevida no estudo coorte da Universidade de Toronto, com 720 pacientes acompanhados por 24 anos⁷²,

provavelmente relacionada à melhor conduta terapêutica e intervenção precoce nas complicações apresentadas por estes pacientes. A proporção de mortalidade precoce por lupus ativo diminuiu ao longo do tempo⁶⁹. A doença apresenta padrão de mortalidade bimodal, com óbitos mais precoces por atividade de doença e/ou infecção intercorrente e, ao longo da evolução, como resultado de doença cardiovascular por aterosclerose, independente da atividade de doença⁷¹.

1.4 Avaliação dos Estudos Descritivos Publicados Sobre LES

A epidemiologia descritiva tradicional analisa, fundamentalmente, três características da doença ou condição estudada: pessoa, lugar e tempo⁷³ ou agente, hospedeiro e ambiente⁷⁴. Em outras palavras, os estudos descritivos tentam responder questões como: qual é a condição ou doença estudada (definição clara e específica de caso) e quem tem a doença em questão (sexo, idade, raça, ocupação, etc). Estes estudos podem também, a partir da observação, levantar hipóteses de relação de causalidade, que podem ser testadas em estudos com desenho analítico⁷⁵. Os estudos descritivos são, habitualmente, utilizados como abordagem de escolha para a investigação de uma nova doença ou de um aspecto clínico ou epidemiológico ainda pouco estudado de uma patologia já conhecida, representando uma interface importante entre as investigações clínicas e epidemiológicas⁷⁵.

As análises descritivas podem ser divididas em relato de caso, série de casos, estudos seccionais e ecológicos. Tais estudos têm se mostrado de grande

importância na clínica, sendo muito úteis no monitoramento e planejamento da saúde da população, pois detectam tendências em saúde pública. Como exemplo, no LES, podemos citar a diminuição da mortalidade e o aumento de sua incidência e prevalência nos países desenvolvidos nas últimas quatro décadas⁶⁹. O conhecimento deste fato ajuda no planejamento de divulgação e controle da patologia.

As séries de casos agregam casos individuais em um só relato. Este tipo de estudo pode resultar em achados mais consistentes que o relato de caso, no que diz respeito à possibilidade de formular hipóteses de causalidade entre eventos, visto que descreve as características encontradas em vários indivíduos com a mesma patologia. Também tem grande importância na prática clínica, na medida que descreve a situação clínico-epidemiológica de uma doença em uma dada população residente em uma determinada área geográfica⁷⁵.

Os estudos descritivos muito têm contribuído para sugerir hipóteses de causalidade no LES, posteriormente testadas em investigações analíticas. Como exemplo, podemos citar a alta frequência da condição em mulheres, demonstrada em várias séries de casos ao redor do mundo, o que desencadeou a realização de estudos analíticos para testar a associação da doença com fatores hormonais. Posteriormente, o estudo de caso-controle de Hochberg & Kaslow⁷⁶, veio demonstrar a associação de LES com perda fetal, mas não com infertilidade, idade

na menarca ou no primeiro intercurso sexual, irregularidade menstrual ou uso de contraceptivo oral⁷⁶.

No entanto, os estudos descritivos podem ser mal utilizados por epidemiologistas e clínicos. Erros freqüentes neste tipo de análise incluem a ausência de uma definição clara e específica dos casos e a interpretação errada dos resultados. Deve ficar claro no estudo os critérios de inclusão e de exclusão dos casos. Além disso, por não possuírem grupo de comparação, os estudos descritivos não permitem conclusão sobre relação de causalidade entre eventos, podendo apenas sugerir hipóteses a serem testadas⁷⁷.

No Brasil, os estudos descritivos em LES têm contribuído para a caracterização da doença em nosso país^{9,37,78-84}, porém ainda com restrições. Não existem até o momento estudos de prevalência/incidência da doença; a população é miscigenada, o que interfere na interpretação da relação da raça com a doença; os estudos são geralmente realizados em hospitais terciários, o que pode levar a uma interpretação errada do impacto da patologia, visto que os casos mais graves são encaminhados para estes serviços, e os estudos são realizados, geralmente, nas regiões sul e sudeste, economicamente mais desenvolvidas, que podem não representar todo o país.

A importância crescente do LES na prática clínica, associada à escassez de trabalhos relacionados ao tema na literatura brasileira, e, principalmente, nordestina, motivou a realização desta pesquisa. O conhecimento das características clínicas e laboratoriais da doença em nossa população contribuirá

para uma melhor caracterização do LES em nosso meio. Sendo assim, este estudo justifica-se por apresentar uma descrição detalhada de um número grande de casos

de LES, em residentes no Recife, acompanhados por um único observador por mais de 30 anos.

CAPÍTULO 2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever e comparar as características clínicas e epidemiológicas de 151 pacientes com LES, acompanhados no períodos de 1963 a 1997.

2.2 Específicos

Descrever e comparar os pacientes acompanhados no período de 1963 a 1981 (grupo I) e no período de 1982 a 1997 (grupo II) segundo:

- Características clínicas;
- Características laboratoriais;
- Características epidemiológicas.

CAPÍTULO 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 População e Período de Estudo

Foram estudados 151 pacientes com LES, acompanhados na clínica privada Dr Paulo Meireles, em Recife/PE, no período de 1963 a 1997.

3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, com grupos internos de comparação.

3.3 Definição de Caso

Todos os pacientes que preencheram pelo menos 4 critérios do ACR, revisados em 1982, para o diagnóstico de LES. Foram selecionados 151 pacientes.

3.4 Identificação dos Casos, Entrada e Saída do Estudo

Os pacientes foram identificados pelo nome e pelo número do prontuário médico. Considerou-se entrada no estudo a primeira consulta na clínica e saída do estudo, a última consulta na clínica ou óbito.

3.5 Categorização dos Grupos

Os pacientes foram divididos em dois grupos de análise, de acordo com o período de entrada no estudo.

1. O grupo I incluiu os pacientes cujo primeiro atendimento ocorreu no período de 1963 a 1981;
2. O grupo II incluiu os pacientes cujo primeiro atendimento ocorreu no período de 1982 a 1997.

3.6 Coleta dos Dados

Os prontuários médicos dos pacientes em estudo foram revisados quanto aos aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos e o curso clínico da doença foi descrito. O banco de dados foi construído a partir do preenchimento de questionário previamente definido. Todos os pacientes foram entrevistados, examinados e acompanhados por um único observador, que também acompanhou o preenchimento dos questionários. A definição e categorização das variáveis são mostradas nos anexos 2,3 e 4.

3.6.1 Avaliação das Características Demográficas e Clínicas

As seguintes informações foram obtidas a partir das fichas clínicas dos doentes: sexo, raça, idade no início dos sintomas e no início do acompanhamento, história familiar de LES e história progressiva de sintomas relacionados com a doença.

Determinou-se como início da doença a época em que o paciente apresentou o primeiro sintoma considerado pelo médico assistente como claramente atribuível ao LES. A história ou a presença de febre também foi considerada.

Os órgãos e sistemas analisados foram: cardiovascular, respiratório, gastrintestinal, neuropsiquiátrico, sistema retículo-endotelial, ocular, osteoarticular, renal e cutâneo. Cada manifestação clínica foi definida como presente ou ausente, no início do acompanhamento ou em qualquer momento da evolução clínica. Considerou-se comprometimento renal a presença de cilindrúria (podendo ser cilindro céreo, granuloso ou hemático); proteinúria persistente > 0,5 g/dia ou > de 3+, se o exame quantitativo não foi realizado, e/ou aumento sérico da concentração de creatinina. Serosite foi definida pela presença de pleurite (história convincente de dor pleurítica, atrito ou evidência de derrame pleural) e/ou pericardite (documentado por ECG, atrito ou evidência de derrame pericárdico).

A frequência de gravidez foi determinada, assim como a frequência de complicações obstétricas. A associação com outras doenças auto-imunes também

foi pesquisada, de acordo com os achados clínicos e métodos complementares. O tempo de acompanhamento dos pacientes e a evolução para óbito foram determinados.

3.6.2 Avaliação Laboratorial

Os seguintes dados laboratoriais foram analisados: FAN (positivo ou negativo), células LE (positivo ou negativo), anticorpo anti-RNP e Sm (positivo ou negativo), anticorpo anti-Ro (positivo ou negativo), anticorpo anti-cardiolipina IgG ou IgM (positivo: >10 ou negativo), anticorpo anti-dsDNA (positivo ou negativo), VDRL (positivo ou negativo), tempo parcial de tromboplastina -TTP- (normal ou alargado), frações do complemento -C3, C4- e CH50- (normal ou baixo), prolactina sérica (normal ou aumentada), albumina sérica (normal ou diminuída: < 3,5 mg/dl), gamaglobulina sérica (normal ou aumentada: > 1,8 mg/dl), creatinina sérica (normal ou aumentada: > 1,2 mg/dl).

No hemograma foram analisados: contagem de hemácias (anemia: concentração de hemoglobina <11g/dl), contagem de leucócitos (leucopenia: leucócitos < 4.000 cel/mm³), contagem de plaquetas (plaquetopenia: plaquetas <100.000 cel/mm³).

A análise urinária avaliou a presença de proteína, hemácias ou cilindros (granulosos, hemáticos ou céreos) no exame do sedimento, além da excreção de proteína em amostra de urina de 24 h (normal ou aumentada: maior ou igual a 0,5

g/l). Cada exame laboratorial foi definido como normal ou alterado no início do acompanhamento ou em qualquer momento da evolução.

As técnicas laboratoriais utilizadas foram: FAN detectado por imunofluorescência indireta em “imprint” de células hepáticas de rato e cultura de célula HEP 2; anticorpo anti ds-DNA detectado por imunofluorescência indireta usando *Crithidia luciliae* como substrato; os anticorpos anti antígenos nucleares extraídos (Ro, La, Sm e RNP) foram detectados usando-se hemaglutinação passiva (kit Hemagem); o anticorpo anti-cardiolipina (ACL) IgG e IgM foi detectado por eletroimuno ensaio (EIE); as frações do complementos C3 e C4 foram medidos pelo método da turbimetria (BEHRING) e o CH50 por método de imunohemólise (50% hemólise).

3.7 Descrição e Análise dos Dados

Foram descritas e analisadas as distribuições de frequência das seguintes características dos casos nos grupos I e II:

- Relacionadas ao indivíduo: sexo, idade no início da doença e no início do acompanhamento, raça, história familiar de LES;

- Relacionadas à doença: sintomas iniciais, manifestações clínicas cumulativas por aparelhos e sistemas, alterações laboratoriais cumulativas;
- Relacionadas à gravidez: frequência de gestação e complicações obstétricas;
- Associação com outras doenças auto-imunes;
- Tempo de acompanhamento;
- Óbito.

3.8 Análise Estatística

Todos os dados foram computados e analisados utilizando-se o pacote estatístico Epi Info 6.04. Os resultados foram apresentados em forma de médias e distribuição de frequências.

A significância estatística das diferenças encontradas entre as frequências das características dos casos nos dois grupos, transformadas em variáveis categóricas, foi testada por meio do teste do qui-quadrado de Pearson ou, quando necessário, do teste exato de Fisher. Considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$ (5%). Todos os testes estatísticos foram bicaudais.

3.9 Limitações Metodológicas do Estudo

Por se tratar de uma clínica privada, poucos pacientes de baixa renda foram incluídos no estudo, conseqüentemente, também poucos de raça negra. Isto pode ter gerado viés de seleção.

A possível fonte de viés de classificação, devido ao período do estudo ser muito longo, foi minimizada pelo fato de todos os doentes terem sido acompanhados pelo mesmo médico e terem preenchido os critérios de classificação do ACR para o diagnóstico do LES, como critério de inclusão no estudo.

Por não se tratar de um serviço público, dotado de laboratório de análises clínicas e imunológicas, os pacientes realizaram exames laboratoriais em serviços privados, o que poderia gerar interpretação equivocada dos resultados por diferença de técnica utilizada, porém estes exames foram realizados por laboratórios com técnica normatizada.

3.10 Análise pela Comissão de Ética do Centro de Ciência da Saúde

O projeto desta pesquisa intitulado “Lupus Eritematoso Sistêmico: Características Clínico-Laboratoriais de 151 Casos em uma Clínica Privada de Recife/PE” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde em 04 de setembro de 2002 conforme ofício número 261/2002- CEP/CCS. Todos os prontuários foram analisados com o consentimento prévio de seu guardião.

CAPÍTULO 4 RESULTADOS

4.1 Características dos Pacientes e Tempo de Evolução

Dentre os 151 pacientes estudados, 32 (21,2%) iniciaram seu acompanhamento na clínica no período de 1963 a 1981 (grupo I), e 119 pacientes (78,8%), no período de 1982 a 1997 (grupo II). Os dois grupos foram semelhantes quanto à faixa etária no início do acompanhamento, sexo e raça (Tabela 1).

TABELA 1. Características demográficas de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo grupo de acompanhamento.

Características demográficas	Grupos				χ^2	Valor de p
	I		II			
	n	%	n	%		
Faixa etária					5,97	0,214
< 20	02	6,3	27	22,7		
20 a 29	11	34,4	39	32,8		
30 a 39	11	34,4	29	24,4		
40 a 49	07	21,9	17	14,3		
\geq 50	01	3,1	07	5,9		
Sexo					0,03	0,862
Masculino	03	9,4	10	8,4		
Feminino	29	90,6	109	91,6		
Raça					2,27	0,131
Branco	32	100,0	111	93,3		
Não branco	00	0,0	08	6,7		

Cento e trinta e oito pacientes (91,4%) eram do gênero feminino, sendo 29 do grupo I e 109 do grupo II, e 13 (8,6%) do gênero masculino, sendo três do grupo I e 10 do grupo II. Cento e quarenta e três pacientes eram brancos, sendo 32 do grupo I e 111 do grupo II, sete eram pardos, todos do grupo II e somente um paciente era negro, também do grupo II.

A idade mínima no início dos sintomas foi de 7 anos, máxima de 54 anos, com média de 27 anos e desvio padrão de 10,7. Quarenta e seis pacientes (30,5%) apresentaram os primeiros sintomas da doença com idade igual ou inferior a 20 anos e apenas três pacientes (2,0%), com idade igual ou superior a 50 anos.

A idade mínima no início do acompanhamento foi de 9 anos e a máxima de 55 anos, com média de 30 anos e desvio padrão de 10,9. A faixa etária mais freqüente no início do acompanhamento foi a de 20 a 39 anos nos dois grupos.

(Gráfico 1).

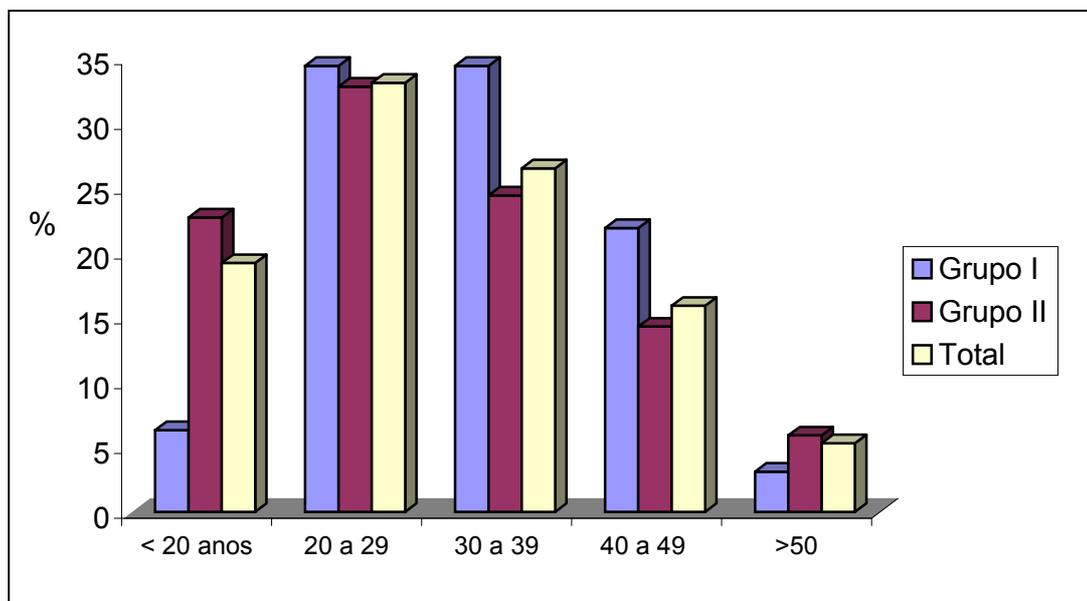


Gráfico 1.

Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo faixa etária e grupo de acompanhamento.

A idade média no início dos sintomas e no início do acompanhamento foi mais alta no grupo I (29 anos e 32 anos, respectivamente) que no grupo II (26 e 29 anos, respectivamente).

Foram avaliados mais de uma vez na clínica 135 pacientes, sendo 28 no grupo I e 107 no grupo II. O tempo mínimo de evolução foi de um mês e o máximo de 321 meses, resultando em um tempo médio de 57 meses. Observa-se que 25% dos pacientes do grupo I foram acompanhados por mais de 10 anos, enquanto que 13% dos pacientes do grupo II foram acompanhados por este mesmo período. Por outro lado, 42,8% dos pacientes do grupo I foram acompanhados por um período que variou de 1 a 10 anos, enquanto que 59% dos pacientes do grupo II foram acompanhados pelo mesmo período. Essas diferenças foram estatisticamente significativas (Tabela 2).

TABELA 2. Distribuição de 135 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo tempo de acompanhamento e grupo de acompanhamento.

Tempo de acompanhamento	Grupos				Total	
	I		II		n	%
	n	%	n	%		
Menos de 1 ano	09	32,1	30	28,0	39	28,9
De 1 a menos de 5 anos	06	21,4	34	31,8	40	29,6
De 5 a menos de 10 anos	06	21,4	29	27,1	35	25,9
De 10 a menos de 15 anos	03	10,7	13	12,1	16	11,9
15 anos ou mais	04	14,3	01	0,9	05	3,7
Total	28	100,0	107	100,0	135*	100,0

* Foram excluídos os pacientes avaliados apenas uma vez.

$\chi^2 = 11,9$ p = 0,018

4.2 Características Clínicas

As alterações clínicas mais frequentes no início da doença foram as osteoarticulares (Gráfico 2). Artralgia ou artrite caracterizaram os primeiros sintomas do LES em 109 pacientes (72,2%). As manifestações cutâneas também foram bastante comuns, ocorrendo em 72 pacientes (47,7%). Não houve diferença entre os grupos em relação aos sintomas iniciais da doença (Gráfico 2). Febre foi relatada ou observada em 70 pacientes (46,4%). Em relação aos antecedentes, 46 pacientes (30,5%) referiram história de LES em familiares.

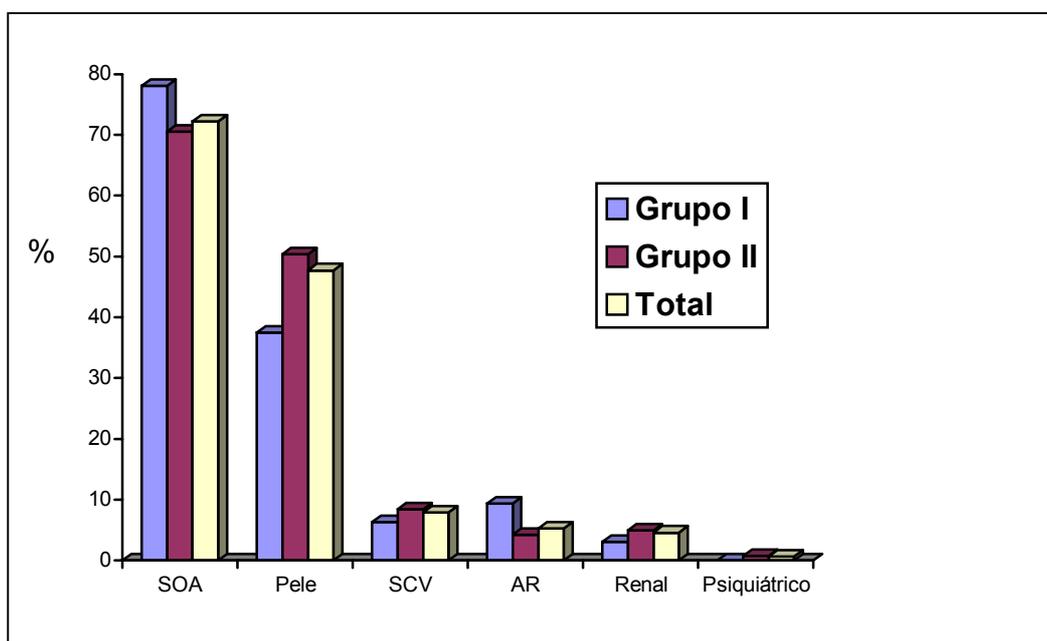


Gráfico 2.

Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo o sistema acometido no início da doença e grupo de acompanhamento.

As manifestações clínicas do LES foram analisadas cumulativamente comparando-se os grupos. Quando agrupadas por aparelho e sistema, as manifestações osteoarticulares e cutâneas foram as mais frequentes, ocorrendo em 94,7% e 91,4% dos pacientes, respectivamente (Tabela 3).

As alterações renais e vasculares ocorreram em algum momento da evolução em 58,3% e 55,6% dos pacientes. As manifestações oculares e digestivas foram menos frequentes. Os pacientes do grupo I apresentaram sintomas cardíacos com maior frequência, quando comparados com pacientes do grupo II ($\chi^2=6,941$ e $p=0,08$). Por outro lado, os sintomas osteoarticulares foram significativamente mais frequentes no grupo II ($\chi^2=4,198$ e $p=0,04$), assim como os sintomas cutâneos ($\chi^2=5,307$ e $p=0,021$) (Tabela 3).

Artralgia esteve presente em algum momento da evolução da doença em 87,4% dos pacientes e artrite em 76,2%. Estas manifestações foram as mais frequentes nos dois grupos estudados. A deformidade articular ocorreu em seis pacientes, sendo, em dois deles, caracterizada por ser redutível e não erosiva (artropatia de Jaccoud).

As manifestações cutâneas mais frequentes foram alopecia, fotossensibilidade e *rash* malar eritematoso, que ocorreram em 74,2% , 48,3% e 42,4% dos pacientes, respectivamente. Alopecia e fotossensibilidade cutânea foram significativamente mais frequentes no grupo II, quando comparado com o grupo I ($p=0,002$ para alopecia e $p=0,029$ para fotossensibilidade cutânea).

Oitenta e oito pacientes (58,3%) desenvolveram nefropatia e em 16,6% ocorreu SN. Dezesesseis pacientes (10,6%) evoluíram para insuficiência renal crônica (IRC). Apesar de não haver diferença entre os grupos no que se refere às manifestações renais analisadas globalmente, quando comparamos os grupos por manifestação renal isolada, o grupo I apresentou síndrome nefrótica com maior frequência em relação ao grupo II ($p=0,012$).

O fenômeno de Raynaud, a vasculite de pele e a vasculite oral foram as principais manifestações vasculares na população estudada, ocorrendo em 31,8%, 26,5% e 13,9% dos pacientes, respectivamente. Acometimento vascular visceral foi diagnosticado em apenas um paciente, que apresentou vasculite mesentérica.

Trinta e três pacientes (21,9%) apresentaram linfadenomegalia e 24 pacientes (15,9%) evoluíram com esplenomegalia.

Dor torácica foi a manifestação respiratória mais freqüente, ocorrendo em 25,2% dos pacientes, mas em apenas 10,5% destes pacientes havia sinais de comprometimento pleural ou pulmonar. Dezenove pacientes (12,6%) apresentaram pleurite e apenas dois pacientes receberam diagnóstico de fibrose pulmonar. Pneumonite ocorreu em 4,6% dos pacientes.

Pericardite ocorreu em 16,6% dos pacientes e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em 6%. Não houve diferença estatística entre os grupos, quando comparamos estas manifestações isoladamente, apesar de ICC ter sido mais freqüente no grupo I. Miocardite ocorreu em três pacientes e endocardite em apenas um. Dois pacientes apresentaram infarto agudo do miocárdio.

Considerando-se serosite como a ocorrência de pleurite ou pericardite, 18 pacientes evoluíram com pericardite, nove com pleurite e oito com os dois quadros associados, em um total de 37 pacientes (24,5%). Destes, dez (27%) pertenciam ao grupo I e 27 (73%) ao grupo II, não havendo diferença estatística entre os grupos.

Cefaléia foi o sintoma neurológico mais freqüente, ocorrendo em quase 30% dos pacientes. Nove pacientes apresentaram convulsão, um paciente apresentou coréia e um paciente evoluiu com neuropatia periférica. Depressão respondeu por 90,4% das manifestações psiquiátricas, ocorrendo em 31% dos pacientes. Treze pacientes (8,6%) apresentaram distúrbio de comportamento e quatro pacientes receberam diagnóstico de psicose.

Conjuntivite foi responsável por 60% de todas as manifestações oculares. Nove pacientes apresentaram corpo citóide ao exame de fundo de olho e três pacientes evoluíram com uveíte.

Das manifestações digestivas, a mais freqüente foi afta, que ocorreu em 10,6% dos pacientes. Hepatite não relacionada com uso de drogas ou infecção viral foi diagnosticada em apenas um paciente

TABELA 3. Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo a ocorrência de manifestações clínicas em qualquer momento da evolução da doença e grupo de acompanhamento.

Manifestações clínicas	Grupos					
	I (n = 32)		II (n = 119)		Total (n = 151)	
	n	%	n	%	n	%
Sistema osteo-articular*	28	87,5	115	96,6	143	94,7
Artralgia	25	78,1	107	89,9	132	87,4
Artrite	22	68,8	93	78,2	115	76,2
Deformidade articular	01	3,1	05	4,2	06	4,0
Pele*	26	81,3	112	94,1	138	91,4
Alopecia*	17	53,1	95	79,8	112	74,2
Fotossensibilidade*	10	31,3	63	52,9	73	48,3
Rash malar	11	34,4	53	44,5	64	42,4
Outros rashes	10	31,3	44	37,0	54	35,8
Petéquia	02	6,3	14	11,8	16	10,6
Hiperpigmentação	-	0,0	12	10,1	12	7,9
Púrpura	-	0,0	11	9,2	11	7,3
Outros	10	31,3	28	23,5	38	25,2
Aparelho renal	19	59,4	69	58,0	88	58,3
Edema	10	31,3	23	19,3	33	21,9
Síndrome nefrótica*	10	31,3	15	12,6	25	16,6
Insuf. Renal crônica	03	9,4	13	10,9	16	10,6
Síndrome nefrítica	04	12,5	05	4,2	09	6,0
Hematúria macrosc.	01	3,1	00	0,0	01	0,7
Aparelho vascular	18	56,3	66	55,5	84	55,6
Fenômeno de Raynaud	14	43,8	34	28,6	48	31,8
Vasculite pele	03	9,4	37	31,1	40	26,5
Vasculite oral	04	12,5	17	14,3	21	13,9
Trombocitose	03	9,4	05	4,2	08	5,3
Tromboembolia	01	3,1	03	2,5	04	2,6
Vasculite cerebral	-	-	02	1,7	02	1,3
Vasculite visceral	-	-	01	0,7	01	0,7
Hipertensão arterial	14	44,0	43	36,1	57	37,7

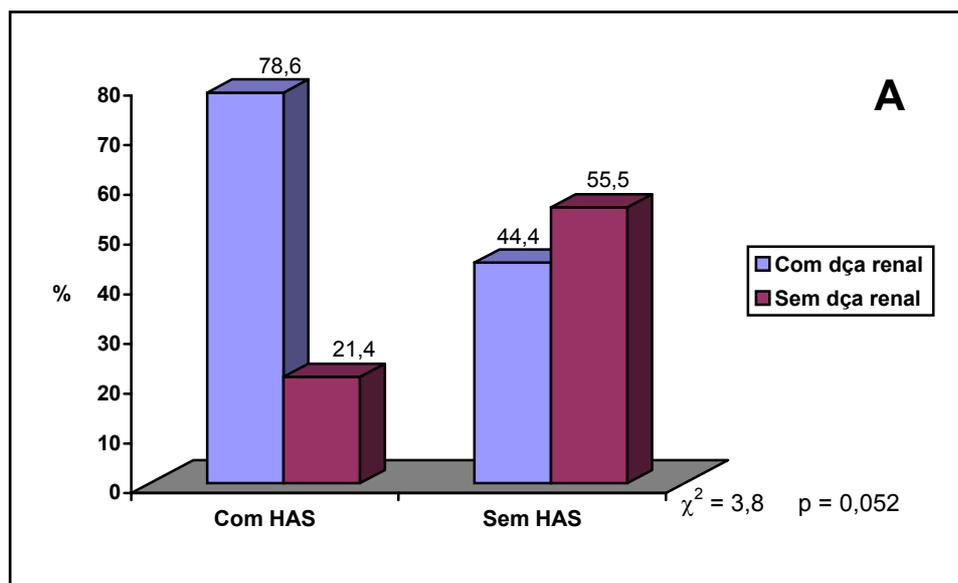
* Associação Estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

TABELA 3. CONTINUAÇÃO

Manifestações Clínicas	Grupos					
	I (n = 32)		II (n = 119)		Total (n = 151)	
	n	%	n	%	n	%
Sist retículo-endotelial	11	34,4	41	34,5	52	34,4
Linfadenomegalia	02	6,3	31	26,1	33	21,9
Esplenomegalia	09	28,1	15	12,6	24	15,9
Psiquiátrico	11	34,4	41	34,5	52	34,4
Depressão	09	28,1	38	31,9	47	31,1
Distúrbios de comportamento	03	9,4	10	8,4	13	8,6
Psicose	-	-	04	3,4	04	2,6
Aparelho respiratório	11	34,4	40	33,6	51	33,8
Dor torácica	06	18,8	32	26,9	38	25,2
Pleurite	06	18,8	13	10,9	19	12,6
Pneumonite	-	-	07	5,9	07	4,6
Fibrose pulmonar	-	-	02	1,7	02	1,3
Sistema nervoso	08	25,0	42	35,3	50	33,1
Cefaléia	08	25,0	34	28,6	42	27,8
Convulsão	01	3,1	08	6,7	09	6,0
Tremor	-	-	01	0,8	01	0,7
Neuropatia periférica	-	-	01	0,8	01	0,7
Coréia	-	-	01	0,8	01	0,7
Coração*	13	40,6	22	18,5	35	23,2
Pericardite	06	18,8	19	16,0	25	16,6
ICC	04	12,5	05	4,2	09	6,0
Miocardite	02	6,3	01	0,8	03	2,0
Infarto agudo miocárdio	01	3,1	01	0,8	02	1,3
Endocardite	-	-	01	0,8	01	0,7
Cor pulmonale	-	-	01	0,8	01	0,7
Olhos	07	21,9	16	13,4	23	15,2
Conjuntivite	02	6,3	12	10,1	14	9,3
Corpo citóide	06	18,8	03	2,5	09	6,0
Ceratite	-	-	03	2,5	03	2,0
Uveíte	-	-	03	2,5	03	2,0
Olho ceco	01	3,1	01	0,8	02	1,3
Aparelho digestivo	03	9,4	21	17,6	24	15,9
Afta	01	3,1	15	12,6	16	10,6
Ascite	02	6,3	03	2,5	05	3,3
Disfagia	-	-	02	1,7	02	1,3
Hepatite	-	-	01	0,8	01	0,7
Dor abdominal	-	-	01	0,8	01	0,7

* Associação Estatisticamente significativa (p < 0,05)

A hipertensão arterial sistêmica ocorreu em 37,7% dos pacientes e esteve associada a comprometimento renal. Observou-se que, dentre os 14 pacientes com hipertensão arterial do grupo I, 78,6% apresentavam comprometimento renal, caracterizada por proteinúria, cilindrúria e/ou aumento de creatinina sérica, enquanto que 21,4% não apresentavam estas alterações, e esta diferença tendeu a ser estatisticamente significativa ($p=0,052$). Em relação ao grupo II, dentre os 43 pacientes hipertensos, 72,1% apresentaram comprometimento renal e 27,9% não apresentaram este comprometimento. A diferença foi estatisticamente significativa ($p= 0,019$).



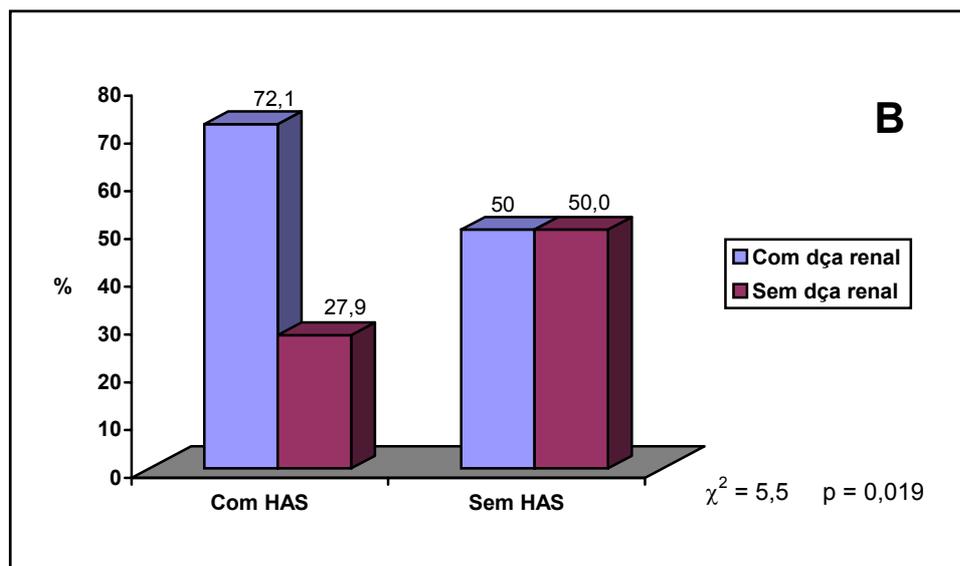


Gráfico 3.

Associação entre HAS e comprometimento renal em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no grupo I (3A) e no grupo II (3B)

Para fim de análise dos resultados laboratoriais, considerou-se o número de exames realizados e determinou-se a frequência de exames alterados. Todos os resultados laboratoriais estão descritos nas Tabelas 5 e 6.

Pelo menos um auto-anticorpo (FAN, DNA, Sm, RNP, Ro ou ACL) foi dosado em 81,2% dos pacientes do grupo I e em 98,3% dos pacientes do grupo II, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

TABELA 4. Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo realização de dosagem de auto-anticorpos e grupo de acompanhamento.

Dosagem de algum auto-anticorpo	Grupos				Total	
	I		II		n	%
	n	%	n	%		
Sim	26	81,2	117	98,3	143	94,7
Não	06	18,7	02	1,7	08	5,3
Total	32	100,0	119	100,0	151	100,0

$\chi^2 = 14,64$ $p = 0,0012$

A freqüência de positividade dos auto-anticorpos nos pacientes estudados foi a seguinte: FAN em 93,0% dos pacientes testados; anti-Ro, 54,2%; anti-dsDNA 48,1%; anti-cardiolipina IgG ou IgM 42,5%; anti-RNP 37,7% e anti-Sm 27%, não havendo diferença entre os grupos (Tabela 5).

A célula LE foi detectada em 84,4% dos pacientes do grupo I e em 51,3% dos pacientes do grupo II, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0,015$). O teste sorológico para sífilis (VDRL) falso positivo foi encontrado em 12,5% dos pacientes do grupo I e em 13,7% dos pacientes testados do grupo II, não havendo diferença entre os grupos.

Hipocomplementenemia ocorreu com freqüência elevada. Baixa concentração sérica da fração C3 do complemento foi observada em 61,3% dos pacientes testados; da fração C4 do complemento em 46,5% e de CH50 em 60,4%. Dos 73 pacientes que realizaram dosagem de prolactina sérica, 15 (20,5%) apresentaram hiperprolactinemia. Estes resultados foram semelhantes para os dois grupos.

Na série hematológica, os resultados demonstraram presença de anemia em 58% dos pacientes testados; leucopenia em 75,7% e plaquetopenia em 14,7%. Alargamento do TTP foi observado em 25% dos pacientes, não havendo diferença entre os grupos.

Os achados da eletroforese protéica foram significativamente diferentes nos dois grupos: hipoalbuminemia foi encontrada em 67,7% dos pacientes no grupo I e em 33,6% dos pacientes no grupo II ($p=0,000$); hipergamaglobulinemia ocorreu em 77,4% dos pacientes no grupo I e em 49,6% no grupo II ($p=0,005$) (Tabela 5).

A dosagem da concentração sérica de creatinina foi realizada em 142 (94%) dos pacientes; destes, 21 (14,8%) apresentaram valores acima do normal. Não houve diferença entre os grupos.

O exame do sedimento urinário foi realizado em 144 pacientes e dosagem de proteína em urina de 24 horas, em 95 pacientes (Tabela 6). Hematúria esteve presente em 38,9% dos exames realizados e leucocitúria em 38,9%. Cilindros granulosos foram observados em 36,7% dos pacientes no grupo I e em 11,4% dos pacientes no grupo II, sendo estatisticamente mais freqüente no grupo I ($p=0,000$). Cilindros hemáticos foram observados em apenas dois pacientes. Cilindros céreos não foram observados. Proteína esteve presente em 41% dos sedimentos analisados. A dosagem de proteína em urina de 24 horas demonstrou-se elevada em 49,8% dos pacientes, sendo mais freqüente no grupo I (62,5%) que no grupo II (45,1%), apesar da diferença não ser estatisticamente significativa.

TABELA 5. Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo a ocorrência de alterações laboratoriais em qualquer momento da evolução da doença e grupo de acompanhamento.

	Grupos								
	I			II			Total		
	Nº de exames realizados	Nº de exames alterados	%	Nº de exames realizados	Nº de exames alterados	%	Nº de exames realizados	Nº de exames alterados	%
Fator anti-núcleo	26	23	88,4	117	110	94	143	133	93,0
Anticorpo anti-Ro	07	03	42,9	76	42	75,3	83	45	54,2
Anticorpo anti-dsDNA	19	11	58,0	110	51	46,4	129	62	48,1
Anticorpo anti-cardiolipina IgG/ IgM	05	03	60,0	75	31	41,3	80	34	42,5
Células LE*	32	27	84,4	100	61	51,3	132	88	58,3
Anticorpo anti-RNP	14	05	35,7	108	41	38,0	122	46	37,7
Anticorpo anti-Sm	14	03	21,4	108	30	27,8	122	33	27,0
VDRL positivo	24	03	12,5	95	13	13,7	119	16	13,4
Fração C3 do complem.	26	16	61,5	116	71	61,2	142	87	61,3
Fração C4 do complem.	08	02	25,0	91	44	48,3	99	46	46,5
CH50	13	06	46,2	88	55	62,5	101	61	60,4
Prolactina	04	01	25,0	69	14	20,3	73	15	20,5
Hemoglobina	31	20	64,5	119	67	56,3	150	87	58,0
Leucócitos	31	24	77,4	117	88	75,2	148	112	75,7
Plaquetas	16	02	12,5	93	14	15,1	109	16	14,7
Albumina*	31	21	67,7	116	39	33,6	147	60	40,8
Gama globulina*	31	24	77,4	117	58	49,6	148	82	55,4
Tempo parcial de trombotoplastina	03	01	33,3	69	17	24,6	72	18	25,0
Creatinina sérica	29	06	20,7	113	15	13,3	142	21	14,8

* Associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

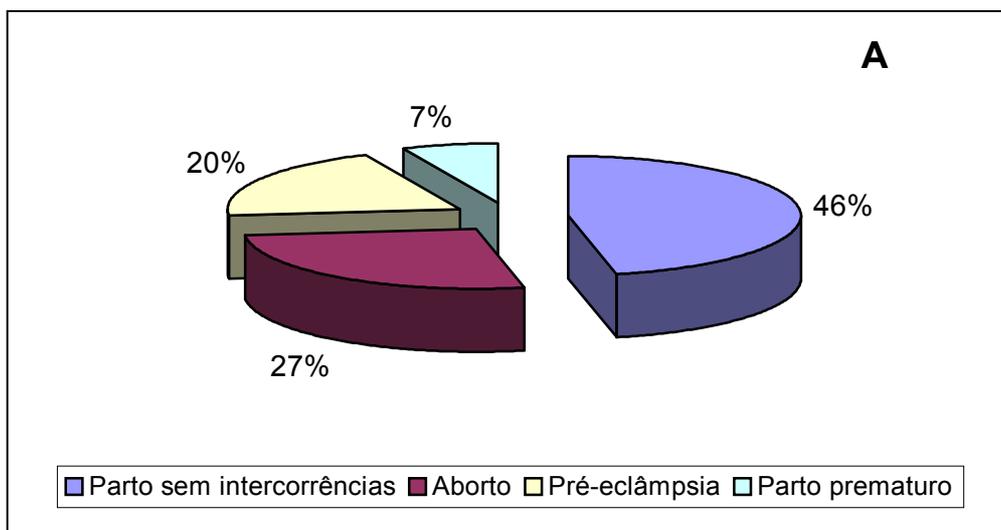
TABELA 6. Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo a ocorrência de alterações urinárias em qualquer momento da evolução da doença e grupo de acompanhamento.

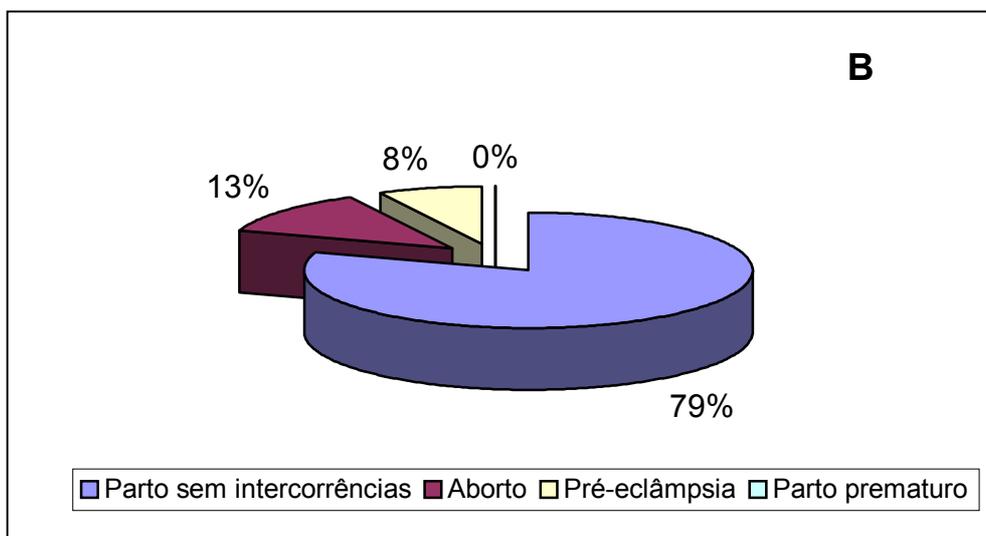
	Grupos								
	I			II			Total		
	Nº de exames realizados	Nº de exames alterados	%	Nº de exames realizados	Nº de exames alterados	%	Nº de exames realizados	Nº de exames alterados	%
Proteína	30	13	46,7	114	45	39,5	144	59	41,0
Hemácia	30	12	40,0	114	44	38,6	144	56	38,9
Leucócito	30	11	36,7	114	44	38,6	144	55	38,2
Cilindros granulosos*	30	11	36,7	114	13	11,4	144	24	16,6
Cilindros hemáticos	30	01	3,3	114	01	0,8	144	02	0,7
Cilindros céreos	30	00	0,0	114	00	0,0	144	00	0,0
Proteinúria 24h	24	15	62,5	71	32	45,1	95	47	49,8

* Associação Estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

4.3 Características da Gestação

Cinquenta e uma gestantes (37% das mulheres) e 55 gestações foram observadas no período, sendo 12 gestantes e 15 gestações no grupo I e 39 gestantes e 40 gestações no grupo II. Trinta e nove gestações evoluíram sem intercorrências, com parto a termo, sendo sete no grupo I e 32 no grupo II; nove gestações evoluíram para aborto, sendo quatro no grupo I e cinco no grupo II; apenas uma gestação evoluiu para parto prematuro, no grupo I, e seis gestações evoluíram para pré-eclâmpsia, sendo três no grupo I e três no grupo II. (Gráfico 4).





Evolution of 55 pregnancies in 51 patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in group I (4A) and in group II (4B)

Considerando-se evolução desfavorável da gestação a ocorrência de aborto, parto prematuro e/ou pré-eclâmpsia, observou-se que as gestações com evolução desfavorável foram significativamente mais frequentes no grupo I ($P=0,022$) (Tabela 7 e Gráfico 4). Serosidade ocorreu em 25% das 12 pacientes com complicações obstétricas e em 12,8% das 39 gestantes sem complicações. O anti-DNA foi positivo em 54,5% das gestantes com evolução desfavorável da gravidez e em 38,2% das gestantes sem intercorrências obstétricas. Da mesma forma, o ACL foi positivo em 66,7% das gestantes com complicações obstétricas e em 25,9% das gestantes sem complicações. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas entre os grupos. Nenhuma gestante foi diagnosticada como portadora da síndrome do anticorpo anti-fosfolípido.

TABELA 7. Distribuição dos casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) de acordo com a evolução da gestação e grupo de acompanhamento.

Evolução da gestação	Grupos				Total	
	I		II		n	%
	n	%	n	%		
Favorável	07	46,7	32	80,0	39	70,9
Desfavorável	08	53,3	08	20,0	16	29,1
Total	15	100,0	40	100,0	55	100,0

$$\chi^2 = 5,88 \quad p = 0,022$$

4.4 Associação do LES com Outras Doenças Auto-imunes

Dezenove pacientes (12,6%) apresentaram lúpus discóide subagudo associado ao quadro sistêmico da doença, sendo cinco no grupo I e 19 no grupo II, não havendo diferença entre os grupos. Outra doença auto-imune esteve associada ao LES em 19 pacientes (12,6%): Artrite Reumatóide em dois pacientes, todos do grupo II; Síndrome de Sjögren em seis, dois no grupo I e quatro no grupo II; Escleroderma em dois e Dermatopolimiosite em dois, todos no grupo II; Síndrome do Anticorpo Anti-fosfolipídio em dois, todos no grupo II e Tireoidite de Hashimoto em cinco pacientes, dois no grupo I e três no grupo II.

4.5 Mortalidade

Ao final do período do estudo, 46,9% dos pacientes do grupo I foram a óbito, comparado a apenas 10,1% no grupo II (Tabela 8). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,00$).

No grupo I, dois pacientes faleceram por doença vascular aterosclerótica; um por trauma; um por câncer; um por IRC e dez por causa não conhecida.

No grupo II, três pacientes faleceram por infecção; um por doença vascular aterosclerótica; um por trauma; um por embolia pulmonar (portador da síndrome do anticorpo anti-fosfolípido); um por IRC associado a quadro de vasculite mesentérica; um por vasculite cerebral; um por edema agudo pulmonar (EAP) e três por causa não conhecida.

TABELA 8. Distribuição de 151 casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo mortalidade e grupo de acompanhamento.

Óbito	Grupos				Total	
	I		II		n	%
	n	%	n	%		
Sim	15	46,9	12	10,1	27	17,9
Não	17	53,1	107	89,9	124	82,1
Total	32	100,0	119	100,0	151	100,0

$$\chi^2 = 23,24 \quad p = 0,000$$

Considerando-se o tempo de doença como o período de tempo entre o primeiro sintoma claramente atribuível ao LES e a última avaliação na clínica, temos que 43,8% dos pacientes do grupo I com tempo de doença menor que 5 anos faleceram. Este percentual sobe para 83,8% entre os pacientes com tempo de doença entre 5 e 10 anos, e cai para 30% dentre os pacientes com tempo de doença superior a 10 anos. No grupo II a mortalidade foi menor para os três períodos de tempo de doença estudados. A diferença entre os grupos foi significativa no primeiro período ($p=0,004$), ou seja, menos de 5 anos de doença,

porém, nos dois últimos períodos, provavelmente pelo pequeno número de óbitos no grupo II, não foi verificada diferença estatisticamente significativa (Gráfico 5).

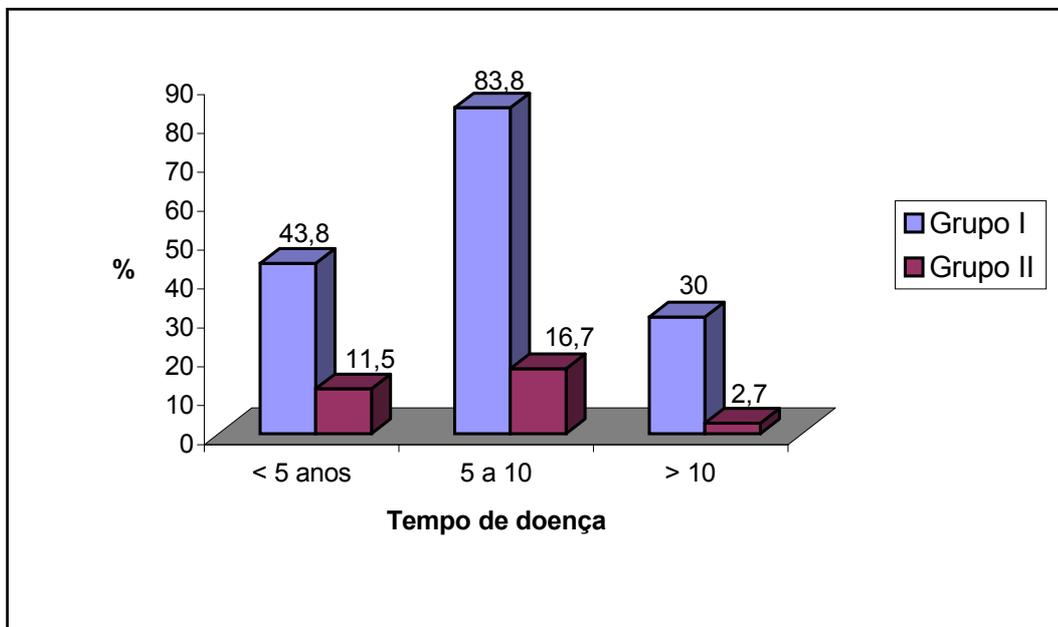
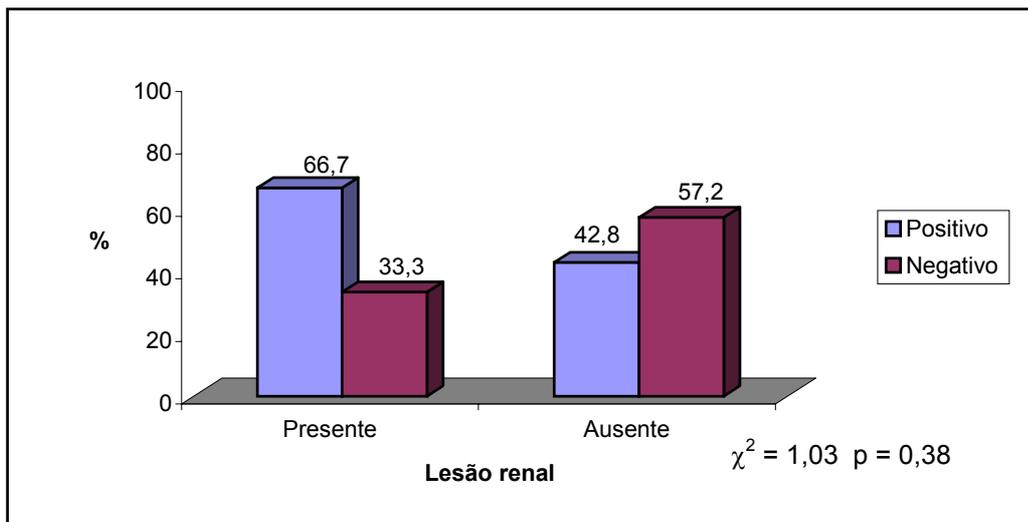


Gráfico 5.

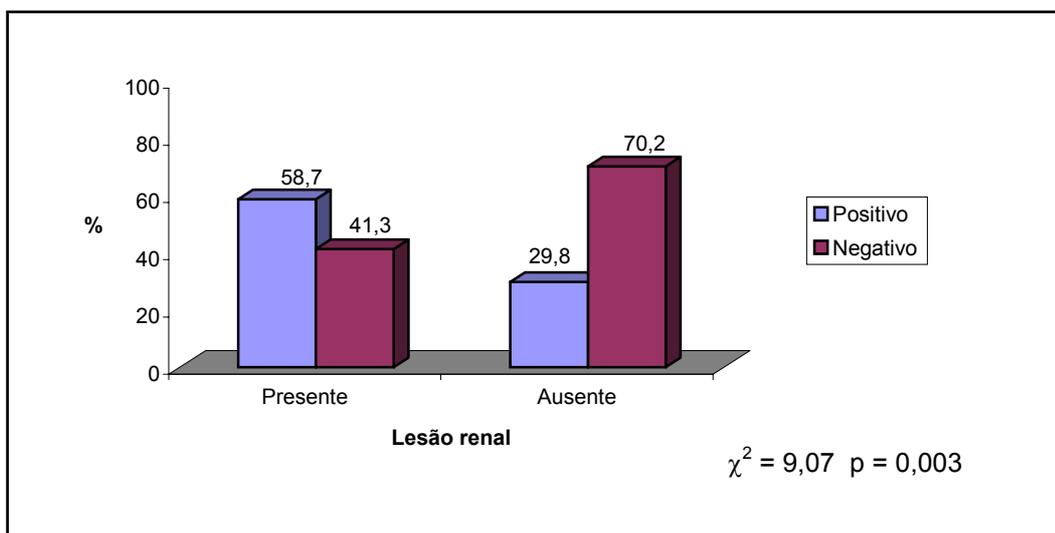
Distribuição dos casos de óbito em 151 pacientes de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) segundo tempo de doença e grupo de acompanhamento.

4.6 Associação entre Auto-anticorpos e Manifestações Clínicas Específicas do LES

A associação entre alguns auto-anticorpos com determinadas manifestações clínicas da doença foi analisada. Observou-se uma associação significativa entre lesão renal, expressa por proteinúria ou cilindrúria ou aumento de creatinina sérica, e a presença do anticorpo anti-DNA ($p=0,003$) e anti-Sm ($p=0,028$) no grupo II, mas não no grupo I. (Gráficos 6 e 9).

**Gráfico 6.**

Associação entre anticorpo anti-DNA e lesão renal em 19 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 63 a 81 (grupo I) .

**Gráfico 7.**

Associação entre anticorpo anti-DNA e lesão renal em 110 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 82 a 97 (grupo II).

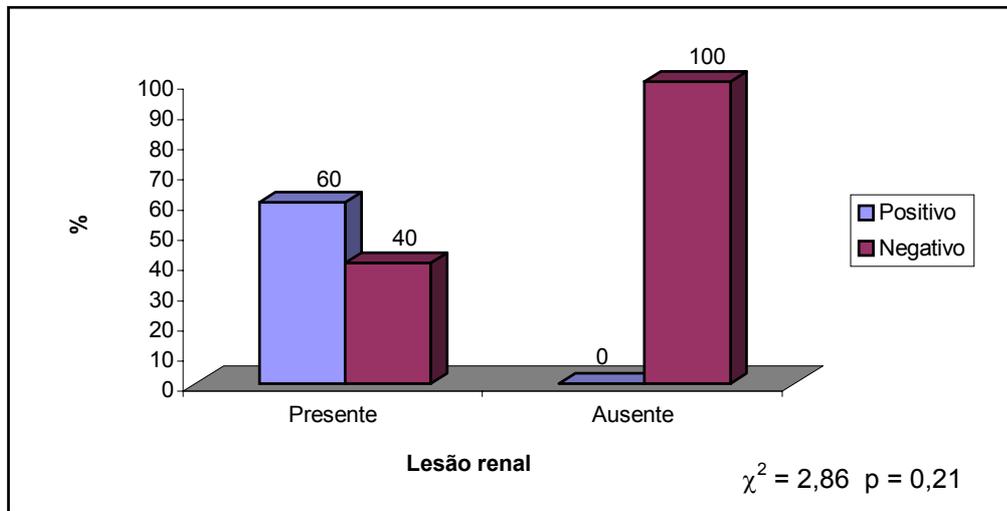


Gráfico 8.

Associação entre anticorpo anti-Sm e lesão renal em 14 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 63 a 81 (grupol).

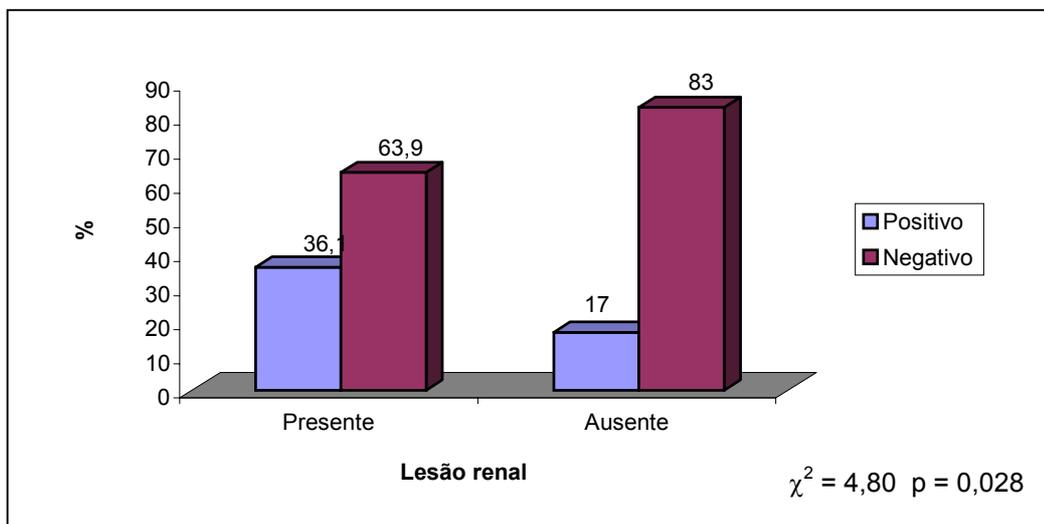


Gráfico 9.

Associação entre anticorpo anti-Sm e lesão renal em 108 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 82 a 97 (grupoll).

A positividade para o anti-RNP esteve estatisticamente relacionada com a presença do fenômeno de Raynaud no grupo II, mas não no grupo I (Gráficos 10 e 11).

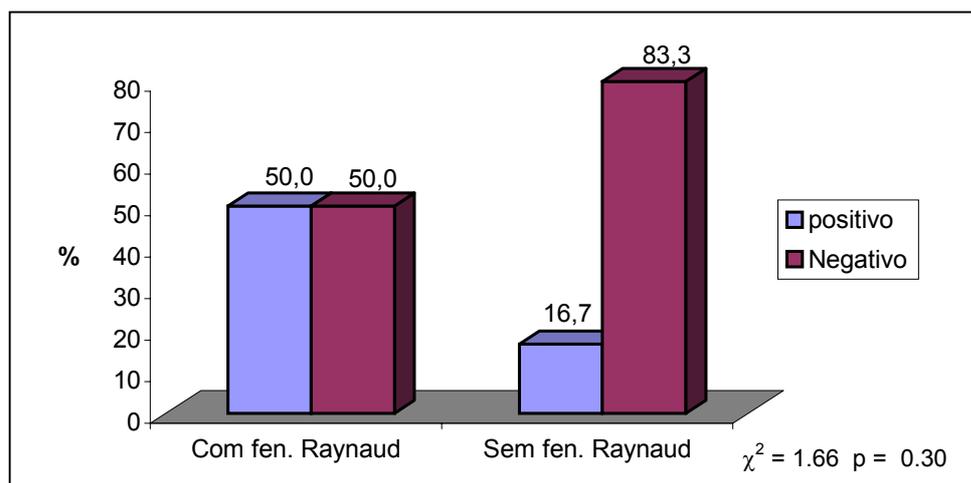


Gráfico 10.

Associação entre anticorpo anti-RNP e fenômeno de Raynaud em 14 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 63 a 81 (grupo I).

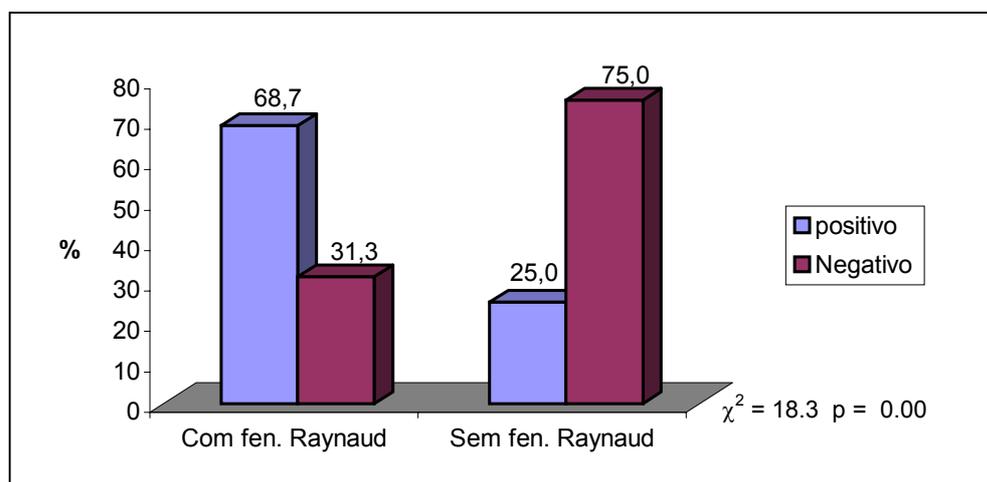


Gráfico 11.

Associação entre anticorpo anti-RNP e fenômeno de Raynaud em 108 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 82 a 97 (grupo II).

Não foi encontrada associação entre a presença do anti-Ro e fotossensibilidade cutânea em 83 pacientes que realizaram a dosagem deste auto-anticorpo nos dois grupos de análise. Tomando-se a amostra como um todo, não houve associação entre anti-Ro e lesão cutânea discóide em 83 pacientes testados, porém não foi possível a comparação entre os grupos, pelo pequeno número de casos no grupo I. Não houve, também, associação entre a presença do anti-DNA e serosite em 129 pacientes testados ou entre a presença do anti-Sm e serosite em 122 pacientes testados nos dois grupos, não havendo diferença entre eles .

Não foi possível analisar a associação entre a presença do anticorpo anti-cardiolipina e fenômeno trombótico, visto que apenas quatro pacientes apresentaram esta sintomatologia e, em apenas dois deles, o ACL foi dosado.

CAPÍTULO 5 DISCUSSÃO

5.1 Características da casuística e método

Pelo período de 34 anos, 151 pacientes com LES foram acompanhados por um único médico em um serviço privado de Recife/PE. Este fato é importante, pois diminui a variabilidade da observação em função da experiência clínica do observador, muitas vezes decisiva na definição diagnóstica e condução destes pacientes. O diagnóstico sempre foi guiado pelos critérios classificatórios para LES e o acompanhamento e tratamento realizados de maneira padronizada ao longo dos anos, o que também contribui para a diminuição da variabilidade nos resultados. Entretanto, não se pode afastar a possibilidade de erro padronizado na condução dos casos, pelo fato dos pacientes terem sido avaliados sempre pelo mesmo examinador.

Um estudo recente comparou 441 diagnósticos reumatológicos feitos em ambulatório de um hospital universitário com 443 diagnósticos feitos por 9 especialistas deste hospital em seus consultórios particulares. Observou-se que as colagenoses representavam menos de 1/3 dos atendimentos em consultório particular, enquanto que no ambulatório do hospital universitário, essas doenças perfaziam 66% dos atendimentos⁸⁵. Apesar de não ser a doença mais freqüente nos atendimentos particulares, o grande número de pacientes lúpicos atendidos

pelo observador do presente estudo deve-se, provavelmente, à procura de pacientes com suspeita desta colagenose, motivada por sua experiência, acumulada ao longo dos anos.

Por se tratar de uma clínica privada, a população do estudo apresentava nível educacional e social superior ao da população de instituições públicas e era, na sua maioria, composta por brancos. Ainda em contraste com a população das instituições públicas, os pacientes de clínicas privadas mantêm um adequado estado nutricional, compreendem melhor a necessidade de promover a saúde e têm mais fácil acesso à assistência hospitalar. Este fato pode ter gerado viés na seleção da amostra.

A casuística foi composta em sua maioria por mulheres, com relação entre os sexos feminino e masculino de 11:1. Este resultado é similar ao encontrado na literatura internacional^{20,86-88} e nacional^{9,78,79,81,89,90}, à exceção de Rocha⁸⁴, que encontrou uma relação de 32:1 na Bahia e Freitas et al⁹¹, que em sua amostra de 103 pacientes em Pernambuco, encontraram uma relação de 50:1. Também em Pernambuco, Johnson et al⁹² avaliaram 33 pacientes lúpicos atendidos no ambulatório de reumatologia da UFPE e encontraram uma relação entre os sexos similar à deste estudo.

No presente estudo, a média de idade na primeira consulta foi de 30 anos e a faixa etária mais freqüente no início do acompanhamento foi a de 20-39 anos, o que também está de acordo com os autores nacionais^{9,78,79,81,89,90} e

internacionais^{20,86-88}. Dentre os estudos pernambucanos, a distribuição por faixa etária foi também similar^{91,92}.

Quarenta e seis pacientes (30,5%) iniciaram os sintomas da doença com idade igual ou inferior a 20 anos (LES juvenil). O LES juvenil, estudado retrospectivamente em 59 pacientes no período de 1979 a 1995, em São Paulo, apresentou como segunda manifestação clínica mais freqüente a nefropatia, que acometeu 75% dos pacientes. A presença de hipertensão arterial e doença renal esteve associada significativamente com óbito nesta faixa etária⁹³. No presente estudo, o grupo de pacientes com LES juvenil apresentou freqüência de comprometimento renal e HAS similar ao grupo de pacientes que iniciou a doença na idade adulta.

Três pacientes (2,0%) iniciaram os sintomas com idade igual ou superior a 50 anos (LES no idoso). A freqüência de LES no idoso foi inferior a descrita na literatura internacional, em torno de 15%^{20,86,87}. Porém, no Brasil, foram encontradas freqüências de 3,5% e 3%, respectivamente^{37,84}. O LES no idoso pode ter início insidioso e lembrar o quadro de polimialgia reumática ou malignidade⁹⁴.

Quanto à raça, a maioria dos pacientes era branca (93,3%). Porém, a classificação étnica no nordeste do Brasil é difícil, pelo alto grau de miscigenação da população, descendente de brancos europeus, negros africanos e índios nativos. Os “brancos” brasileiros compõem, na verdade, uma população

heterogênea, com diferenças sutis na tonalidade da pele, que varia dos caucasianos encontrados no sul do país aos que tem pele clara, porém sem ascendência conhecida, o que pode expressar uma mistura étnica⁹⁵. Este fato dificulta a comparação desta população com outras populações caucasianas nos EUA, Canadá e Europa.

Zimmerman⁹⁵, no Paraná, classificou os brancos em brancos brasileiros e caucaseanos e encontrou maior frequência da doença entre os brancos brasileiros. No Brasil, todos os autores encontraram predomínio do LES entre os brancos, à exceção de Kahwage et al⁹⁰, que relataram frequência de 62,5% entre os miscigenados, no Pará. Rocha et al⁸⁴ não encontraram predomínio da doença entre negros e mulatos na Bahia. Freitas et al⁹¹ relataram apenas um negro em sua casuística, acompanhada em um hospital universitário em Pernambuco. Este fato pode sugerir que, apesar da população em estudo poder ser predominantemente branca por um viés de seleção, ela parece refletir a maior incidência da doença por brancos e miscigenados no Brasil. Esta hipótese poderia ser confirmada por estudos de incidência e prevalência do LES na nossa população.

Trinta e dois pacientes (21,2%) iniciaram o acompanhamento no período de 1963 a 1981(grupo I); e 119 pacientes (78,8%), no período de 1982 a 1997 (grupo II). O ponto de corte escolhido foi a instituição dos critérios revisados do ACR para o diagnóstico de LES, de 1982. No primeiro período a disponibilidade

de exames imunológicos para o diagnóstico da doença, assim como o arsenal terapêutico, era menor. Com esta análise, tentou-se demonstrar o que se tem descrito: uma queda da mortalidade e morbidade da doença ao longo dos anos, provavelmente secundária ao diagnóstico mais precoce e melhor condução terapêutica, com intervenção mais eficaz nos casos graves^{4,8,69,70,72,96,97}.

Os pacientes do grupo II eram em maior número e um maior percentual deles foi acompanhado por um período entre 1 e 10 anos, quando comparados ao grupo I. Isto é relevante, tendo em vista que este grupo só iniciou acompanhamento na clínica a partir de 1982. Além disso, o grupo II apresentou média de idade no início da doença e início do acompanhamento menor, o que pode indicar que estes pacientes foram diagnosticados e tratados mais precocemente. Isto, provavelmente, se deve ao maior afluxo de pacientes à clínica nas últimas décadas, devido ao maior conhecimento por parte dos profissionais médicos acerca da doença, maior divulgação dos sintomas para a população geral, maior disponibilidade de exames imunológicos para o diagnóstico e melhor definição dos casos, utilizando-se os critérios do ACR.

5.2 Características Clínicas

Em relação aos sintomas constitucionais, neste estudo não foi avaliada a frequência de astenia e emagrecimento, mas febre ocorreu em 46% dos pacientes. No Brasil, Costallat & Coimbra⁸⁹ observaram sintomas gerais em 66,42% dos 272 pacientes estudados e febre em 45,75% e Chahade et al⁹ relataram febre em 70% dos pacientes. Rocha et al⁸⁴ encontraram febre associada a outros sintomas constitucionais, como emagrecimento e astenia, em 86% dos casos. Estes achados confirmam que os sintomas gerais, como febre, astenia e anorexia, são bastante freqüentes no LES, tanto no início da doença como nos períodos de exacerbação. Entretanto são muito comuns em outras patologias que podem estar associadas ao LES, como infecção.

Os sintomas osteoarticulares foram os mais freqüentes nesta casuística. Algum sintoma osteoarticular esteve presente em 94,7% dos pacientes, sendo que, em 72,2% constituiu a primeira manifestação da doença. O grupo II apresentou acometimento osteoarticular mais freqüentemente, em relação ao grupo I. Este fato pode estar relacionado a uma evolução mais favorável da doença nestes pacientes.

Artralgia ocorreu em 87,4% dos pacientes e artrite em 76,2%. A predominância desses sintomas na expressão clínica do LES é demonstrada em vários estudos dentro e fora do Brasil^{9,20,78,79,81,86-89,91,92,95}. Em um estudo coorte com mais de 500 pacientes nos EUA, a frequência de manifestações

musculoesqueléticas chegou a quase 80%, sendo que artrite foi igualmente freqüente em brancos e negros²⁰.

Apesar de pouco freqüente, deformidade articular ocorreu em seis pacientes. Em dois pacientes (1,3%), as deformidades em mãos eram redutíveis (artropatia de Jaccoud). O exame radiográfico destes pacientes demonstra subluxações de metacarpofalangeanas e interfalangeanas, sem erosão. Lee et al⁸⁷ já haviam descrito esta artropatia em 6,3% de sua casuística. No Brasil, Costallat & Coimbra⁸⁹ relataram artropatia de Jaccoud em 3,32% da sua casuística. Alarcón-Segóvia et al⁹⁸ referem que 5% dos pacientes lúpicos podem apresentar deformidade articular não caracterizada como síndrome de Jaccoud.

Os sintomas cutâneos foram observados em 91,4% dos pacientes, sendo a primeira manifestação da doença em 47,7% dos casos. Os sintomas mais comuns foram alopecia (74,2%), fotossensibilidade (48,3%) e o eritema malar em asa de borboleta (58%). O grupo II apresentou acometimento cutâneo, especialmente alopecia e fotossensibilidade, em maior freqüência quando comparado ao grupo I. Assim como o acometimento osteoarticular, o acometimento cutâneo é considerado como menos grave no quadro clínico do LES. Isto pode indicar que estes pacientes tenham evoluído de forma mais favorável.

Hochberg et al⁸⁶, nos EUA com 150 pacientes, e Cervera et al⁸⁸, em um estudo europeu multicêntrico com 1000 pacientes, encontraram *rash* malar em 45% e 58% de suas casuísticas e percentual de fotossensibilidade similar ao

deste estudo. Entre os autores brasileiros, Costallat & Coimbra⁹⁹, avaliaram manifestações cutâneas em 272 pacientes lúpicos, encontrando alopecia em 62% dos pacientes e fotossensibilidade em 44%, resultados similares aos aqui relatados. Já Paiva et al⁸², no Ceará, e Zimmermann et al⁹⁵, no Paraná, encontraram alopecia em percentuais menores. A frequência de fotossensibilidade encontrada nesta casuística foi menor do que a relatada em alguns estudos^{82,84,95}, porém similar a encontrada por outros^{9,91,92}. Estas discrepâncias têm difícil explicação em fatores climáticos, pois, mesmo estados do nordeste brasileiro, com clima similar, apresentam resultados diferentes. Outrossim, podem representar diferenças na caracterização das lesões cutâneas pelos diversos autores.

A HAS ocorreu em 37,7% da população em estudo e esteve associada a comprometimento renal. Dentre os pacientes hipertensos, 73,3% apresentavam alteração renal. Esta associação foi estatisticamente significativa no grupo II. No grupo I, tal associação possivelmente teria sido significativa se a amostra fosse maior. Os sintomas renais ocorreram em 58,3% dos pacientes. Dentre estes pacientes, 47,7% eram hipertensos. A SN ocorreu em 16,6% dos pacientes e foi mais frequente no grupo I. Apenas 10% dos pacientes evoluíram para IRC.

Hochberg et al⁸⁶, em 1985, relataram nefropatia em 31% dos seus pacientes e SN em 13%, enquanto Cervera et al⁸⁸, relataram doença renal em 39% dos casos, percentuais mais baixos que os demonstrados neste estudo.

Entretanto, Lee et al⁸⁷, relataram nefropatia em 49% de 110 pacientes estudados e, dentre os 50 pacientes que realizaram biópsia renal, 40% eram hipertensos e 16% apresentavam SN. Entre os autores brasileiros, a freqüência de nefropatia variou de 39 a 62%, semelhante à encontrada neste estudo^{9,80,84,89,92,95}. Wallace et

al⁹⁶, estudando 230 pacientes entre 1950 e 1980, demonstraram que a sobrevida de seus pacientes renais aumentou na última década do estudo e que a presença de SN no início do quadro estava relacionada com pior prognóstico. Comparativamente, encontrou-se maior freqüência de SN no grupo I que, talvez, tenha contribuído para o pior prognóstico neste grupo.

Petri²⁰, demonstrou que os aspectos étnicos são importantes como preditores de desenvolvimento de lesão renal, com risco bem maior para negros do que para brancos. Também observou que os pacientes com anemia e hipertensão apresentavam maior risco. Em um outro estudo, Petri et al³⁴ demonstraram, ainda, que uso de hidroxicloroquina (HCQ) diminuiu o risco de desenvolvimento de lesão renal em pacientes avaliados prospectivamente sem lesão renal no início do estudo. Como os pacientes deste estudo, principalmente os pacientes do grupo II, fizeram uso regular deste anti-malárico, isso pode ter contribuído para a menor freqüência de SN, assim como de outras manifestações renais, neste grupo.

As manifestações do sistema nervoso ocorreram em 33,1% dos pacientes, sendo a cefaléia o sintoma mais freqüente, ocorrendo em 27,8%. Convulsão, neuropatia periférica e coréia foram bem menos freqüentes, ocorrendo em apenas um paciente, respectivamente. Distúrbio psiquiátrico ocorreu em 34,4% dos pacientes, sendo que depressão, o sintoma mais comum, ocorreu em 31,1%. Distúrbio de comportamento ocorreu em 8,6% dos pacientes e psicose em 2,6%. Lee et al⁸⁷ encontraram manifestação neuropsiquiátrica em 40% dos seus pacientes, enquanto Cervera et al⁸⁸ relataram manifestação neurológica em 27% da casuística. Hochberg et al⁸⁶, encontrou manifestação neuropsiquiátrica em 55% dos pacientes: acometimento do SNC em 39%; neuropatia periférica em 21%; psicose orgânica em 16% e convulsão em 13%. Estas freqüências são superiores às deste estudo. Dentre os estudos brasileiros, a freqüência de manifestações neurológicas encontrada foi similar à encontrada por Rocha et al⁸⁴ e Zimmermann et al⁹⁵, superior à encontrada por Paiva et al⁸², Sato et al⁷⁸ e Costallat & Coimbra⁸⁹ e inferior à encontrada por Goldfarb et al⁸⁰.

Estas discrepâncias provavelmente se devem a terminologia inadequada empregada tradicionalmente na identificação destas síndromes, já que não havia padronização de terminologia. Outro problema é que o critério diagnóstico utilizado por cada autor podia variar, principalmente em relação aos distúrbios cognitivos, e, nem sempre causas secundárias, como infecção e uso de drogas, eram afastadas.

Costallat et al¹⁰⁰, testou a aplicabilidade da recente classificação e nomenclatura do ACR na definição das síndromes neuropsiquiátricas⁵⁶ em uma coorte de 527 pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da Unicamp. Nesse estudo encontrou-se algum tipo de manifestação neuropsiquiátrica em 34% dos pacientes. Porém, quando testes específicos foram aplicados a 40 pacientes, a frequência de cefaléia; desordens de ansiedade; do humor e distúrbios cognitivos aumentou, chegando a 75%. No presente estudo, as principais causas secundárias das síndromes neuropsíquicas, como infecção, uso de droga e distúrbio metabólico, foram afastadas, porém nenhum teste específico foi aplicado aos pacientes, o que pode ter subestimado os resultados.

Jennekens & Kater¹⁰¹, propõem algumas modificações nos critérios de classificação do ACR para o lúpus neuropsiquiátrico. Segundo os autores, cefaléia, incluindo enxaqueca, deveria ser retirada dos critérios, visto que não está comprovadamente associada ao LES e a incidência deste sintoma na população geral é alta, chegando a 40%. Outra crítica é a inclusão de acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório (TIA) em uma única denominação: doença cerebrovascular. O autor propõe uma subclassificação, visto que as duas patologias podem ter múltiplas causas: AVC pode ser causado por oclusão arterial, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoideia ou, menos frequentemente, por vasculite. O TIA geralmente decorre de fonte emboligênica. Este estudo demonstra que o consenso nesta área ainda não existe, o que dificulta a análise dos sintomas neuropsiquiátricos no LES¹⁰¹.

Trinta e sete pacientes (24,5%) apresentaram serosite. Pericardite esteve presente em 16,6% dos pacientes e pleurite em 12,6%, não havendo diferença entre os grupos. Estas frequências foram inferiores às relatadas por Lee et al⁸⁷ e

Cervera et al⁸⁸ e bem inferiores às relatadas por Hochberg et al⁸⁶, que encontraram serosite em 63% dos pacientes, pleurite em 57% e pericardite em 23%. Pericardite foi encontrada em percentuais similares e pleurite em menor frequência que vários estudos brasileiros^{9,78,82,84,89,95}.

As manifestações cardiopulmonares, excluídas as serosites, foram pouco frequentes. A miocardite ocorreu em 2,0% dos pacientes e ICC em 6,0%. Dois pacientes apresentaram infarto agudo do miocárdio e apenas um apresentou endocardite. O comprometimento cardíaco foi mais freqüente no grupo I.

Embora raro como manifestação inicial de doença, o comprometimento cardíaco tem sido relatado em mais de 50% dos pacientes⁵⁴. A grande incidência de achados de autópsia, quando comparados com alterações cardíacas detectadas em estudos clínicos, sugere que o envolvimento cardíaco no LES é subestimado na prática médica⁵⁴. Apesar da baixa frequência de doença arterial coronariana neste estudo, é sabido que o LES está relacionado com um risco até 5 vezes maior que o da população geral de desenvolver esta patologia¹⁰². O desenvolvimento precoce de doença coronariana nestes pacientes parece ser resultante de uma interação de fatores relacionados com a doença, seu tratamento (uso de corticóide) e dos fatores de risco clássicos para coronariopatia, como hipercolesterolemia e HAS. Marques¹⁰³ estudou o perfil lipídico de 42 pacientes com LES e observou aumento de colesterol total, da fração LDL do colesterol e dos triglicerídios nesta população, porém a fração HDL do colesterol foi normal.

Apesar de um quarto da população em estudo ter apresentado dor torácica, este sintoma pareceu bastante inespecífico, já que na maioria dos pacientes não havia sinais de comprometimento pleural ou pulmonar. Pneumonite ocorreu em apenas sete pacientes (4,6%) e fibrose pulmonar em dois pacientes. Estes achados foram similares aos de outros estudos brasileiros^{9,84,89,95}.

A principal manifestação vascular foi o fenômeno de Raynaud, que ocorreu em 31,8% dos pacientes, achado similar a ao encontrado em países europeus⁸⁸. No Brasil, a frequência variou de 5,7% no Ceará⁸² a 49% em São Paulo e Bahia^{9,84}. Essa oscilação se deve, provavelmente, a diferenças na avaliação clínica utilizada para a caracterização do fenômeno.

A vasculite ocorreu em 49 pacientes (32,5%). Esse achado foi similar ao observado em outros estudos^{80,84,88,95}. Entretanto, Chahade et al⁹ encontraram frequência maior (51%) em São Paulo. A vasculite cutânea foi a mais frequente vasculite observada (26,5%), seguida de vasculite oral, que ocorreu em 13,9% dos casos. A vasculite cerebral ocorreu em apenas dois pacientes e a visceral, em apenas um.

5.3 Características Laboratoriais

Observou-se que a frequência de realização da pesquisa de auto-anticorpos foi maior nos pacientes do grupo II, decorrente da maior disponibilidade de realização de exames imunológicos no manuseio do LES,

enquanto que, para alguns pacientes do grupo I, estes exames não eram ainda disponíveis.

O perfil de positividade dos auto-anticorpos foi o encontrado em outros estudos⁵⁰. Entretanto, Rocha et al⁸⁴ apresentaram percentuais mais baixos de anti-DNA e anti-Sm e Zimmermann et al⁹⁵ apresentaram percentual mais baixo de anti-RNP. A positividade para o anti-Ro observada foi maior, quando comparada a alguns estudos^{78,84,95}, mas similar à apresentada por outros^{9,89}.

Alguma variação nestes resultados é sempre esperada, visto que a prevalência destes anticorpos varia nos estudos publicados porque diferentes métodos diagnósticos detectam propriedades particulares dos anticorpos¹⁰⁴. Assim, os ensaios de imunodifusão detectam anticorpos de alta afinidade, os de imunofluorescência, detectam anticorpos de moderada e alta afinidade e os testes de ensaio imuno-enzimático (ELISA), detectam anticorpos de baixa e alta afinidade. Como nos critérios diagnósticos do ACR não há determinação do método diagnóstico a ser utilizado na detecção dos auto-anticorpos, a interpretação dos resultados pode ser fortemente influenciada pelo tipo de ensaio realizado¹⁰⁴.

A frequência de células LE foi maior no grupo I. O fenômeno da célula LE foi descoberto em 1948, nas células de medula óssea de 25 portadores de LES¹⁰⁵. Na célula LE, o núcleo é fagocitado por leucócitos poliformonucleares maduros e digerido. Atualmente, a pesquisa de células LE não têm sido mais

utilizada como método diagnóstico, mas, já teve papel importante na definição dos casos de LES antes do advento dos métodos de detecção de auto-anticorpos. A diferença entre as freqüências de células LE nos grupos, com maior positividade no grupo I, pode ser devido à técnica que era utilizada na época.

Os resultados da série hematológica foram similares aos observados. Porém, trombocitopenia foi encontrada em percentual menor neste estudo e nos demais estudos brasileiros^{80,82,84,89,91,95}, quando comparado com estudos americanos e europeus^{86,88}, e leucopenia foi encontrada em 75,7% dos pacientes, percentual bem maior que o descrito no Brasil, que varia de 9% a 44,8%^{80,82,84,89,91,95}. O alto índice de leucopenia pode não expressar apenas doença em atividade, mas também reação ao uso de drogas ou infecção. Os anti-maláricos são capazes de induzir leucopenia¹⁰⁶ e, como os pacientes em estudo fizeram uso regular e prolongado desta droga, isto pode ter contribuído para este evento.

Concentração sérica diminuída da fração C3 do complemento, fração C4 do complemento e do CH50 ocorreu em 61%, 46% e 60% dos pacientes. Classicamente, o complemento pode estar consumido, pela formação de imunocomplexos, na doença em atividade. Neste estudo, observamos associação entre concentração sérica diminuída da fração C3 do complemento e comprometimento renal, provavelmente justificada pela formação de imunocomplexos. Fato este confirmado por Petri²⁰, que relatou maior risco de

nefrite em pacientes com diminuição da concentração sérica desta fração do complemento.

A hiperprolactinemia foi encontrada em 20,5% dos pacientes testados. A prolactina pode interferir diretamente na resposta imune, pois induz os receptores IL2 nos linfócitos, atuando como fator de crescimento linfocitário. Até 20% dos pacientes lúpicos apresentam hiperprolactinemia, que pode ser idiopática ou secundária (prolactinoma, hipotireoidismo, insuficiência renal, etc)¹⁰⁷. O tratamento com bromocriptina foi relatado como capaz de impedir a exacerbação da doença e, tanto quanto a HCQ, impedir a progressão para as formas mais graves da doença¹⁰⁷. No presente estudo, alguns pacientes do grupo II fizeram uso de bromocriptina, mas o efeito da droga na evolução e atividade da doença não foi avaliado.

As alterações laboratoriais referentes às proteínas séricas e função renal mostraram que as freqüências de hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia foram significativamente maiores no grupo I, assim como a freqüência de cilindros granulosos no sedimento urinário, refletindo um maior comprometimento renal nesse grupo. Wallace et al⁹⁶, demonstraram melhora no prognóstico de pacientes com nefrite lúpica quando a concentração proteica urinária diminuía e a concentração sérica de albumina aumentava, associadas ao desaparecimento da cilindrúria. Ressalta-se a importância destes exames laboratoriais na condução dos pacientes com doença renal.

O grupo I apresentou ainda, maior freqüência de proteinúria (62,5% no grupo I e 45,1% no grupo II) e aumento de creatinina sérica (20,7% no grupo I e 13,3% no grupo II), apesar dessas diferenças não serem estatisticamente significantes. Como o número de pacientes do grupo I foi menor que o número de pacientes do grupo II, talvez esta associação pudesse ser mais evidente com uma casuística maior. A maior freqüência de comprometimento renal no grupo I pode ser o resultado do tratamento menos efetivo da nefrite nestes pacientes, do diagnóstico realizado mais tardiamente, de uma menor disponibilidade de exames imunológicos e menor freqüência de uso prolongado de anti-malárico. Os pacientes do grupo II beneficiaram-se mais dos avanços da ciência no conhecimento e condução do LES, evoluindo com quadro sistêmico menos grave. O uso prolongado de anti-malárico neste grupo provavelmente contribuiu para este fato.

Um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, com 37 pacientes que apresentavam doença moderada e usavam até 0,5 mg/Kg/dia de corticóide, acompanhados por 6 meses, demonstrou que o uso de difosfato de cloroquina (DFC) preveniu reativações da doença e permitiu a diminuição das doses de corticóide. Os pacientes do grupo DFC apresentaram menor freqüência de manifestações cutâneas e articulares, bem como de hipocomplementenemia¹⁰⁸. Entretanto, outro estudo prospectivo com 71 pacientes demonstrou apenas menor freqüência de artralgia nos pacientes em uso de anti-malárico¹⁰⁹.

Apesar do grupo canadense de estudo da HCQ ter sugerido que este anti-malárico reduziria a freqüência de exacerbações maiores (nefrite, vasculite ou outras manifestações que necessitaram de corticóide ou imunossupressor) em 57% dos casos¹¹⁰, a HCQ tem sido utilizada no LES como terapia de manutenção, sendo iniciada ao diagnóstico e mantida, mesmo em pacientes assintomáticos, por longo período, visto que a toxicidade da droga é baixa, parece haver diminuição na freqüência de exacerbações de doença e de novas lesões de órgãos-alvo e também parece atuar na prevenção de aterosclerose precoce e trombose¹¹¹, por sua ação hipolipemiante. Entretanto, Marques¹⁰³, não observou este efeito hipolipemiante em sua casuística.

5.4 Associação Entre Auto-anticorpos e Manifestações Clínicas Específicas.

Neste estudo, algumas associações já descritas na literatura foram analisadas¹¹². Na casuística geral e no grupo II, encontrou-se associação positiva entre a presença de anti-DNA e lesão renal e entre anti-Sm e lesão renal. Estas associações não foram encontradas no grupo I, provavelmente pelo pequeno número de casos. Da mesma forma, encontrou-se associação positiva entre anti-RNP e fenômeno de Raynaud na casuística geral e no grupo II.

Por outro lado, não houve associação entre a presença de anti-Ro e lesão discóide ou fotossensibilidade cutânea, anti-DNA e serosite ou anti-Sm e serosite. A relação entre anti-DNA e nefrite é bem conhecida¹¹³. Cervera et al⁷⁰

relataram esta associação e também observaram associação do anti-Ro com lesão cutânea subaguda e do anti-RNP com fenômeno de Raynaud, em sua coorte de 1000 pacientes. No Brasil, Zimmerman et al⁹⁵, estudando 90 pacientes, também encontraram associação entre anti-DNA e nefrite. Já Sato et al⁷⁸, em estudos com 132 pacientes, não encontraram tal correlação. Rocha et al⁸⁴, estudando 100 pacientes, encontraram associação positiva entre anti-DNA e nefrite, mas não entre anti-Ro e fotossensibilidade cutânea, classicamente descrita por Tsokos et al¹¹⁴. Esta associação tem sido descrita principalmente em pacientes caucasianos¹¹⁵, que não foram maioria na casuística em estudo.

5.5 LES e Gestação

Cinquenta e cinco gestações foram observadas em 51 gestantes (37% das pacientes), das quais 70,9% evoluíram sem intercorrências obstétricas, tais como aborto, parto prematuro ou pré-eclâmpsia. As gestantes do grupo I apresentaram complicações obstétricas com maior frequência que as do grupo II. Serosite foi observada em 12,8% das gestantes sem complicações obstétricas e em 25% das mulheres com evolução normal da gestação. O anti-DNA foi positivo em 38,2% das mulheres com gravidez normal e em 54,5% das mulheres com gravidez complicada. O anticorpo ACL foi positivo em 66,7% das gestantes com complicações obstétricas, comparado com 25,9% das mulheres com evolução normal da gestação. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas,

provavelmente, pelo pequeno número de casos observados no grupo com evolução desfavorável da gestação.

O impacto do LES na gravidez ainda é controverso^{3,116}. Alguns autores relatam que a doença tende a exacerbação durante a gestação, mas existe evidência de que este risco é diminuído se há remissão de doença nos 6 meses que precedem a concepção. As exacerbações estão associadas a aumento de prematuridade fetal e a nefrite ativa tem se mostrado fator de risco independente para mortalidade fetal. A síndrome do anticorpo anti-fosfolípido é uma causa reconhecida de complicações maternas e fetais, como aborto recorrente e pré-eclâmpsia.

Em uma coorte prospectiva, realizada em Barcelona entre 1984 e 1999, com 60 gestantes e 103 gestações, os autores relataram exacerbação da doença durante a gestação em 33% dos casos, principalmente no segundo trimestre e no período pós-parto. As exacerbações mais freqüentes foram as cutâneas e osteoarticulares e estiveram relacionadas com descontinuação do anti-malárico, mais de 3 episódios de exacerbação antes da gestação e com índice SLEDAI maior ou igual a 5. Prognóstico fetal adverso esteve relacionado com anticorpo ACL, HAS e diminuição da fração C3 do complemento¹¹⁷.

Neste estudo, especialmente no grupo II, as pacientes receberam orientação em relação ao melhor momento para engravidar, assim a doença estava bem controlada durante a gestação, não requerendo mudança no

esquema terapêutico. Durante a gestação, um acompanhamento multidisciplinar adotado no pré e no pós-parto contribuiu para o bom prognóstico das gestações observadas. Este fato provavelmente explica a menor frequência de complicações obstétricas no grupo II.

5.6 Mortalidade

Um dos achados mais interessantes do estudo foi a diferença na freqüência de mortalidade entre os grupo I e II. No grupo I, a mortalidade foi de 46,9% e no grupo II, de 10,1%. Quando se estratificou os casos de óbito nos grupos por tempo de doença, observou-se que o grupo II apresentou menor mortalidade nos três períodos de tempo analisados, quando comparado com o grupo I, e que a menor freqüência de óbitos no grupo I foi observada naqueles pacientes com mais de 10 anos de doença. Esta diferença foi estatisticamente significativa para o primeiro período de análise, mas não para os dois últimos, provavelmente pelo pequeno número de óbitos no grupo II. Isto reflete a melhora na qualidade da assistência médica a esses doentes ao longo do tempo. Assim, os pacientes do grupo II apresentaram menor mortalidade, mesmo depois de controlado o tempo de doença, em relação ao grupo I. O diagnóstico mais precoce, aliado ao tratamento mais efetivo destes pacientes podem ter contribuído para a maior sobrevida no grupo II e naqueles pacientes do grupo I que, por apresentarem tempo de doença longo, beneficiaram-se dos avanços da ciência. Neste estudo não foi possível comparar as causas de morte entre os grupos, tanto pelo pequeno número de óbitos, principalmente no grupo II, como pela falta de informação em muitos casos.

Essa maior sobrevida dos pacientes lúpicos tem sido freqüentemente relatada^{4,8,69,70,72,88,97}. Em 1982, Wallace et al⁹⁶ já haviam observado este aumento da sobrevida nos pacientes com nefrite lúpica. Nestes pacientes a causa-morte

mais freqüente nos anos 50 e 60 foi a doença renal, diferente da última década, quando a principal causa de óbito foi infecção. Cervera et al⁷⁰, estudando a mortalidade de 1000 pacientes europeus, acompanhados de 1990 a 1995, observou que a sobrevida em 5 anos foi de 93% e que a freqüência de nefrite ativa foi menor que a previamente relatada. As principais causas de óbito foram secundárias ao tratamento, como infecção secundária à imunossupressão por droga, ou outras patologias associadas ao LES, como doença aterosclerótica. Os achados foram confirmados em outros estudos⁹⁷. As causas de morte nos últimos anos, não relacionadas à atividade de doença, refletem a maior sobrevida dos pacientes e o melhor controle do LES ao longo dos anos. Uramoto et al⁸ compararam duas coortes da mesma população, nos EUA, acompanhadas entre o período de 1950 a 1979 e de 1980 a 1999. Observaram que artrite, serosite e nefrite foram mais comuns na primeira coorte, e que estes pacientes fizeram uso mais freqüente de corticóide e imunossupressor. Por outro lado, 48% dos pacientes da segunda coorte fizeram uso de anti-malárico, enquanto apenas 14% dos pacientes da primeira coorte fizeram uso desta droga. A sobrevida em 5 e 10 anos foi significativamente maior no segundo período. A maior sobrevida pode ser explicada pelo diagnóstico mais precoce, maior reconhecimento de formas leves da doença e melhor abordagem terapêutica. Urowitz et al⁷³ também observaram que a sobrevida dos 720 pacientes acompanhados no período de 1970 a 1994 aumentou significativamente e que a incidência de vasculite diminuiu, enquanto que a freqüência de hiperlipemia aumentou neste período.

No Brasil, Martins et al⁸³ também relataram aumento da sobrevida em 5 anos de sua casuística, que passou de 57,3% no período de 1960 a 1969 para 78,2% no período de 1970 a 1979. Costallat et al¹¹⁸, estudando 55 óbitos de 1976 a 1996, constatou que a principal causa-mortis foi infecção, seguida de doença cardiovascular. Sato et al¹¹⁹ observaram maior risco de morte em pacientes do sexo masculino, não brancos, com doença renal, comprometimento neurológico e vasculite digital.

5.7 Gravidade da Doença

Ao compararmos a distribuição de freqüências das manifestações da doença entre os grupos, observa-se que as manifestações cardíacas foram mais freqüentes no grupo I. Apesar da freqüência de comprometimento renal entre os grupos não ter sido diferente, os pacientes do grupo I apresentaram mais freqüentemente SN, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia, além de cilindros granulosos no sedimento urinário. Estes achados podem sinalizar para um curso mais agressivo da doença neste grupo.

Por outro lado, as manifestações osteoarticulares e cutâneas foram mais freqüentes no grupo II. Este resultado pode indicar que, com o melhor reconhecimento da doença, e com o uso sistemático de anti-maláricos nos últimos anos, estes pacientes tenham evoluído, com maior freqüência, com sintomas menos graves da doença.

O grupo II apresentou médias de idade no início dos sintomas e no início do acompanhamento menores que as do grupo I. Assim, parece que os pacientes do grupo II foram diagnosticados mais precocemente, em relação ao grupo I, iniciando o tratamento mais cedo. Além disso, os pacientes do grupo II foram acompanhados por mais tempo, o que também pode ter contribuído para um melhor controle da doença.

A mortalidade foi significativamente menor no grupo II, mesmo após ter sido controlado o tempo de doença entre os grupos, e nos pacientes do grupo I com mais de dez anos de doença, confirmando que a sobrevida no LES aumentou ao longo dos anos. Esta maior sobrevida, provavelmente, se deve ao diagnóstico mais precoce e tratamento mais adequado destes pacientes.

Em síntese, observou-se uma menor morbidade e maior sobrevida dos pacientes ao longo dos anos. Estudos analíticos poderiam confirmar estas hipóteses e ajudar a caracterizar melhor a doença em nossa região.

CAPÍTULO 6 CONCLUSÕES

O estudo de 151 casos de LES acompanhados no período de 1963 a 1997 em uma clínica privada na cidade de Recife permitiu as seguintes conclusões:

- a) A doença foi mais freqüente em mulheres entre 20 e 29 anos e brancas. Os pacientes do grupo II apresentaram média de idade no início dos sintomas e no início do acompanhamento menor em relação ao grupo I, o que pode indicar que foram diagnosticados e tratados mais precocemente.

- b) Os pacientes do grupo I apresentaram maior freqüência de acometimento cardíaco e renal, além de maior freqüência de complicações obstétricas, o que pode ser explicado por um curso mais agressivo da doença neste grupo. Por outro lado, os pacientes do grupo II apresentaram maior freqüência de acometimento cutâneo e osteoarticular, além de menor freqüência de complicações obstétricas. A evolução mais favorável da doença no grupo II está, provavelmente, relacionada com o diagnóstico mais precoce e com uma melhor condução terapêutica.

- c) O percentual de óbitos, estratificado por tempo de doença, foi menor neste grupo. Estes achados sugerem uma melhor qualidade assistencial no segundo período do estudo, provavelmente resultado do diagnóstico mais precoce e tratamento mais efetivo da doença.

CAPÍTULO 7 REFERÊNCIAS

1. Gladman DD; Urowitz MB. Clinical Features in Connective Tissue Disorders. In: Klippel JH; Dieppe PA. Rheumatology. Times Mirror International Publishers; 1995.
2. Mc Alindon T. Update on the epidemiology of systemic lupus erythematosus: new spins on old ideas. *Curr Opin Rheum* 2000; 12:104-12.
3. Ruiz-Irastorza G, Khamashta A, Castellino G, Huges GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357: 1027-32.
4. Symmons DPM. Review of UK data on the rheumatic diseases-8: SLE. *Brit J Rheum* 1991; 30: 288-90.
5. Hochberg MC. Prevalence of systemic lupus erythematosus in England and Wales 1981-2. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 664-6.
6. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-99.
7. Hochberg MC, Perlmutter DL, Medsger TA, et al. Prevalence of self-reported physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus* 1995; 4: 454-56.

8. Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42:46-50.
9. Chahade WH, Sato E, Moura JE Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus* 1995, 4:100-103.
10. Hochberg MC. The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970-1977. *Arthritis Rheum* 1985; 28:80-6.
11. Escalante A, Del Rincon I. Epidemiology and impact of rheumatic disorders in the United States hispanic population. *Curr Opin Rheum* 2001, 13: 104-10.
12. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus* 1995; 4:176-8.
13. Bae SC, Fraser P, Liang MH. The epidemiology of systemic lupus erythematosus in populations of African ancestry. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2091-99.
14. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influence. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 849-53.

15. Reveille JD, Moulds JM, Ahn C, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: I. The effects of HLA class II, C4 e CR1 alleles, socioeconomic factor, and ethnicity at disease onset. LUMINA study group- lupus in minority populations, nature versus nurture. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1161-72.
16. Alarcon GS, Roseman J, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1173-80.
17. Studenski S, Allen NB, Caldwell JR, et al. Survival in systemic lupus erythematosus: a multivariate analysis of demographic factors. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1326-32.
18. Petri M, Perez-Gutthan S, Longenecher JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991; 91:345-53.
19. Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA, et al. The relationship of socioeconomic status, race and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 47-56.
20. Petri M. Systemic lupus erythematosus. Hopkins lupus cohort: 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 199-213.
21. Masi AT, Kaslow RA. Sex effects in systemic lupus erythematosus: a clue to pathogenesis. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 480-84.

22. Grossman CJ: Regulation of immune system by sex steroids. *Endocr Rev* 1984; 5:435-55.
23. Lahita RG. Sex steroids and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985; 28:121-6.
24. Grimes DA, LeBolt SA, Grimes KR, Wingo PA. Systemic lupus erythematosus and reproductive function: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 179- 86.
25. Minami Y, Sasaki T, Komatsu S, et al. Female systemic lupus erythematosus in Miyagi prefecture, Japan: a case-control study of dietary and reproductive factors. *Tohok J Exp Med* 1993, 169:245-52.
26. Nagata C, Fujita S, Iwata H, et al: Systemic lupus erythematosus: a case-control epidemiologic study in Japan. *Int Dermatol* 1995; 34: 333-7.
27. Deapen D, Escalante A, Weirib L, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992, 35: 311-8.
28. Vyse TJ, Kotzin BL. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Ann Rev Immunol* 1998, 16:261-92.
29. Arnett FCJr. The genetic basis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5^a ed. Baltimore, Williams and Wilkins; 1997. p.77.

30. Moser KL, Neas BR, Salmon JE, et al. Genome scan of human systemic lupus erythematosus. Evidence for linkage on chromosome 1q in African-american pedigrees. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 148-69.
31. Rothfield N. Clinical Features of systemic lupus erythematosus. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
32. Schaller J. Lupus in childhood. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:219.
33. Ballon SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features in lupus erythematosus. Differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 55-58.
34. Petri M, Yadla N, Goldman D. Predictors of new development of proteinuria in SLE. *Arthritis Rheum* 1995;38: S314.
35. Hutton CW, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus presenting as polymyalgia rheumatica in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1986, 45:641-4.
36. Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *J Rheumatol* 1987; 14: 182-7.
37. Takayasu V, Bonfá E, Neto ML, et al. Lupus eritematoso sistêmico no idoso: características clínicas e laboratoriais. *Rev Hosp Clín Fac Med S.Paulo*, 1992; 47: 6-9.
38. Goodwin JS, Searles RP, Tung SK. Immunological responses of healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1980; 48:1260-1.

39. Juby AG, Davis P, McElhaney JE, et al. Prevalence of selected autoantibodies in different elderly subpopulations. *J Rheumatol* 1994; 33: 1121-4.
40. Greenwood BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet* 1968; 2:380-2.
41. Sekigawa I, Kaneko H, Hishikawa T, et al. HIV infection and SLE: their pathogenic relationship. *Clin Exp Rheum* 1998; 16:175.
42. James JA, Kaufman KM, Farris AD, et al. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997; 199: 3019-26.
43. Fritzler MJ, Tan EM. Antibodies to histones in drug-induced and idiopathic systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1978; 62: 560-7.
44. Lehmann P, Holzle E, Kind P, et al. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiations. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 181-7.
45. Rihner M, McGrath H Jr. Fluorescent light photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 949-52.
46. Hahn BH. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.

47. Smeenk RJT. Antinuclear antibodies: cause of disease or caused by disease? *Rheumatol* 2000; 39:581-84.
48. Yasutomo K. Pathological lymphocyte activation by defective clearance of self-ligands in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 2003; 42:214-22.
49. Casciola-Rosen L, Rosen, A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potencial mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus* 1997; 6: 175-80.
50. Elkon KB. Autoantibodies in SLE. In: Klippel JH; Dieppe PA. *Rheumatology*. Times Mirror Interneccional Publishers; 1995
51. Gilkeson GS. Glomerular binding antibodies in systemic lupus erythematosus. In: Kammer GM, Tsokos GC (eds): *Lupus: Molecular e cellular pathogenesis*. Totowa NJ, Humana Press, 1999, p.448.
52. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block. *Ann Intern Med* 1994; 120:544-51.
53. McCarty GA. The lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5^aed. Baltimore: Willians and Wilkins; 1997.
54. Sella EMC, Nunes DS, Sato EI. Manifestações cardiovasculares no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras Reumatol* 1999; 39:161-70.
55. Moder KG. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275-84.

56. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42:599-608.
57. Cohen AS; Reynolds WE; Franklin EC; Kulka JP; et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21:643-8.
58. Tan EM, Choen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1271-7.
59. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1997; 40:1725.
60. Asith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586-95.
61. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg MC. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 937-44.
62. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 2000; 39:1316-19.

63. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-38.
64. Petri, M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:1-13.
65. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy: maternal and fetal complications and their management. *IMAJ* 2000; 2: 462-9.
66. Fausett MB, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22:599.
67. Welsch S, Branch, DW. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: obstetric concerns and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 30:93-96.
68. Merrel M, Schulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chron Dis* 1955; 1:12-32.
69. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 2001; 13:345-51.
70. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicine* 1999; 78:167-75.

71. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22:1259-64.
72. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997; 24: 1061-5.
73. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1997.
74. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. *Foundations of epidemiology*, 2 ed. New York: Oxford University Press, 1980.
75. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive Studies: what they can and cannot do. *Lancet* 2000; 359:145-49.
76. Hochberg MC, Kaslow RA. Risk factors for the development of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Clin Res* 1983; 31:723A.
77. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research : the lay of the land. *Lancet* 2002; 359:57-61.
78. Sato EI, Natour J, Martineli VPL, et al. Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 1991; 31: 57-62.

79. Chapira EP, Sucena RC, Carazzai AM, et al. A história natural do lúpus eritematoso sistêmico: experiência do Instituto do Câncer “Arnaldo Vieira de Carvalho”. Rev Paul Med 1990; 108: 17-20.
80. Goldfarb M, Leite N, Verztman JF, et al. Internação hospitalar no lúpus eritematoso sistêmico: estudo de 235 pacientes. Rev Bras Reumatol 1994; 43: 157-60.
81. Ercole LP, Souza MBG, Rachid Filho A, Rachid A . Análise clínica e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico de 1979 a 1984 no Hospital de Clínicas-UFPR. Rev Bras Reumatol 1985; 25: 85-89.
82. Paiva FD, Martins JM, Paiva AMCG, et al. Diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico em uma área tropical. Rev Bras Reumatol 1985; 25: 181-3.
83. Martins JM, Paiva FD, Pitombeira MS. Lúpus eritematoso sistêmico: evolução e sobrevida de 90 casos. Rev. Bras Reumatol 1985; 25: 225-9.
84. Rocha MCBT, Teixeira SS, Bueno C. Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Estado da Bahia. Rev. Bras Reumatol 2000; 40: 221-30.
85. Hayata ALS, Gonçalves CR, Borba EF, et al. Comparação entre os pacientes reumatológicos do hospital-escola e de consultórios particulares e sua importância na formação do especialista. Rev Bras Reumatol 1999; 39:259-62.

86. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinical-laboratory features and immunogenetics markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985; 64: 285-95.
87. Lee P, Urowitz MB, Bookman AAM, et al. Systemic lupus erythematosus: review of 110 cases with references to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. *Quart J Med* 1997, 181:1-32.
88. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113-23.
89. Costallat LTL, Coimbra AMV. Lúpus eritematoso sistêmico: análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário (1973-1992). *Rev. Bras Reumatol* 1995; 35:23-9.
90. Kahwage SGN, Tavares GL, Soares SAP. Epidemiologia dos portadores de lúpus eritematoso sistêmico atendidos no hospital Ofir Loyola no período de 1985 a 2000. *Rev Par Med* 2001; 15:47-53.
91. Freitas GG, Borba PQ, Figueiredo GP. Systemic erythematosus lupus (Brazilian bibliographic review and personal experience). *Reumatologia* 1977; 118-24.

92. Johnson AE, Cavalcanti FS, Gordon C. Cross-sectional analysis of the differences between patients with systemic lupus erythematosus in England, Brazil and Sweden. *Lupus* 1994; 3:501-6.
93. Marine R, Costallat LTL. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil: manifestações clínicas, laboratoriais e evolutivas em 59 pacientes. *Rev. Bras Reumatol* 1999; 39:252-58.
94. Kammer GM, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 475-92.
95. Zimmerman AF, Messias IJT, Utiyama SRR, et al. Clinical, autoimmune and demographic profile in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from southern Brazil. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1997; 7: 24-31.
96. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, et al. Lupus nephritis: experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *The Am J Med* 1982, 72:209-20.
97. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, et al. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *The J. Rheumatol* 2000; 27: 685-91.
98. Alarcón-Segóvia D, Abud-Mendonza C, Diaz-Jouanem E, et al. Deforming arthropathies of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988, 15:65-9.

99. Costallat LTL, Coimbra AMV. Lesões cutâneas no lúpus eritematoso sistêmico: estudo clínico em 272 casos. Rev. Bras Reumatol 1994; 34:14-18.
100. Costallat LTL, Appenzeller S, Bertolo MB. Lúpus neuropsiquiátrico de acordo com a nova nomenclatura e definição de caos do Colégio Americano de Reumatologia (ACR): análise de 527 pacientes. Rev Bras Reumatol 2001; 41:133-41.
101. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatol 2000; 41:605-18.
102. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26: 257-78.
103. Marque CDL. Perfil lipídico de pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico em um Hospital Universitário. [Dissertação Mestrado]. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. 2003, 98p.
104. Willian E. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. J Clin Pathol 2000; 53: 424-32.
105. Hepburn AL. Heberden historical series: the LE cell. Rheumatol 2001; 40:836-27.

106. Beek MJV, Piette WW. Systemic dermatologic therapy: antimalarials. *Dermatologic Clinics* 2002; 19: 147-60.
107. Walker SE. Roles of prolactin and gonadotropin-releasing hormone in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 713-36.
108. Meinão IM, Sato EI, Andrade LEC, et al. Difosfato de cloroquina em lúpus eritematoso sistêmico: estudo duplo cego e randômico. *Rev. Bras Reumatol* 1995; 35:321-26.
109. Willian HS, Egger MJ, Singer JZ, et al. Comparison of hydroxy-chloroquine and placebo in the treatment of arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol* 1994; 21:1457-62.
110. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7:80-85.
111. Petri, M. Hydroxychloroquine: past, present and future. *Lupus* 1998;7:65-67.
112. Harley JB. Autoantibodies are central to the diagnosis and clinical manifestations of lupus. *J Rheumatol* 1994; 21:1183-5.
113. Ernlen W, Pisetsky DS, Taylor RP. Antibodies to DNA. A perspective. *Arthritis Rheum* 1986; 29:14-17.
114. Tsokos GC, Pillememr SR, Klippel JH. Rheumatic diseases syndromes associate with antibodies to Ro (SSA) ribonuclear protein. *Semin Arthritis Rheum* 1987, 32: 237-44.

115. Mond CB, Peterson MG, Rothfield NF. Correlation of anti-Ro antibodies with photosensitivity rash in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 202-4.
116. Lautenbach GL. Women's health. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 539-65.
117. Cortés-Hernández I, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatol* 2002; 41:643-50.
118. Costallat LTL, Lia CPLC, Lia Neto N, et al. Causas de óbito em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras Reumatol* 1997, 37:205-9.
119. Sato EI, Vieira ALS, Pochini AC, et al. Fatores prognósticos no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras Reumatol* 1995; 35:235-41.

NORMA CONSULTADA

O Formato da Referência Bibliográfica desta Dissertação, seguiu as normas estabelecidas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, que são denominadas Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomed Journals, e conhecidas como o Estilo de Vancouver. Atualmente, mais de 500 periódicos em todo o mundo seguem essas normas, podendo ser localizado na Internet no endereço: <http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>.

CAPÍTULO 8 ANEXOS

ANEXO A

Critérios Diagnósticos de LES revisados em 1982 e atualizados em 1997 do American College of Rheumatology (ACR)

Critério	Definição
Rash malar	Eritema fixo, plano ou elevado, em região malar, tendendo a polpar pregas naso-labiais (em asa de borboleta)
Rash discoide	Placas elevadas, eritematosas, com escamas aderentes e queratinizadas; cicatriz atrófica pode ocorrer em lesões antigas.
Fotossensibilidade	História ou observação médica de lesão cutânea resultante de reação não usual à luz solar
Úlcerações orais	Observação médica de ulceração oral ou naso-faríngea, usualmente indolor
Artrite	Não-erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou efusão
Serosite	Pleurite (história característica de dor pleural típica ou evidência de atrito pleural ou derrame pleural) ou pericardite (alteração eletrocardiográfica ou atrito pericárdico ou derrame pericárdico)
Alteração renal	Proteínúria > 0,5 g/dl em 24 h (ou >3+ quando não quantificada) persistente ou presença de cilindros celulares
Alterações neurológicas	Convulsão ou psicose (na ausência de uso de droga suspeita ou distúrbio metabólico)
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica (com reticulocitose) ou leucopenia (<4000 cel/mm ³ em 2 ou mais ocasiões) ou linfopenia (<1500 cel/mm ³ em 2 ou mais ocasiões) ou trombocitopenia (<100000 cel/mm ³ na ausência de uso de droga suspeita)
Alterações imunológicas	ACL e/ou anti-coagulante lúpico positivo ou anti-DNA positivo ou anti-Sm positivo ou VDRL falso positivo (por mais de 6 meses e confirmado pelo teste de imobilização do T. pallidum)
Anticorpo anti-nuclear (FAN)	Título anormal do FAN por imunofluorescência ou teste equivalente, na ausência de uso de droga relacionada com o lupus induzido por droga

ANEXO B**Definição e Categorização das Variáveis Independentes
DADOS DA ANAMNESE**

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	SUBGRUPO	GLOSÁRIO	CATEGORIZAÇÃO
SEXO				1= masc/ 2=fem
RAÇA				1=branco/ 2=negro/ 3=pardo
CONSULTA	Data da primeira consulta			mm/yy
IDADEIN	Idade no início da doença			Até 3 dígitos
SISTINIC	Sistemas acometidos no início da doença	SOA	Sist osteo-articular	1=Sim/ 2=Não
		SCV	Sist cardio-vascular	
		AR	Aparelho respiratório	
		PELE		
		SGU	Sist genito-urinário	
		SN	Sist nervoso	
		PSIQ	Distúrbios psiquiátricos	
HF	História de LES em parentes			1=Sim/ 2=Não
FEBRE	Presença do sintoma em algum momento da doença			1=Sim/ 2=Não

ANEXO C**Definição e Categorização das Variáveis Independentes
DADOS CLÍNICOS**

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	SUBGRUPO	GLOSÁRIO	CATEGORIZAÇÃO
PELE	Alterações de pele em qualquer momento da evolução	B	Butterfly	1=Sim/ 2=Não
		OR	Outros rashes	
		PI	Pigmentação	
		AL	Alopécia	
		PU	Púrpura	
		PE	Petéquia	
		FTS	Fotossensibilidade	
		OU	Outros	
OLHOS	Alterações de olhos em qualquer momento da evolução	CC	Corpo citóide	1=Sim/ 2=Não
		CE	Ceratite	
		UV	Uveíte	
		CO	Conjuntivite	
		OS	Olho seco	
SRE	Alterações do sistema retículo-endotelial em qualquer momento da evolução	LINF	Linfadenomegalia	1=Sim/ 2=Não
		ESP	Esplenomegalia	
AR	Alterações do aparelho respiratório em qualquer momento da evolução	DTOR	Dor torácica	1=Sim/ 2=Não
		DERPLE	Derrame pleural	
		PLEUR	Pleurite	
		PNEUM	Pneumonite	
		FPULM	Fibrose pulmonar	
CORAÇÃO	Alterações do coração em qualquer momento da evolução	PER	Pericardite	1=Sim/ 2=Não
		MIO	Miocardite	
		IAM	Infarto agudo miocárdio	
		END	Endocardite	
		CORP	Cor pulmonale	
		ICC	Insuficiência cardíaca congestiva	
AVASC	Alterações do aparelho vascular em qualquer momento da evolução	RAY	Fenômeno de Raynaud	1=Sim/ 2=Não
		VASCPELE	Vasculite pele	
		VASCORAL	Vasculite oral	
		VASCCER	Vasculite cerebral	
		VASCVISC	Vasculite visceral	
		FTE	Fenómeno tromboembólico	
		TF	Trombocitose	

Continuação do ANEXO C

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	SUBGRUPO	GLOSÁRIO	CATEGORIZAÇÃO
AD	Alterações do aparelho digestivo em qualquer momento da evolução	AF	Áfta	1=Sim/ 2=Não
		DISF	Disfagia	
		ESOF	Esofagite	
		DORAB	Dor abdominal	
		ASC	Ascite	
		HEPAT	Hepatite	
		PANCR	Pancreatite	
RINS	Alterações do aparelho renal em qualquer momento da evolução	HA	Hipertensão arterial	1=Sim/ 2=Não
		ED	Edema	
		HEM	Hematúria macroscópica	
		SN	Síndrome nefrótica	
		SNE	Síndrome nefrítica	
		IRC	Insuficiência renal crônica	
SOA	Alterações do sistema ósteo-articular em qualquer momento da evolução	ATA	Artralgia	1=Sim/ 2=Não
		ATI	Artrite	
		DEF	Deformidade articular	
SN	Alterações do sistema nervoso em qualquer momento da evolução	ENX	Cefaléia	1=Sim/ 2=Não
		COR	Coréia	
		CONV	Convulsão	
		TREM	Tremor	
		NP	Neuropatia periférica	
PSIQ	Alterações psiquiátricas em qualquer momento da evolução	DEP	Depressão	1=Sim/ 2=Não
		PSIQ	Psicose	
		DC	Distúrbio de comportamento	
GRAVIDEZ				1=Sim/ 2=Não
EVOLGRAV	Evolução da gravidez	NL	Parto normal	1=Sim/ 2=Não
		AB	Aborto	
		PECL	Pré-eclâmpsia	
		PP	Parto prematuro	
LD	Lupus discóide associado			1=Sim/ 2=Não

Continuação do ANEXO C

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	SUBGRUPO	GLOSÁRIO	CATEGORIZAÇÃO
DÇAASS	Doença auto-imune associada	SJ	Síndrome de Sjögren	1=Sim/ 2=Não
		DMC	Doença mista do colágeno	
		ACL	Síndrome do anticorpo anti-fosfolípídeo	
		HASHIM	Tireoidite de Hashimoto	
		OUTROS		
ULTCONS	Data da última consulta			mm/yy
TEVOL	Tempo de evolução	Tempo de acompanhamento na clínica, em meses		Até 3 dígitos
OBITO				1=Sim/ 2=Não

ANEXO D

**Definição e Categorização das Variáveis Independentes
DADOS LABORATORIAIS**

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	SUBGRUPO	GLOSÁRIO	CATEGORIZAÇÃO
FAN	Fator anti-núcleo			1=Positivo/ 2=Negativo 3=Não testado
ENA	Anticorpo anti-ENA	RNP	Anticorpo anti-RNP	1=Positivo/ 2=Negativo 3=Não testado
		SM	Anticorpo anti-Sm	
RO	Anticorpo anti-Ro			1=Positivo/ 2=Negativo 3=Não testado
DNA	Anticorpo anti-dsDNA			1=Positivo/ 2=Negativo 3=Não testado
ACL	Anticorpo anti-cardiolipina (IgM ou IgG >10)			1=Positivo/ 2=Negativo 3=Não testado
C3	Fração C3 do complemento			1=Baixo/ 2=Normal 3= Não testado
C4	Fração C4 do complemento			1=Baixo/ 2=Normal 3= Não testado
CH50	Complemento total			1=Baixo/ 2=Normal 3= Não testado
PRL	Prolactina			1=Alto/ 2=Normal 3= Não testado
PLQ	Plaquetas (1)			1=Baixo/ 2=Normal 3= Não testado
ALB	Albumina (2)			1=Baixo/ 2=Normal 3= Não testado
GAMA	Gama globulina (3)			1=Alto/ 2=Normal 3= Não testado
HB	Hemoglobina (4)			1=Baixo/ 2=Normal 3= Não testado
LEUCO	Leucocitos (5)			1=Baixo/ 2=Normal 3= Não testado

Continuação do ANEXO D

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	SUBGRUPO	GLOSÁRIO	CATEGORIZAÇÃO
SU	Alterações no sedimento urinário	PTN	Proteína	1=Presente/ 2=Ausente 3= Não testado
		HEM	Hemácias	
		LEUC	Leucócitos	
		CG	Cilindros granulosos	
		CH	Cilindros hemáticos	
		CC	Cilindros céreos	
P24	Proteína em urina de 24 horas (6)			1=Alto/ 2=Normal 3= Não testado
VDRL				1=Positivo/ 2=Negativo 3=Não testado
TTP	Tempo parcial de tromboplastina			1=Alargado/ 2=Normal 3= Não testado
CREAT	Creatinina sérica (7)			1=Alto/ 2=Normal 3= Não testado
LE	Células LE			1=Positivo/ 2=Negativo 3=Não testado

- 1- Plaquetopenia = Contagem de plaquetas abaixo de 100.000 células/mm³
- 2- Hipoalbuminemia = Concentração sérica de albumina menor que 3.5 g/dl
- 3- Hipergamaglobulinemia = Concentração sérica de gama globulina maior que 1.8 g/dl
- 4- Anemia = Concentração de hemoglobina menor que 11 g/dl
- 5- Leucopenia = Contagem de leucócitos abaixo de 4000 células/mm³
- 6- Proteinúria = Excreção de proteína em urina de 24 h maior que 0.5 g/dl
- 7- Creatinina aumentada = Concentração sérica de creatinina maior que 1.2 mg/dl