

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CAUSAS DE ÓBITO EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO INTERNADOS NA
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO
PARÁ

LUCIANA DE CARVALHO REIS
REINALDO CONCEIÇÃO LIMA NETO

BELÉM – PARÁ
2006

LUCIANA DE CARVALHO REIS
REINALDO CONCEIÇÃO LIMA NETO

CAUSAS DE ÓBITO EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO INTERNADOS NA
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO
PARÁ

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientador: Dr. Gilberto Yoshikawa.

LUCIANA DE CARVALHO REIS
REINALDO CONCEIÇÃO LIMA NETO

CAUSAS DE ÓBITO EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO INTERNADOS NA
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO
PARÁ

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientador: Dr. Gilberto Yoshikawa.

BANCA EXAMINADORA

Julgado em: ____/____/____

Conceito: _____

“Ao Rei dos reis consagro tudo o que sou; de gratos louvores transborda o meu coração”
Aos meus pais e à minha irmã, por todo o amor e dedicação;
Aos meus familiares, pelo carinho;
E aos amigos, pela amizade!

Luciana

Ao meu Deus por permanecer o mesmo ontem, hoje e sempre.
Aos meus familiares, em especial aos meus pais, Narciso e Rosângela,
pelo amor e apoio incondicionais.

Reinaldo

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Gilberto Yoshikawa, por sua inestimável contribuição e dedicação na realização deste trabalho. Nunca saberemos como agradecer sua boa vontade e seu conhecimento compartilhado.

Aos funcionários do arquivo, da biblioteca e do setor de estatística da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, pela disponibilidade em ajudar-nos nas coletas dos dados.

A todos que, de alguma forma, nos ajudaram a chegar até aqui.

NA GRÉCIA ANTIGA (CASA DE BANHOS):

DISCÍPULO DE ARQUIMEDES:

“- Mestre, sois tão sábio; como poderei um dia saber tanto quanto vós?”

ARQUIMEDES:

“- Através da força de vontade...”

DISCÍPULO DE ARQUIMEDES:

“- Como assim, mestre?”

Arquimedes afogou a cabeça de seu discípulo dentro d'água e o deixou sufocado por cerca de 40 segundos, depois o soltou...

DISCÍPULO DE ARQUIMEDES:

“- Mestre, o que fizeste?”

ARQUIMEDES:

“- O dia em que quiserdes ter sabedoria com a mesma vontade com que quiseste respirar, então sereis um grande sábio...”

RESUMO

Este estudo retrospectivo analisou as causas de morte de 33 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que evoluíram a óbito durante internação na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2005. **Objetivo:** Conhecer as principais causas de morte dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, assim como outros fatores: a média de idade no momento do diagnóstico e do óbito, a cor da pele e o sexo mais prevalentes, as manifestações clínicas mais freqüentes no diagnóstico e durante a evolução da doença. **Métodos:** Foi realizada pesquisa através dos prontuários médicos no setor de arquivo da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará por meio de preenchimento de um protocolo de investigação elaborado previamente pelos autores, com base em dados de relevância clínica e diagnóstica. Foi utilizado para computação e análise dos dados o software Biostat 4. As proporções das variáveis categóricas foram comparadas com as proporções das causas de morte por meio da aplicação do teste do Qui-quadrado (X^2), sendo considerado resultado estatisticamente significativo aquele com valores do nível descritivo ($P < 0,05$), os quais foram assinalados com um asterístico (*). **Resultados:** Observou-se maior prevalência de óbitos no sexo feminino em relação ao masculino, com porcentagens de 93.9% e 6.1%, respectivamente; indivíduos de pele não branca foram mais acometidos (75.8%) que os de pele branca (15.2%); a média de idade na ocasião do óbito foi relativamente baixa, sendo de 25.2 anos. As principais causas de morte foram sepse (36.4%), nefropatia (33.3%) e causas pulmonares (15.2%); não havendo óbito por vasculopatias, enquanto as causas cardíacas representaram somente 6.1%. **Conclusão:** Este trabalho mostrou que a principal causa de óbito na amostra analisada foi sepse. Entretanto, a reduzida freqüência de mortes por motivos cardiovasculares diverge dos dados encontrados na literatura, onde invariavelmente estão entre as principais causas de óbito. A totalidade dos pacientes cuja causa de morte foi sepse e nefropatia utilizou corticóide durante a internação.

Palavras-chaves: lúpus eritematoso sistêmico, causas de óbito.

ABSTRACT

This retrospective study analyzed the causes of death in 33 patients with systemic lupus erythematosus who died during inpatient care at Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, from January 1990 to December 2005. **Objectives:** Knowing principal causes of death of patients with systemic lupus erythematosus and other points: mean age at diagnosis and death, the skin color and the sex most prevalent, the clinical manifestation most prevalent at diagnosis and during the SLE development. **Methods:** It was made a review at the prontuaries in the Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará file and filled an investigation protocol made by the authors, based at clinical and diagnostic eminent points. The software Biostat 4 was used to computer and analyze the data. It was made comparison between the causes of death proportions and the variable categories proportions through the chi-square (χ^2); the statistically significant results were marked with an asterisk ($P < 0.05$). **Results:** Female gender was the most prevalent, 93.9%, while male gender was 6.1%; the non-white skin people were 75.8% and the white skin were 15.2%; the main age at death was 25.2 years. The main causes of death were sepsis (36.4%), nephritis (33.3%) and pulmonary causes (15.2%); there were no deaths due vascular causes, while the cardiac ones were just 6.1%; **Conclusion:** This study showed sepsis as the most common cause of death. The small cases of death due cardiovascular causes differs to literature. All patients who died because of sepsis and nephrologic causes used corticosteroid during the inpatient care.

Key words: systemic lupus erythematosus, causes of death.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 Considerações gerais	15
3.2 Epidemiologia	15
3.3 Etiopatogenia	16
3.4 Manifestações clínicas	19
3.5 Laboratório	22
3.6 Critérios de classificação	24
3.7 Diagnóstico diferencial	24
3.8 Tratamento	25
3.9 Lúpus Eritematoso Sistêmico e causas de óbitos	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1 Desenho do estudo	31
4.2 Pacientes	31
4.3 Critérios de inclusão	31
4.4 Critérios de exclusão	31
4.5 Métodos	32
4.6 Análise estatística	32
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSSÃO	47
7. CONCLUSÕES	52
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
9. APÊNDICE	59
10. ANEXOS	64
ANEXO A	65
ANEXO B	67

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Percentual de sexo feminino e sexo masculino	34
Figura 2: Percentual da cor da pele dos pacientes do estudo	34
Figura 3: Percentual de critério diagnóstico em relação ao total da amostra	36
Figura 4: Percentuais das manifestações clínicas mais freqüentes durante a evolução da doença	38
Figura 5: Percentual de terapêuticas utilizadas na internação em que ocorreu o óbito	40
Figura 6: Gráfico das causas de óbito em pacientes com LES internados na FSCMPA no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2005	41
Figura 7: Critérios diagnósticos relacionados a óbitos por nefropatia	42
Figura 8: Relação entre sepse como causa de óbito e evolução clínica	43
Figura 9: Relação entre nefropatia como causa de óbito e evolução clínica	44
Figura 10: Terapêutica utilizada nos pacientes que foram a óbito por sepse	45
Figura 11: Terapêutica utilizada em pacientes que morreram por nefropatia	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos de todos os participantes do estudo	33
Tabela 2: Distribuição dos critérios para classificação para LES em todos os participantes do estudo	35
Tabela 3: Distribuição das manifestações clínicas mais freqüentes na evolução da doença	37
Tabela 4: As co-morbidades mais prevalentes observadas em todos os participantes do estudo	39
Tabela 5: Distribuição das causas de óbito em pacientes com LES internados na FSCMPA no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2005	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR - Colégio Americano de Reumatologia

AINE - Antiinflamatório não-esteróide

AVEH - Acidente vascular encefálico hemorrágico

DNA - Ácido desoxirribonucléico

DP - Desvio padrão

ECG - Eletrocardiograma

FAN - Fator anti-nuclear

FSCMPA - Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HLA - Antígenos de histocompatibilidade

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C reativa

RNA - Ácido ribonucléico

SNC - Sistema nervoso central

UV - Ultra- violeta

VHS - Velocidade de hemossedimentação

1. INTRODUÇÃO:

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma patologia inflamatória crônica de caráter auto-imune, sendo considerada o protótipo das doenças por imuno-complexos. É uma doença multissistêmica, onde o diagnóstico baseia-se no reconhecimento de uma grande variedade de achados clínicos e laboratoriais, o que dificulta seu diagnóstico precoce, representando um enorme desafio na prática clínica (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33).

A prevalência do LES é de aproximadamente 15-50/ 100.000 habitantes (MOREIRA & CARVALHO, 2001, p. 423-47). A incidência anual global é de 6 novos casos por 100.000 pessoas para os grupos com baixo risco, aumentando para cerca de 35 pessoas a cada 100.000 habitantes nas populações consideradas de alto risco. O início dos sintomas ocorre entre 16 e 55 anos em aproximadamente 65% dos casos, podendo ocorrer em qualquer idade.

A maior incidência ocorre em indivíduos do sexo feminino, porém as manifestações clínicas são mais graves nos homens. Pode acometer qualquer raça, sendo mais freqüente em pessoas não caucasianas (SATO, 2005, p.1720-26).

A exata gênese do LES ainda é desconhecida, embora existam fortes evidências de que uma disfunção imunológica seja a principal causa da doença, além dos fatores genéticos, hormonais, ambientais e infecciosos.

O LES até 1890 era considerado uma patologia com manifestações exclusivamente cutâneas, quando então William Osler comprovou o envolvimento da doença em diversos órgãos. Desta forma, o LES pode cursar com rash malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlceras mucosas, artrite, serosite, manifestações renais, neurológicas, imunológicas e hematológicas. Dentro deste contexto, os pacientes com manifestações renais e neurológicas apresentam reconhecidamente um pior prognóstico.

Sem manifestação clínica patognomônica ou teste laboratorial sensível e específico (SATO, 2004, p. 139-54), o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) sugeriu que para que

se possa classificar um paciente com LES, é necessário que o indivíduo preencha pelo menos quatro dos onze critérios propostos para a classificação de LES.

O prognóstico dos pacientes com LES tem melhorado de forma significativa nas últimas décadas (TRAGER & HARD, 2001, p. 345-51), porém mantendo um elevado grau de morbimortalidade. As principais causas de morte no LES costumam estar associadas à atividade da doença, infecções e doenças cardiovasculares. A literatura mundial refere como outras causas de óbito a infecção respiratória, acidente vascular encefálico e complicações nefrológicas. Tendo em vista que na última década os óbitos por LES mudaram de perfil (as infecções foram mais bem controladas com avanço na antibioticoterapia) e a sobrevida aumentou (predispondo a alterações cardiovasculares), estudos em diferentes populações tornam-se necessários.

Levando-se em consideração a complexidade da doença e a importância do conhecimento da causa básica que levou o paciente ao óbito, assim como das demais causas associadas ao óbito, será possível ter-se um melhor entendimento da inter-relação entre as mesmas, de modo a possibilitar um melhor manejo destas, atuando na prevenção da sua ocorrência.

Além disso, a investigação das causas de óbito também é relevante não só para contribuir para uma melhor avaliação do serviço de saúde, mas também para reabrir o debate sobre o quanto são eficientes os tratamentos medicamentosos.

Com base nestes dados, o presente estudo tem por meta determinar quais as principais causas de óbito nos paciente com LES internados na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2005, vislumbrando, desta forma, confrontar os resultados obtidos com os publicados na literatura mundial.

2. OBJETIVOS:

2.1. OBJETIVO GERAL:

Conhecer as principais causas de morte dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que evoluíram a óbito durante internação na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Identificar nos pacientes deste estudo:

- a) A média de idade no momento do diagnóstico de LES e no óbito;
- b) A cor da pele mais prevalente;
- c) O sexo mais prevalente;
- d) O tempo de evolução da doença;
- e) As manifestações clínicas (segundo o ACR e outras manifestações) ao diagnóstico e evolução;
- f) Quais as drogas utilizadas durante a internação em que ocorreu o óbito.

3. REVISÃO DA LITERATURA:

3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS:

O LES é uma doença inflamatória crônica que acomete múltiplos órgãos e sistemas. Sua etiologia é multifatorial, com participação de fatores genéticos e ambientais, como a luz ultravioleta (UV) e alguns medicamentos. A sua patogenia envolve um desequilíbrio do sistema imunológico, com a presença de auto-anticorpos dirigidos principalmente contra antígenos nucleares, sendo considerada o protótipo das doenças sistêmicas auto-imunes por imunocomplexos. As manifestações clínicas são pleomórficas e costumam ter evolução crônica, com fases de exacerbação e períodos de remissão. Apresenta curso variado e o prognóstico tem melhorado muito nas últimas décadas. Estes resultados animadores devem-se aos avanços da terapia em geral, ao lado da terapêutica mais adequada, maior conhecimento da doença e ao auxílio de testes laboratoriais (COSSERMELLI, 2000, p. 425; SOUZA, 2002, p. 10-30; SATO, 2004, p. 66-77).

3.2. EPIDEMIOLOGIA:

O LES é uma doença rara, podendo ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo, incidindo mais freqüentemente em mulheres jovens na fase reprodutiva, na proporção de nove a dez mulheres para cada homem. Nos casos de LES de início infanto-juvenil e nos idosos, o predomínio do sexo feminino é de 3:1 (BASTOS *et al*, 2001, p. 231-54; SATO, 2004, p. 66 –70; HAHN *et al*, 2005, p. 1174-1200).

Estudos epidemiológicos sobre prevalência e incidência de LES apresentam uma grande variação nos resultados entre as muitas populações no mundo. Em estudos epidemiológicos norte-americanos, sua prevalência variou de 15-50/ 100.000 habitantes (HAHN *et al*, 2005, p. 1174-1200) e de 3.3-4.8/100.000 casos por ano em estudos europeus recentes (BONGU *et al*, 2002, p. 311-32).

O LES acomete indivíduos de todos os grupos étnicos, porém é mais freqüente em indivíduos de origem africana, latina e oriental, que residem nos Estados Unidos, do que em caucasóides, acometendo 1 a cada 1000 pessoas caucasianas e 1 a cada 250 pessoas negras (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; COSTALLAT *et al*, 2002, p. 91-98; SOUZA, 2002, p. 10-30).

No Brasil, Vilar e Sato (2003) realizaram na cidade de Natal/ RN um estudo da incidência de LES e observaram uma incidência de 8,7/100.000 habitantes. Em contrapartida, Senna *et al* (2004) encontraram uma prevalência de LES de 0,098% na cidade de Montes Claros/ MG (VILAR *et al*, 2003, p. 347-51; SENNA *et al*, 2004, p. 594-597).

3.3. ETIOPATOGENIA:

A patogenia do LES é provavelmente multifatorial e resulta da influência de fatores ambientais sobre o indivíduo portador de genes que conferem maior susceptibilidade à doença (fatores genéticos), levando ao desequilíbrio do sistema imunológico e desenvolvimento da doença.

Agentes infecciosos, principalmente Epstein Barr vírus, alguns medicamentos como a procainamida e a hidralazina, fatores hormonais (aumento da relação estrógeno/ andrógenos) e ambientais como os raios ultravioletas (luz solar) são reconhecidos como possíveis fatores desencadeantes da doença (BASTOS *et al*, 2001, p. 231-54; GHAUSSY *et al*, 2001, p. 449-53; SOUZA, 2002, p. 10-30; HAHN *et al*, 2005, p. 1174-1200).

Estudos realizados em famílias de pacientes com LES revelaram a ocorrência desta doença em outros membros da mesma família, inclusive em gêmeos monozigotos, que apresentam maior concordância da doença do que gêmeos dizigotos, sugerindo fortemente a existência de predisposição genética para o LES (BASTOS *et al*, 2001, p. 231-54; SATO, 2004, p. 66-70; HAHN *et al*, 2005, p. 1174-1200). Ademais, parentes de primeiro grau de pacientes com LES têm risco relativo de oito vezes ou mais para doença e 10% a 16% dos

pacientes com LES têm um parente de segundo ou terceiro grau com a doença (HAHN *et al*, 2005, p. 1174-1200).

Os estudos de associação entre LES e antígenos de histocompatibilidade (HLA), tanto da classe I (B8) como de classe II (DR3, DR2, DQw1, DQw2) têm mostrado resultados diferentes, dependendo da população estudada. Vários autores têm relatado uma associação entre HLA classe I-B8 e LES em populações do norte e oeste europeu.

Em relação ao haplotipo DR2, há diferença entre a população do oeste e leste europeu. No oeste, a associação é com HLA-DR2 (DRB1*1501), DQB1*0602 e no leste com o haplotipo HLA-DR2 (DRB 1601), DQB1*0502, enquanto entre japoneses, chineses e coreanos o haplotipo que confere maior risco para desenvolver LES é o HLA DRB1*1501 e DQB1*0602 (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; MOREL *et al* 2003, p.1485-90; SATO, 2004, p. 66-70; HAHN *et al*, 2005, p. 1174-1200).

Dentre os fatores hormonais, observa-se que o LES incide principalmente no sexo feminino, com uma proporção de 9 mulheres para 1 homem no período da menarca à menopausa e de 3 mulheres para 1 homem dentre as crianças e idosos. Estes dados sugerem fortemente a influência hormonal no desenvolvimento da doença. Além disso, o início de LES durante a gestação e a descrição da coexistência de LES no homem com a síndrome de Klinefelter (uma condição feminilizante), também apontam para a influência do hormônio feminino (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p.25-33; BASTOS *et al*, 2001, p 231-54; GHAUSSY *et al*, 2001, p. 2449-53; SATO, 2004, p. 66-70).

O modelo experimental com camundongos NZB e NZW reforça a influência do hormônio feminino no LES. As fêmeas têm doença mais precoce, glomerulonefrite mais grave e morrem mais cedo de insuficiência renal que os machos. As fêmeas, se castradas no início da vida e tratadas com andrógenos, modificam o padrão evolutivo da doença. A administração de testosterona claramente suprime a resposta auto-imune em camundongos NZB x NZW de ambos os sexos (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; BASTOS *et al*, 2001, p. 231-54; SATO, 2004, p. 66-70; HAHN *et al*, 2005, p. 1174-1200).

Dentre os fatores ambientais e comportamentais, a luz ultravioleta é comprovadamente envolvida na patogênese do LES. Trabalhos relatam que ocorre apoptose de queratócitos quando eles são expostos à luz UV. Este evento faz com que proteínas de antígenos de DNA e RNA se movimentem para a superfície da célula (como o Ro/SS-A, U1 RNP e antígenos nucleossomais, por exemplo), expõe porções da membrana fosfolipídica e modifica as proteínas intracelulares, podendo torná-las antigênicas.

Em relação à dieta, não há trabalhos satisfatórios em humanos, mas recomenda-se uma alimentação com pouca gordura saturada e baixos níveis calóricos (BASTOS *et al*, 2001, p. 231-54; GHAUSSY *et al*, 2001, p. 2449-53; HAHN *et al*, 2005, p. 1174-1200).

A possibilidade de participação de agentes infecciosos no desencadeamento do LES continua sendo estudada (SATO, 2004, p. 66-70). A infecção pode ser considerada não como a causa da doença, mas provavelmente poderá ser um dos fatores indutores do lúpus no indivíduo geneticamente predisposto. Provavelmente o agente infeccioso pode iniciar e reagudizar o lúpus pela ativação de células B e pela lesão tecidual, de maneira que auto-antígenos são liberados. Dentre os microrganismos que podem estar associados ao desencadeamento do LES, os mais estudados são o vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, parvovírus B19 e os retrovírus (BASTOS *et al*, 2001, p. 231-54; GHAUSSY *et al*, 2001, p. 2449-53; SATO, 2004, p. 69-70).

Um subgrupo especial de pacientes com LES é constituído por pacientes que têm o lúpus induzido por drogas. Inúmeros medicamentos são responsáveis pela indução de uma doença clínica e laboratorialmente semelhante ao LES. Os mais comuns são: procainamida, hidralazina, isoniazida, sulfonamida e os anticonvulsivantes. Outras drogas também podem induzir o lúpus, porém menos freqüentemente; entre essas drogas temos: quinidina, metildopa, captopril, clorpromazina, carbamazepina, D-penicilamina, propiltiuracil entre outras (BASTOS *et al*, 2001, p. 231-54; SATO, 2004, p. 66-70).

3.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

O LES é uma doença crônica de evolução aguda, subaguda ou crônica e com quadro clínico pleomórfico, caracterizado por surtos de atividade e períodos variados em que os pacientes ficam assintomáticos ou poucos sintomáticos, nos quais as manifestações clínicas podem aparecer concomitantemente ou sucessivamente ao longo da doença. Acomete preferencialmente as articulações e a pele e, de forma mais grave os rins e o sistema nervoso (SOUZA, 2002, p. 10-30; SATO, 2004, p. 75-80; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

Os sintomas constitucionais incluem adinamia, mal-estar, febre, fadiga e perda ponderal. Estes ocorrem em 60% a 100% dos pacientes e são mais freqüentemente observados no início da enfermidade. Geralmente são leves, no entanto, em alguns casos, podem ser bastante acentuados. A febre pode ser baixa, contínua ou alta. Não existe um padrão característico da doença, o que dificulta seu diferencial com outras patologias sistêmicas ou mesmo com infecções. A fadiga é uma queixa muito freqüente e inespecífica (COSTALLAT *et al*, 1995, p.23-9; BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; ROCHA *et al*, 2000, p.221-30; SOUZA, 2002, p. 10-30; SAUMA *et al*, 2004, p.192-7; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

As manifestações musculoesqueléticas são bastante comuns no LES. A artralgia ocorre em 97% e a artrite em 86%, sendo moderada a intensa e com o passar do tempo, torna-se simétrica, acometendo pequenas articulações de mãos, pés, punhos e joelhos. Habitualmente é simétrica, não-erosiva e não deformante (COSTALLAT *et al*, 1995, p. 23-9; SOUZA, 2002, p. 10-30; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24). As deformidades, quando ocorrem, são tardias e decorrentes de alterações nas estruturas que envolvem as articulações, denominada artropatia do tipo Jaccoud (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33). Miopatia inflamatória envolvendo a musculatura proximal pode ocorrer em 5% a 11% dos casos (SOUZA, 2002, p. 10-30).

O comprometimento cutâneo ocorre em até 90% dos pacientes em alguma fase da doença; as lesões típicas do LES podem ser agudas em 30% a 50% dos casos. A forma mais

corrente de lúpus cutâneo agudo é o rash malar, caracterizado por acometer a região malar e dorso do nariz de forma simétrica (rash em asa de borboleta); tem início agudo, é eritematoso e sobrelevado, podendo ser discretamente pruriginoso ou doloroso. Outras lesões agudas são as lesões eritematosas maculares, papulares ou maculo-papulares e as lesões bolhosas, localizadas preferencialmente em áreas expostas ao sol (SOUZA, 2002, p. 10-30; SATO, 2004, p. 75-80; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

As lesões subagudas ocorrem em 10 a 15% dos pacientes com lúpus e caracterizam-se por serem intermediárias entre as lesões agudas e crônicas. São pápulas eritematosas ou pequenas placas, de aspecto anular ou policíclico, podendo ser papulodescamativas, lembrando as lesões de psoríases. As lesões discóides caracterizam o lúpus cutâneo crônico e ocorrem em 10 a 20% dos casos. A resolução leva à atrofia por ser uma lesão profunda (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; SOUZA, 2002, p. 10-30).

A fotossensibilidade pode ocorrer em 40 a 60% dos pacientes. A alopecia pode ser encontrada em até 70% dos pacientes. O envolvimento de membranas mucosas, que se manifesta através de úlceras orais ou nasais, ocorre em 40% dos casos (COSTALLAT *et al*, 1995, p. 23-29; SOUZA, 2002, p. 10-30; SATO, 2004, p. 75-80; SAUMA *et al*, 2004).

O comprometimento renal deve ser sempre considerado, mesmo na ausência de alterações do sedimento urinário, uma vez que estudos histopatológicos com microscopia eletrônica ou imunofluorescência indireta demonstram deposição de imunocomplexos em praticamente todos os pacientes com LES. O envolvimento renal é caracterizado pela presença de proteinúria maior que 0,5g/ 24 h, cilindrúria anormal ou elevações dos níveis séricos de creatinina, sem outra causa que a justifique. A Organização Mundial de Saúde (OMS) subdivide a patologia renal em 6 classes com padrões histopatológicos bem definidos que têm importância clínica, prognóstica e terapêutica. Pode levar a insuficiência renal crônica em 45% dos casos (COSTALLAT *et al*, 1995, p. 23-9; MEDEIROS *et al*, 2004, p. 268-76; SATO, 2004, p. 75-80; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

Dentre as manifestações pulmonares, a pleurite é a mais comum (40% a 60%) sendo ventilatório-dependente e associada ao derrame pleural em 50% dos casos. A hemorragia pulmonar é uma manifestação rara, de alta mortalidade devido à insuficiência pulmonar.

Outra rara manifestação é a hipertensão pulmonar. Há ainda a fibrose intersticial difusa e síndrome do pulmão retraído (MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

A pericardite é a mais comum das manifestações cardiovasculares, podendo ser assintomática, estando associada a derrame pericárdico em 60% dos casos, não sendo muito comuns o tamponamento cardíaco e a pericardite constrictiva. A endocardite com as vegetações valvulares de Libman-Sacks podem ser encontradas em 60% dos pacientes com LES autopsiados. A miocardite acomete 5% a 10% dos pacientes. Outras manifestações cardiovasculares são a coronariopatia, levando a quadros de angina e de infarto, vasculopatia periférica (vasculite, trombose venosa e tromboflebite, que podem estar associados à presença de anticorpos antifosfolípidos), hipertensão e dor torácica (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; SATO, 2004, p. 75-80; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

Dentre as manifestações hematológicas, as citopenias são bastante freqüentes, principalmente nas fases de atividade da doença. Ocorre anemia de doença crônica em 60% a 80% dos casos, enquanto a anemia hemolítica somente ocorre em menos de 10% dos casos. A leucopenia e a linfopenia são decorrentes de anticorpos específicos contra antígenos de membranas celulares ou devidas à ação citotóxica e freqüentemente ocorrem na fase ativa da doença. Em aproximadamente 30% a 50% dos casos ocorre plaquetopenia, um fator de mau prognóstico. Pode ocorrer púrpura (principalmente se a contagem de plaquetas for inferior a $50.000/\text{mm}^3$); este fato pode estar associado à presença de anticorpos antifosfolípidos. A trombocitopenia auto-imune ocorre em 25% dos pacientes com LES (MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; EDWORTHY, 2005 p. 1201-24).

O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) e periférico no LES é bastante freqüente e ocorre em 24% a 80%, dependendo do método diagnóstico utilizado. Na tentativa de padronizar a nomenclatura e definições de síndromes neuropsiquiátricas no LES, o ACR propôs uma classificação na qual elas são distribuídas em 19 diferentes síndromes (SOUZA, 2002, p. 10-30; SATO, 2004, p. 75-80; CARMONA *et al*, 2005, p 40-59; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24). Recentemente foi realizado um estudo local em 136 pacientes com LES e observado que 82,35% dos casos apresentaram manifestações neuropsiquiátricas durante a

evolução da doença, sendo a cefaléia (66,91%) a mais comum (CARMONA *et al*, 2005, p. 40-59).

Em relação ao comprometimento do sistema gastrointestinal, as manifestações digestivas são na grande maioria devidas aos efeitos colaterais de medicamentos utilizados no tratamento do LES. As anormalidades da função hepática são secundárias ao uso de drogas hepatotóxicas. A hepatomegalia é descrita em 10% a 30% dos casos. A hepatite crônica ativa auto-imune é pouco freqüente. Pancreatite aguda é rara e pode ser devida ao uso crônico de corticóides ou à própria doença. Peritonite pode causar dor abdominal e ascite asséptica. A esplenomegalia pode ocorrer em 20% dos casos. A xerostomia pode aparecer como parte da síndrome de Sjögren secundária (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; SATO, 2004, p. 75-80).

3.5. LABORATÓRIO:

Entre os achados laboratoriais, pode ser observada anemia leve a moderada, devida ao processo inflamatório crônico, com contagem de reticulócitos baixa ou no limite inferior da normalidade. Na anemia hemolítica, observamos um aumento no número de reticulócitos, elevação da desidrogenase láctica e teste de coombs direto positivo. Nos casos de anemia intensa deve-se cogitar a possibilidade de hipoplasia ou aplasia da série vermelha ou o uso de drogas imunossupressoras que podem contribuir para depressão medular (ROCHA *et al*, 2000, p.221-30; MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; ANDRADE, 2004, p. 81-87; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

A leucopenia ocorre em cerca de 50% dos pacientes (ROCHA *et al*, 2000, p. 231-30; SAUMA *et al*, 2004, p. 192-7). A linfopenia ocorre em cerca de 60% dos casos. O achado de leucocitose geralmente associa-se a algum processo infeccioso ou ao uso de altas doses de corticóides. A presença de desvio à esquerda é um indício de infecção (MOREIRA E GAMA, 2001, p. 423-47; ANDRADE, 2004, p. 81-87; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

A plaquetopenia é encontrada em 15% dos casos de LES. Quando a contagem de plaquetas é inferior a 50.000 cel/mm³ pode ocorrer sangramento e aparecimento de púrpuras

ou equimoses. Em alguns casos, a trombocitopenia é uma manifestação da púrpura trombocitopênica imunológica (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

As provas inflamatórias de fase aguda, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) estão freqüentemente elevadas (BORBA NETO & BONFÁ, 2000, p. 25-33; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24). Propostas prévias de que altos níveis de PCR seriam indicativos de infecção superposta são controversas (ANDRADE, 2004, p. 81-87).

O exame de urina tipo I, a dosagem de proteína na urina de 24 h e o clearance de creatinina são importantes para avaliação do comprometimento renal. O achado de hematúria e leucocitúria é bastante freqüente e a presença de leucocitúria intensa sem o acompanhamento proporcional de hematúria e proteinúria sugere a hipótese de infecção urinária. Nesses casos impõe-se a realização de urocultura com antibiograma (ANDRADE, 2004, p. 81-87).

De particular importância para o diagnóstico de LES é a pesquisa de anticorpos ou fatores antinucleares (FAN), utilizando como substrato a células HEp-2. Um teste negativo para pesquisa de anticorpos anti-núcleo é uma forte evidência contra o diagnóstico de LES, entretanto, podem ocorrer reações falso-negativas em alguns pacientes com anti-Ro/SS-A isolado, anti-Jo-1, anti-P ribossomal, baixos títulos de anticorpos ou presença de imunocomplexos (DELLAVANCE *et al*, 2003, p. 129-40).

Além do diagnóstico, os auto-anticorpos podem fornecer algumas informações adicionais. Os títulos de alguns auto-anticorpos guardam uma certa associação com atividade da doença, como os títulos de anti-DNA nativo e anti-nucleossomos que acompanham atividade da nefrite. Outro aspecto é a possibilidade de associação entre os auto-anticorpos e certas manifestações clínicas no LES, como Anti-Sm, nefrite e sistema nervoso central; anti-U1-RNP e o fenômeno de Raynaud e o sistema músculo-esquelético; Anti-Ro/SS-A e síndrome sicca, lúpus eritematoso cutâneo sub agudo, lúpus neonatal e fotossensibilidade; Anti-La-SS-B e síndrome sicca, lúpus neonatal, fotossensibilidade; Anti-RNP ribossomal e

sistema nervos central, psicose e depressão grave; antifosfolípides, tromboembolismo e perda fetal recorrente (MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; DELLAVANCE *et al*, 2003, p. 129-40; ANDRADE, 2004, p. 81-87; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

Os níveis de complemento sérico (CH 50, C3 e C4) estão geralmente reduzidos nos períodos de atividade da doença, refletindo seu consumo pelos imunocomplexos, sendo o melhor exame para acompanhar a atividade da doença (MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; ANDRADE, 2004, p. 81-87; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

3.6. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO:

O diagnóstico do LES é realizado com base em dados obtidos da história clínica, exame físico e de exames complementares. Deve-se suspeitar deste diagnóstico em pacientes com manifestações características como lesões cutâneas típicas ou que apresentem comprometimento de múltiplos órgãos ou com queixas gerais, sem causa aparente e que apresentem anticorpos antinucleares. Os critérios de classificação propostos pelo ACR para o LES, criados em 1982 e modificados em 1997 têm o objetivo de homogeneizar pacientes incluídos em estudos clínicos (Anexo A). A presença de quatro ou mais destes critérios tem sensibilidade de 85% e especificidade de 95% (EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

3.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças difusas do tecido conjuntivo; artrite reumatóide, polimiosite, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo e as vasculites sistêmicas primárias. Doenças infecciosas: endocardite bacteriana sub aguda, moléstia de Hansen, sífilis secundária, síndrome de imunodeficiência adquirida, citomegalovírus, parvovírus B19 e com outras doenças como pênfigo, porfíria, linfoma, síndrome de anticorpos antifosfolípides, síndrome “lupus-like”, síndrome paraneoplásica, leucemia dentre outras (MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; SATO, 2004, p. 88; EDWORTHY, 2005, p. 1201-24).

3.8. TRATAMENTO:

A terapêutica deve ser abrangente, englobando as medidas gerais e o tratamento medicamentoso. Algumas das medidas gerais recomendadas são: a educação do paciente e seus familiares, informando o que é a doença, sua evolução, os riscos e os tratamentos disponíveis; apoio psicológico; atividade física; dieta balanceada, evitando sal, carboidratos e lipídios; proteção contra luz solar e outras formas de irradiação UV; e evitar o tabagismo (COSSERMELLI, 2000, p.425-57; SATO *et al*, 2002, p. 362-70).

O tratamento medicamentoso deve ser adaptado à intensidade da doença e dependerá dos órgãos ou sistemas envolvidos. Na prática, é importante objetivar os órgãos envolvidos, condicionando terapia dirigida para esses alvos, como sistema musculoesquelético, renal, neuropsiquiátrico, hematológico, cardiovascular, pulmonar etc. Nos casos de comprometimento de múltiplos sistemas, o tratamento deverá ser orientado para o mais grave. A terapêutica deve ser ajustada ao doente e à doença, com objetivo de se obter o melhor resultado, com adaptações e modificações iniciais. Em determinadas situações, os critérios da indicação de uma terapêutica agressiva devem ser considerados avaliando-se os riscos e benefícios para o paciente. Quando houver manifestação que não responda a uma droga, pode ser necessário fazer uso concomitante de diversos medicamentos (COSSERMELLI, 2000, p. 425-57; MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; SATO *et al*, 2002, p. 362-70; SATO, 2004, p. 89-94).

Dentre os medicamentos, temos os anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), que devem ser utilizados nas formas moderadas de LES, associados aos antimaláricos (COSSERMELLI, 2000, p. 425-57), onde os antimaláricos (difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina) são indicados com a finalidade de reduzir a atividade da doença e poupar corticóide em todos os pacientes com LES. Os corticóides são as drogas mais utilizadas no tratamento do LES, sendo que a dose e a via de administração variam de acordo com a gravidade do caso. Seu uso em forma de pulsoterapia em associação com ciclofosfamida tem benefício comprovado na glomerulonefrite proliferativa difusa e nos casos em que haja comprometimento de órgãos nobres e exista ameaça à vida (COSSERMELLI, 2000, p.425-57; MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; SATO *et al*, 2002, p. 362-70).

Os imunossuppressores/citotóxicos (ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A e metotrexato) devem ser empregados em casos graves e rebeldes ao tratamento com corticóides. O uso de imunoglobulina endovenosa e a plasmaférese podem ser indicados em casos muito específicos, quando não houver resposta ao tratamento convencional. Em casos graves de LES com risco de morte ou lesão em órgãos nobres, não responsivos aos tratamentos preconizados, pode-se tentar o uso de anticorpo monoclonal anti CD-20, entretanto, não existem trabalhos controlados avaliando sua eficácia, dose e o melhor intervalo entre as aplicações. Outras opções para casos graves são imunoablação com o uso de altas doses de ciclofosfamida ou o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (COSSERMELLI, 2000 p. 425-57; MOREIRA & GAMA, 2001, p. 423-47; SATO, 2004, p. 89-94).

3.9. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E CAUSAS DE ÓBITOS:

Vários estudos têm avaliado os possíveis fatores associados ao prognóstico de vida de pacientes com LES e seus resultados são muitas vezes conflitantes. Em estudos realizados nos países desenvolvidos, não há consenso sobre a associação entre idade, cor, nível socioeconômico e algumas manifestações da doença e o prognóstico. Existem poucos estudos brasileiros analisando as causas de óbitos entre os pacientes com LES (SATO *et al*, 1995, 235-41; COSTALLAT *et al*, 1997, p. 205-9, APPENZELLER & COSTALLAT, 2004, p. 198-205).

Muitos estudos mostram que nas últimas décadas a sobrevida dos pacientes com LES tem aumentado significativamente (TRAGER & HARD, 2001, p. 345-51). No Brasil, devido à heterogeneidade do nível de assistência médica oferecida à população, estima-se que a sobrevida seja muito variável. Em países desenvolvidos, tem-se observado um padrão bimodal de mortalidade. Os óbitos nos primeiros cinco anos de doença são principalmente devidos à atividade da doença e às infecções intercorrentes; por outro lado, em pacientes com maior tempo de doença, os óbitos ocorrem principalmente devido às doenças cardiovasculares (SELLA & SATO, 2002, p.160-8). Esse padrão bimodal também é observado em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (FACÓ *et al*, 2005, p. 55-63).

Na década de 50, uma sobrevida de cinco anos ocorria em 50% dos pacientes, enquanto que nos anos 90 esse índice passou a ser de mais de 90% (BELLOMIO *et al*, 2000, p. 337-81). Cervera *et al*, encontraram uma sobrevida de 95% em 5 anos e de 92% em 10 anos em um estudo de 1000 pacientes em sete países da Europa. Em países em desenvolvimento, a sobrevivência é seguramente inferior (CERVERA *et al*, 2003, p. 299-308).

Publicações recentes têm mostrado taxa de sobrevida de 95% em cinco anos, 90% em dez anos e de 79% a 83% em quinze anos. Um estudo brasileiro encontrou sobrevida de 96%, 88%, 80% e 75% em respectivamente, 1, 5, 10 e 20 anos de evolução (APPENZELLER & COSTALLAT, 2004, p.198-205).

Essa melhora na sobrevida dos pacientes com LES deve-se a fatores como o diagnóstico precoce, o uso de corticosteróides, novas terapias imunossupressoras, diálise, transplante renal, novos agentes anti-hipertensivos e antibióticos de largo espectro (BELLOMIO, 2000, p. 337-81). Contudo, Bongu *et al*, verificaram que a taxa de mortalidade em pacientes com LES ainda é 3 a 5 vezes maior do que na população em geral, principalmente em pacientes jovens (BONGU *et al*, 2002, p. 311-32).

A maioria dos estudos relata as infecções, a atividade da doença ou dano orgânico por ela provocado e as doenças cardiovasculares como as principais causas de morte em pacientes com LES (HERNÁNDEZ-CRUZ *et al*, 2001, p. 395-401).

As infecções são uma das principais causas de morte (na maioria dos estudos, elas são a principal causa) dos pacientes com LES, na forma de bacteremia ou sepse. Os principais microorganismos encontrados são *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Enteribacter*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Estreptococos do grupo B, *Criptococcus neoformans*, *Nocardia*, *Cândida* e *Aspergillus* (KIM *et al*, 1999). *Cândida* e *Pneumocystis carinii* foram os patógenos oportunistas mais freqüentemente encontrados (TRAGER & HARD, 2001, p. 345-51). Os sítios mais freqüentes de infecção foram os pulmões, abdome, trato urinário, sistema nervoso central (SNC) e articulações (KLIPPEL, 1997, 67-71).

Os fatores de risco para infecções foram altas doses de corticóide, terapia imunossupressora e leucopenia (TRAGER & HARD, 2001, p. 345-51). A maior parte dos pacientes que morreram por infecção apresentavam baixos níveis de complemento sérico, altos níveis de anticorpos anti-DNA e alguns apresentavam insuficiência renal na época da morte (CERVERA *et al*, 1999, 299-308).

Outra causa de óbito prevalente é a atividade da doença que freqüentemente leva à morte por nefrite, falência orgânica múltipla ou por acometimento do SNC (KIM *et al*, 1999, 539-45). Pacientes com hipertensão arterial e não cooperativos com o tratamento, assim como os da raça negra, os de origem hispânica e os fumantes são mais propensos a evoluir para falência renal.

O rim é o órgão mais comumente comprometido nos pacientes com diagnóstico de LES que apresentam pior evolução clínica, entretanto são poucos os casos em que a causa de óbito é consequência direta da nefrite. O uso de medicações imunossupressoras, tal como a ciclofosfamida endovenosa e a azatioprina mudaram o prognóstico dos pacientes com nefrite lúpica nas últimas décadas (COSTALLAT *et al*, 1997, p. 205-9).

As manifestações neuropsiquiátricas ocorrem em 25% a 30% dos pacientes com LES e são causas de 19% dos óbitos. Dentre os acometimentos do SNC citam-se o mal epilético e o acidente vascular encefálico como causas de morte (TRAGER & HARD, 2001, p. 345-51). A dificuldade diagnóstica nestes casos ocorre pela difícil distinção entre comprometimento primário do SNC com as causas secundárias, incluindo as infecções (COSTALLAT *et al*, 1997, p. 205-9).

A doença cardiovascular resultante de aterosclerose também é uma importante causa de morte dentre os pacientes com LES. Estudos de autópsia revelaram que pelo menos a metade dos pacientes apresentava aterosclerose moderada a severa no óbito, como um achado ocasional ou como a causa da morte (SELLA & SATO, 2002, p. 160-8). Trager e Ward reportaram um estudo em que 13% dos pacientes analisados apresentavam angina, infarto do miocárdio ou doença vascular periférica como manifestações da doença aterosclerótica. Alguns fatores de risco para doença aterosclerótica são dislipidemia sustentada, idade

avançada, longa duração da doença, longo uso de corticóides e pós-menopausa (TRAGER & HARD, 2001, p. 345-51; SELLA & SATO, 2002, p. 160-8).

Outras causas de morte menos freqüentemente relatadas por estudos prévios foram câncer, principalmente linfoma não-Hodkin, hipertensão pulmonar e suicídio (BONGU *et al*, 2002, p. 311-32).

Muitos outros fatores são capazes de influenciar no prognóstico e, conseqüentemente, na sobrevida dos pacientes com LES. A idade de início da doença costuma ter um valor preditivo importante na evolução. Um estudo feito por Costallat *et al* (2002) com um grupo de 468 pacientes num período de 20 anos revelou uma taxa de mortalidade de 16.2% dos pacientes que iniciaram a doença na infância e de 11.7% daqueles em que o LES se manifestou na idade adulta. Em contrapartida, Manger *et al* (2002) associaram a idade avançada no diagnóstico à alta mortalidade, assim como Bongu *et al* relataram que pacientes com diagnóstico de LES aos cinqüenta anos ou menos tiveram uma sobrevida maior que aqueles diagnosticados após os cinqüenta anos de idade e encontraram uma sobrevida em 5, 10 e 15 anos de 83%, 79% e 79% para um grupo com diagnóstico entre 2 e 13 anos de vida; 84% 75% e 67% para o grupo diagnosticado entre 14 e 54 anos; e de 69%, 47%, e 36% para o grupo diagnosticado entre 55 e 80 anos de vida (COSTALLAT *et al*, 1997).

O sexo masculino tem sido associado com pior prognóstico em muitos estudos (BELLOMIO *et al*, 2000, p. 337-81). A raça é outro fator estudado em muitas pesquisas e, na maioria delas, os não-caucasianos têm um pior prognóstico (BONGU *et al*, 2002, p. 311-32), assim como as minorias étnicas e os desfavorecidos sócio-economicamente (TRAGER & HARD, 2001, p. 345-51).

Outros fatores de risco avaliados em muitos estudos foram: dano renal/ nefrite, trombocitopenia, envolvimento pulmonar, diminuição da creatinina sérica, doença cardíaca, doença do SNC, baixos níveis de C3, miosite, anti-DNA positivo, convulsão e terapia com ciclofosfamida (ABU-SHAKRA *et al*, 1995, p. 1265-70). Em uma análise de todos os casos de morte em pacientes tailandeses, serosite, alterações hematológicas, comprometimento do SNC e renal, foram significativamente associadas com uma pior sobrevida, enquanto

fotosensibilidade e artrite foram associadas a uma melhor sobrevida (KANSITANON *et al*, 2002, p. 85-92). Alguns fatores protetores encontrados foram anticorpo anti-Ro/SS-A, anticorpo anti-U1-RNP, artrite no início da doença e uso de antimaláricos (MANGER *et al*, 2002, p. 1065-70).

A mortalidade no LES é ainda considerável, apesar do aumento linear da sua sobrevida. A maioria dos trabalhos tem colocado as infecções como a causa de óbito mais freqüente na última década, enquanto a nefrite lúpica, considerada a segunda causa mais freqüente, tem apresentado melhora no prognóstico, provavelmente devido à terapêutica mais agressiva (COSTALLAT *et al*, 1997, p. 205-9).

4. MATERIAIS E MÉTODOS:

4.1. DESENHO DO ESTUDO:

Foi realizado um estudo retrospectivo, individualizado, transversal, analisando as causas de óbitos em pacientes com diagnóstico de LES internados na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA).

4.2. PACIENTES:

Foram revisados prontuários de pacientes com LES que evoluíram para óbito durante a internação na FSCMPA no período compreendido entre janeiro de 1990 a dezembro de 2005. O total da amostragem foi de 33 casos.

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Pacientes com diagnóstico de LES estabelecido de acordo com os critérios do ACR;
- Pacientes de ambos os sexos de qualquer raça ou grupo étnico que evoluíram para o óbito durante a internação na FSCMPA em todas as especialidades médicas entre janeiro de 1990 a dezembro de 2005.

4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Pacientes com diagnóstico de LES não estabelecido;
- Pacientes com LES em que a causa de óbito não foi especificada;
- Pacientes que realizavam tratamento ambulatorial na FSCMPA que evoluíram para o óbito em outro serviço de saúde.

4.5. MÉTODOS:

A revisão dos prontuários médicos foi realizada no setor de arquivo da FSCMPA por meio de preenchimento de um protocolo de investigação elaborado previamente pelos autores (Apêndice) com base em dados de relevância clínica e diagnóstica, com o intuito de se obter informações a respeito dos dados demográficos, tempo de diagnóstico de LES, critérios diagnósticos, evolução clínica, presença de co-morbidades, terapêutica utilizada durante a internação e a causa do óbito.

O projeto de pesquisa foi previamente analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSCMPA (Anexo B), assim como pela coordenação dos Trabalhos de Conclusão de Curso do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Todos os dados foram computados e analisados utilizando o software Biostat 4. As proporções das variáveis categóricas (diagnóstico, evolução e terapêutica) foram comparadas com as proporções das causas de morte por meio da aplicação do teste do Qui-quadrado (X^2). Para o teste acima descrito foi considerado resultado estatisticamente significativo aquele com valores do nível descritivo ($P < 0,05$), os quais foram assinalados com um asterístico (*).

5. RESULTADOS:

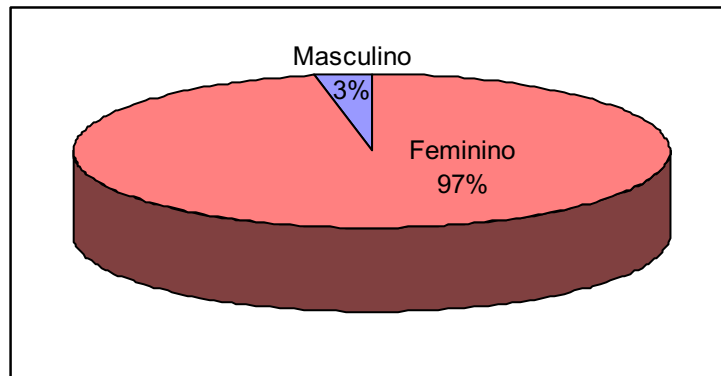
A casuística deste estudo compreendeu um total de 33 pacientes. A média de idade dos pacientes no início da doença foi de 19.9 anos, com desvio padrão (DP \pm 11.8) anos; a idade mínima foi de 7 anos e máxima de 66 anos. A média de idade no momento do óbito foi de 25.2 anos (DP \pm 14.0). O sexo feminino predominou sobre o masculino, com porcentagens de 93.9% e 6.1%, respectivamente. Houve predominância de indivíduos não-brancos (75.8%) em relação aos brancos (15.2%); os sem identificação de cor nos prontuários foram 9.1%. O tempo médio de evolução da doença foi de 23.2 meses, o intervalo mínimo de 1 mês e máximo de 96 meses. A tabela 1 demonstra os dados demográficos de todos os participantes do estudo.

Tabela 1: Dados demográficos de todos os participantes do estudo.

VARIÁVEIS	PARTICIPANTES
	Nº 33
Média de idade (anos)	19,9
Mínima/máxima	7/66
Sexo*	
Feminino	31 (93,9%)
Masculino	2 (6,1%)
Cor da pele	
Branca	5 (15,2%)
Não branca	25 (75,8)
Não identificada	3 (9,1%)
Tempo de evolução (meses)	23,2
Mínimo/máximo	1/96

* P < 0.001

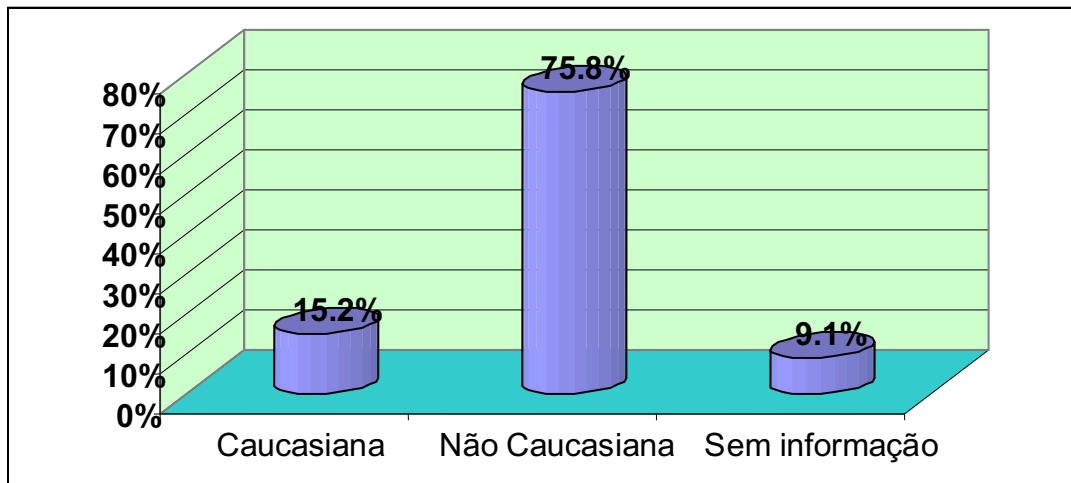
Fonte: Protocolo de investigação



P-valor < 0.001. Qui-quadrado, proporções esperadas iguais.

Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 1: Percentual de sexo feminino e sexo masculino.



Fonte: Protocolo de investigação.

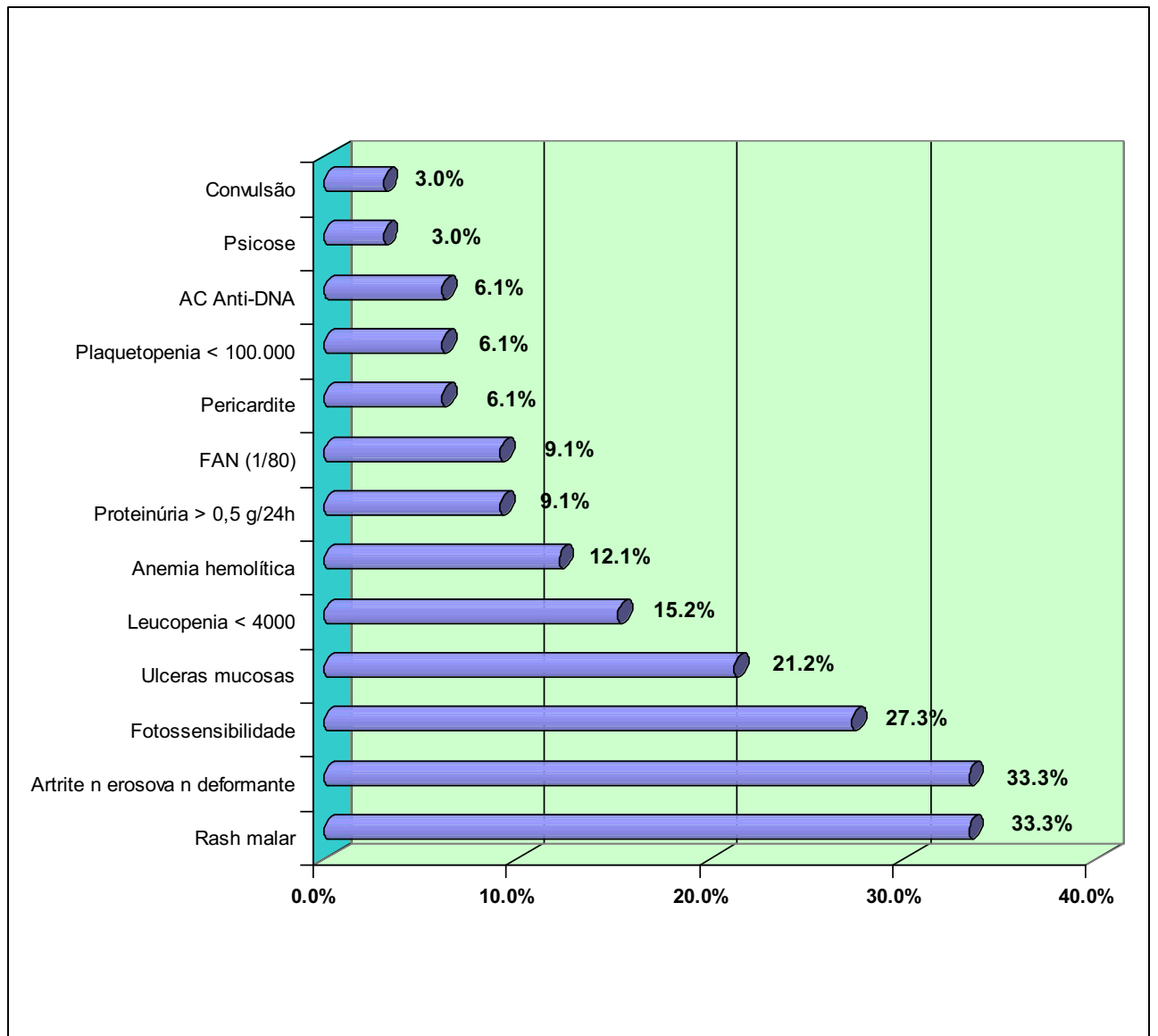
Figura 2: Percentual de cor da pele dos pacientes do estudo.

A análise dos dados extraídos dos prontuários revelou que os pacientes apresentavam como principais critérios de diagnóstico rash malar, artrite, fotossensibilidade, úlceras mucosas e leucopenia, em ordem decrescente (tabela 2). Não foram observados os seguintes critérios de diagnóstico para LES: lesão discóide, cilindrúria anormal, pleurite, linfopenia, positividade dos anticorpos anti-Sm e anticardiolipina (IgM e IgG).

Tabela 2: Distribuição dos critérios para classificação para LES em todos os participantes do estudo.

CRITÉRIOS	NÚMERO	%
Rash malar	11	33,3
Artrite	11	33,3
Fotossensibilidade	8	27,3
Úlceras em mucosas	7	21,2
Leucopenia < 4000/mm ³	5	15,2
Anemia hemolítica	4	12,1
Proteinúria	4	9,1
FAN >1/80	4	9,1
Pericardite	2	6,1
Plaquetopenia < 100.000/mm ³	2	6,1
Anti-DNA	2	6,1
Psicose	1	3,0
Convulsão	1	3,0

Fonte: Protocolo de investigação.



Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 3: Percentual de critérios para classificação em relação ao total da amostra. Indica que no momento do diagnóstico os critérios rash malar e artrite não erosiva e não deformante apresentaram as mais elevadas proporções.

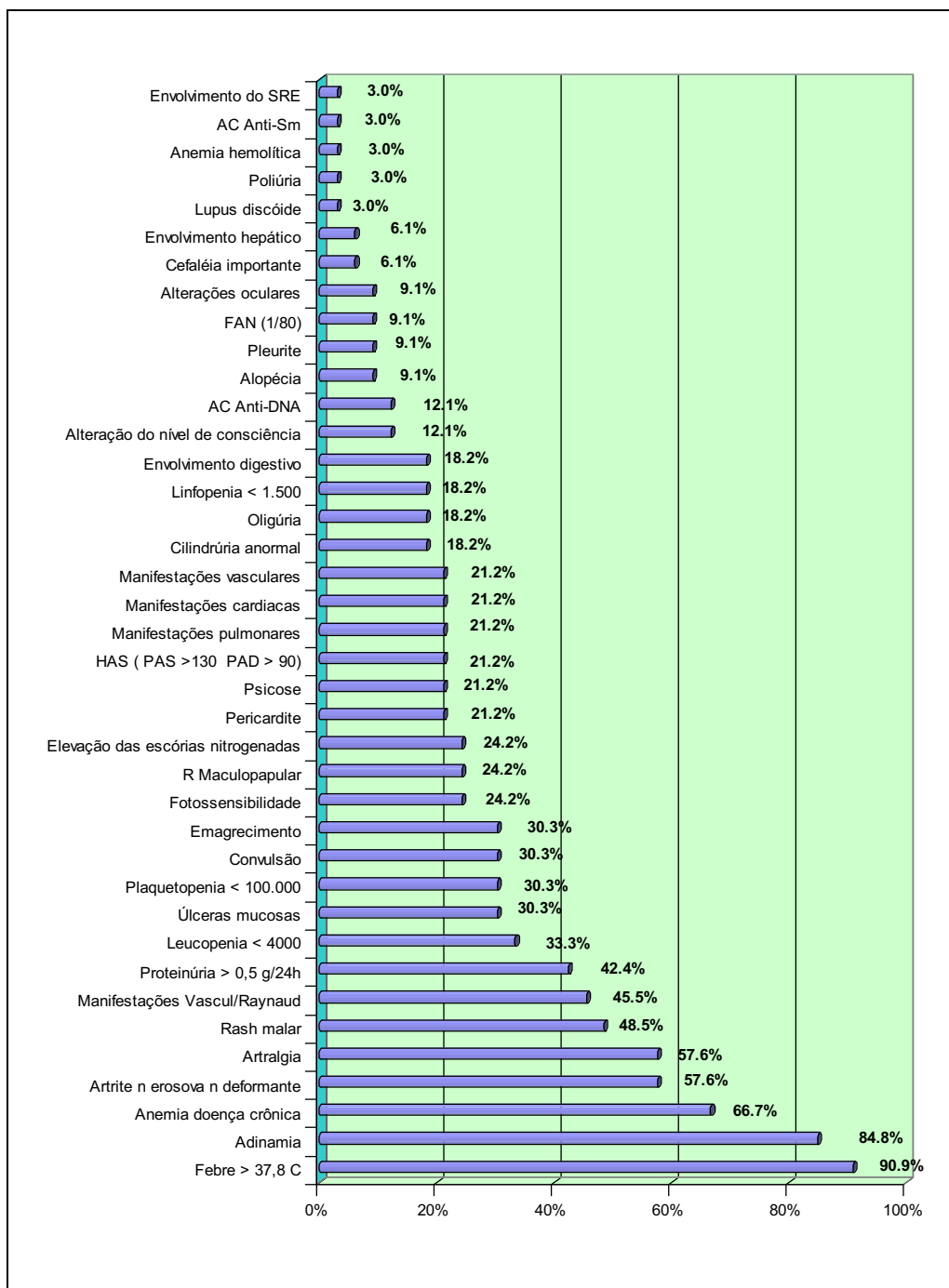
As manifestações clínicas mais comuns durante a evolução da doença foram: febre (90.9%), adinamia (84.8%), anemia de doença crônica (66.7%), artrite (57.6%), artralgia (57.6%) rash malar (48.5%), fenômeno de Raynaud (45.5%) e proteinúria (42.4%), em ordem decrescente (tabela 3).

Tabela 3: Distribuição das manifestações clínicas mais freqüentes na evolução da doença.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	OCORRÊNCIAS	%
Febre	30	90,9
Adinamia	28	84,8
Anemia de doença crônica	22	66,7
Artrite	19	57,6
Artralgia	19	57,6
Rash malar	16	48,5
Fenômeno de Raynaud	15	45,5
Proteinúria >0,5g/24h	14	42,4
Leucopenia < 4.000/mm ³	11	33,3
Plaquetopenia < 100.000/mm ³	10	30,3
Úlceras em mucosas	10	30,3
Convulsão	10	30,3
Emagrecimento	10	30,3
Fotossensibilidade	8	24,2
Rash maculopapular	8	24,2
Elevações das escórias nitrogenadas	8	24,2
Pericardite	7	21,2
Psicose	7	21,2
HAS	7	21,2
Manifestações vasculares	7	21,2
Manifestações cardíacas	7	21,2
Manifestações pulmonares	7	21,2
Cilindrúria anormal	6	18,2
Oligúria	6	18,2
Linfopenia	6	18,2
Envolvimento digestivo	6	18,2
Alteração do nível de consciência	4	12,1
Anti-DNA	4	12,1
Pleurite	3	9,1
Alopecia difusa	3	9,1

HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: Protocolo de investigação.



Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 4: Percentuais das manifestações clínicas mais frequentes durante a evolução da doença.

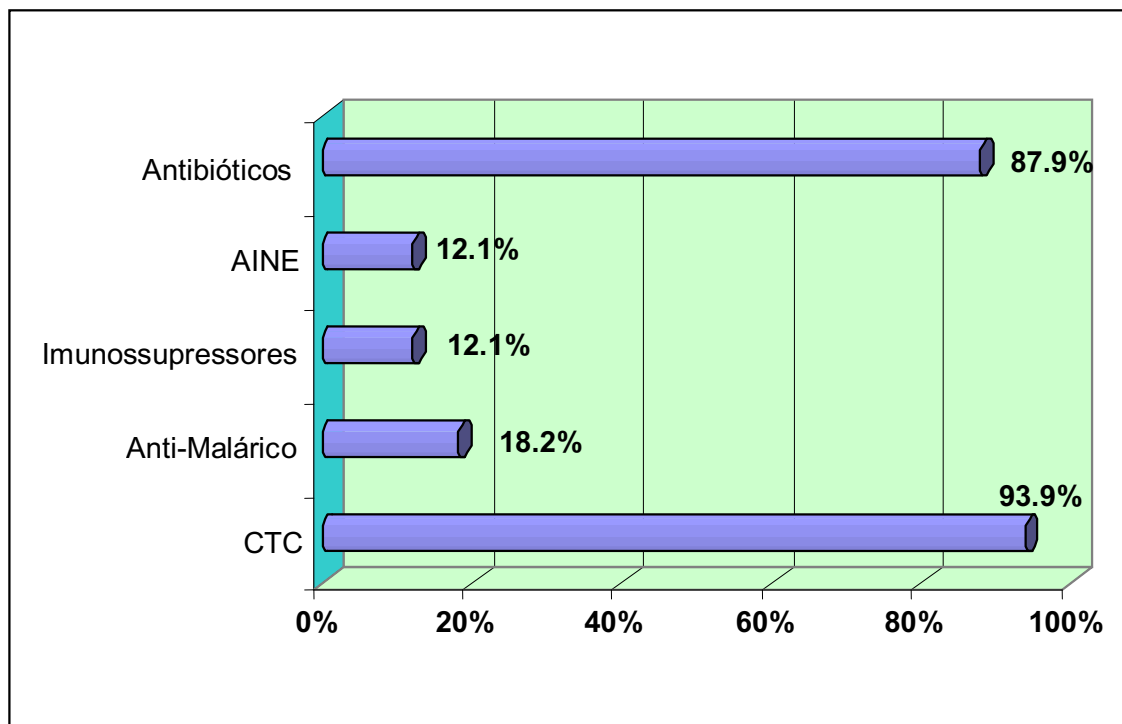
Da amostra dos trinta e três pacientes com diagnóstico de LES que evoluíram para o óbito, as co-morbidades mais prevalentes observadas foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS) (21,2%), diabetes mellitus (12,1%), asma (3,03%), valvulopatias (3,03%), leucemia (3,03%), epilepsia (3,03%) e hanseníase (3,03%). Tabela 4.

Tabela 4: As co-morbidades mais prevalentes observadas em todos os participantes do estudo.

CO-MORBIDADE	OCORRÊNCIAS - %
HAS	07 (21,2)
Diabetes mellitus	04 (12,1)
Asma	01 (3,03)
Valvulopatias	01 (3,03)
Leucemia	01 (3,03)
Epilepsia	01 (3,03)
Hanseníase	01 (3,03)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica
 Fonte: Protocolo de investigação.

Dentre a terapêutica utilizada pelos pacientes durante a internação em que ocorreu o óbito, constatou-se que 93.9% deles fizeram uso de corticóide (prednisona ou metilprednisolona). O uso de antimaláricos, imunossupressores e anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) foi relativamente baixo, com as porcentagens de 18.2% (hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina), 12.1% (principalmente metotrexato e ciclofosfamida) e 12.1% (diclofenaco de sódio ou potássico), respectivamente. Foi observado que uma grande quantidade de pacientes utilizou antibióticos durante a internação na qual o óbito ocorreu, perfazendo um total de 87.9% (oxacilina, ceftriaxona, cefalotina, vancomicina e outros).



CTC: corticóides. AINE: anti-inflamatório não esteróide.

Antibióticos: oxacilina, ceftriaxone, cefalotina e vancomicina; imunossupressores: principalmente metotrexato e ciclofosfamida.

Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 5: Percentual de terapêuticas utilizadas na internação em que ocorreu o óbito.

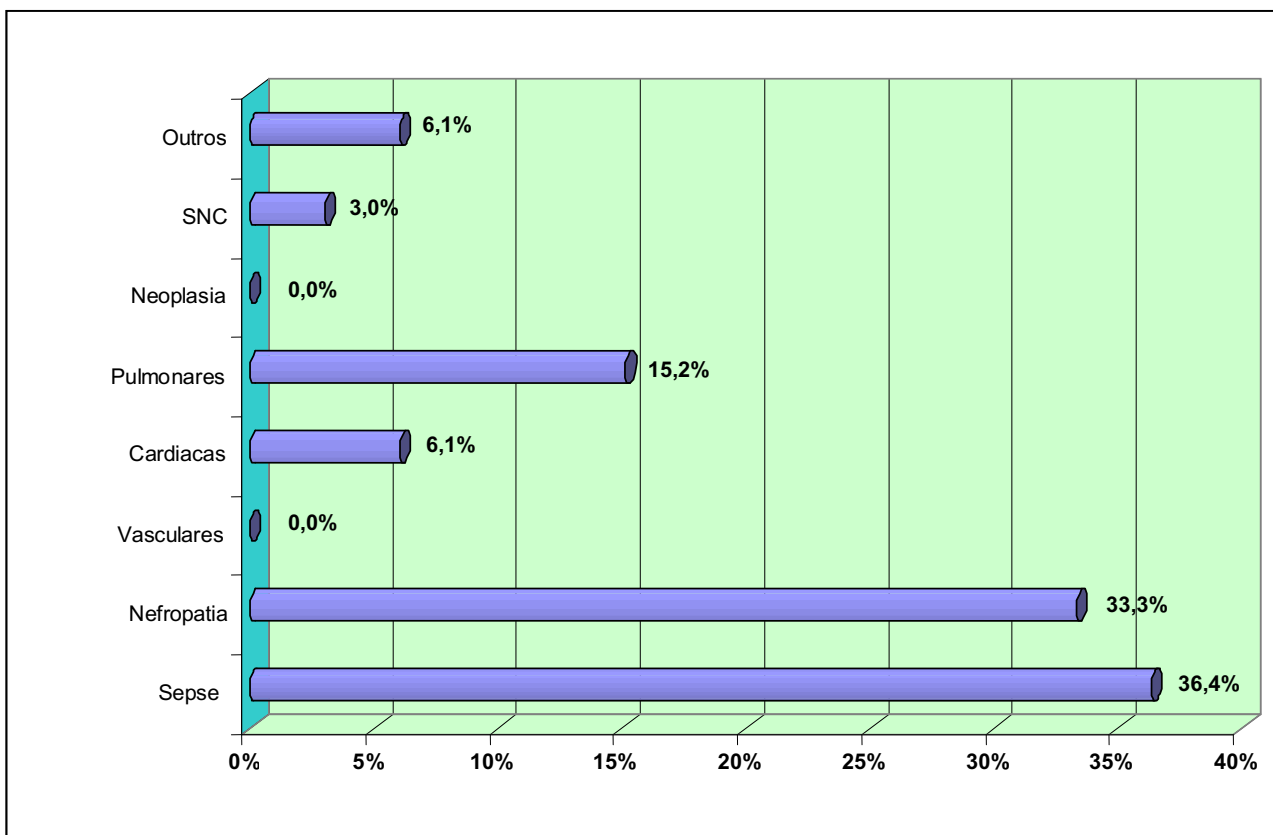
As principais causas de óbito foram sepse, em 12 pacientes (36.4%); nefropatia, em 11 pacientes (33.3%), sendo 90.9% por insuficiência renal crônica e 9.1% por insuficiência renal aguda; causas pulmonares em 5 pacientes (15.2%); causas cardíacas em 2 pacientes (6.1%), com 50% dos casos por choque cardiogênico e 50% por tamponamento cardíaco; Outras causas de óbito tiveram um total de 6.1%, sendo representadas por falência de múltiplos órgãos (50%) e desnutrição (50%). Óbito por comprometimento do sistema nervoso central ocorreu em um paciente (3%), por acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH). Não houve óbito por neoplasia.

Tabela 5: Distribuição das causas de óbito em pacientes com LES internados na FSCMPA no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2005.

CAUSAS DE ÓBITO	OCORRÊNCIAS	%
Sepse	12	36,4
Nefropatia	11	33,3
Pulmonares	5	15,2
Cardíacas	2	6,1
Outros	2	6,1
Sistema nervoso central	1	3,0
TOTAL	33	100

Outros: Falência de múltiplos órgãos e sistemas e desnutrição

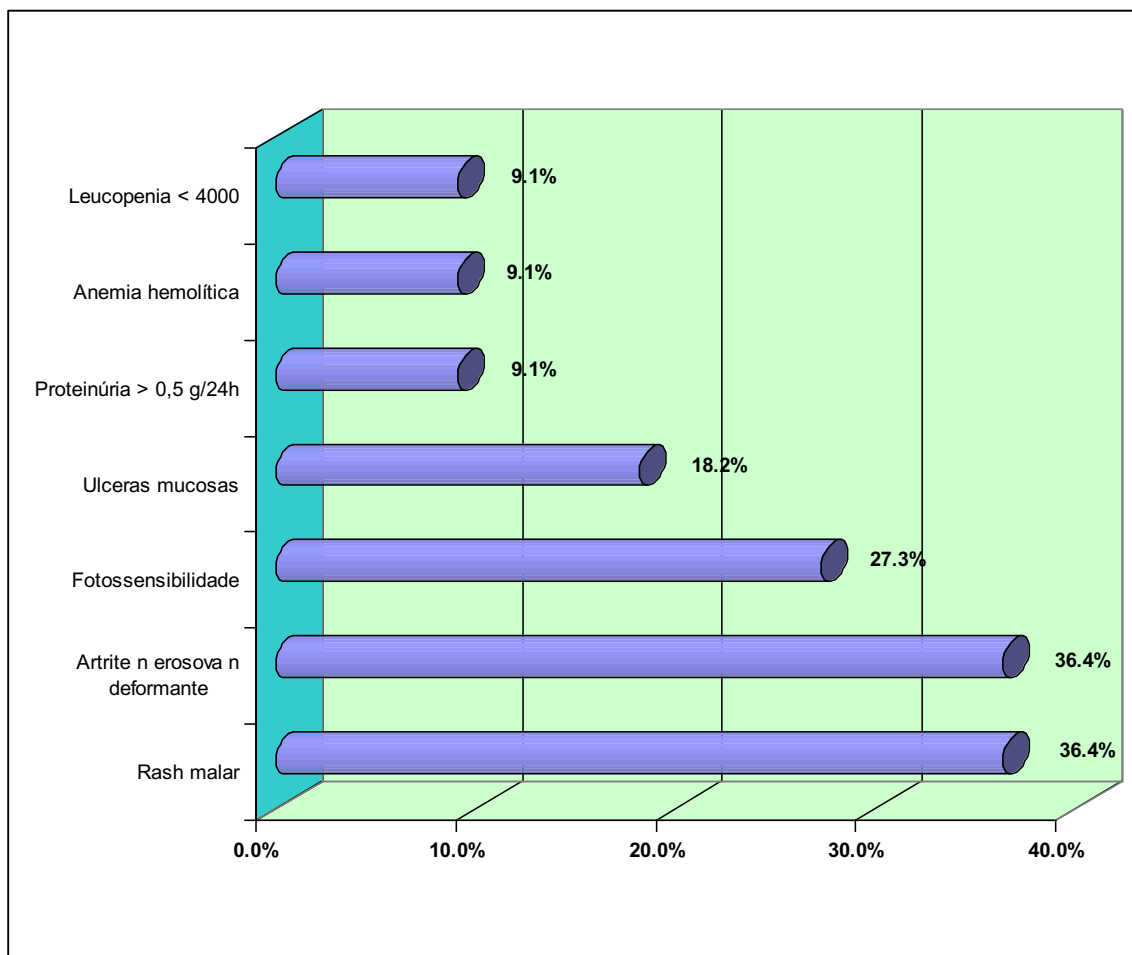
Fonte: Protocolo de investigação.



Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 6: Gráfico das causas de óbito em pacientes com LES internados na FSCMPA no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2005.

Ao realizar-se a correlação entre os critérios diagnósticos com as causas de óbito, verificou-se que houve correlação significativa somente com a nefropatia; as outras causas de óbito não tiveram significância estatística.

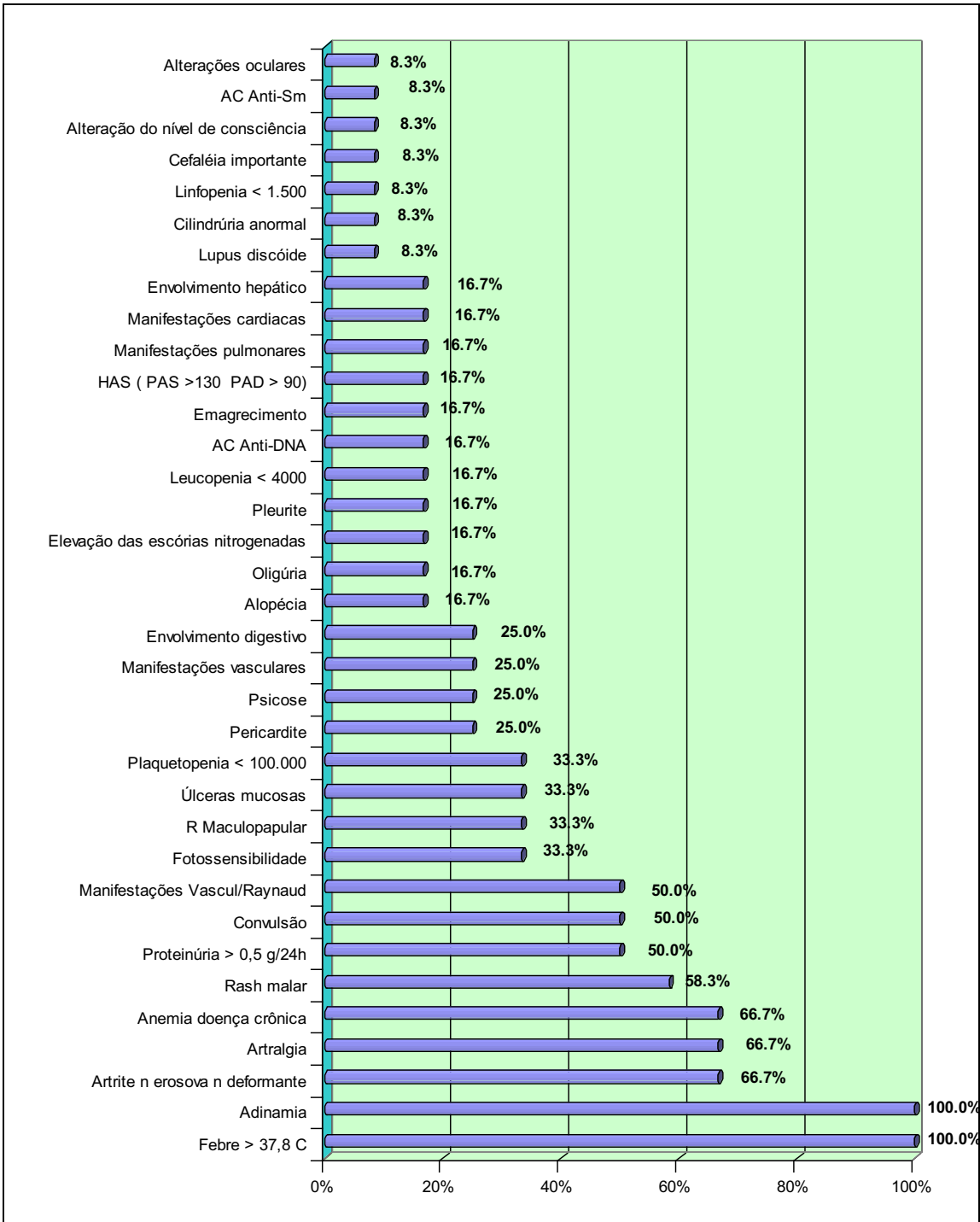


*Qui-quadrado, proporções esperadas iguais.

Fonte: Protocolo de investigação.

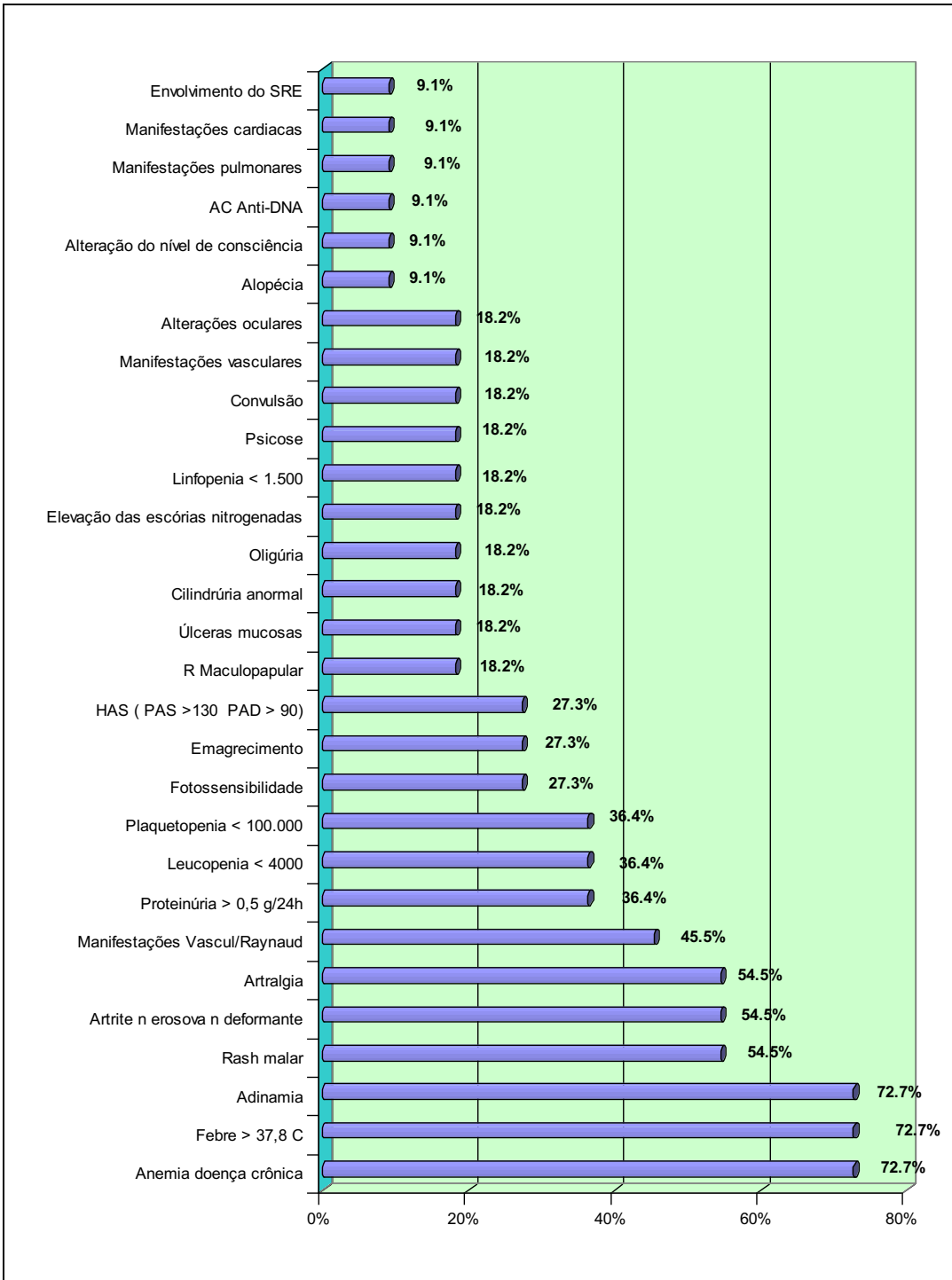
Figura 7: Critérios diagnósticos relacionados a óbitos por nefropatia. Note que a causa de óbito nefropatia obteve P-valor altamente significativo (P-valor = 0.0015); este valor indica que no grupo de pacientes cuja causa de óbito foi nefropatia os critérios diagnósticos rash malar, artrite não erosiva não deformante e fotossensibilidade apresentaram maior proporção, sendo fortemente associados a esta causa de morte.

Houve correspondência estatisticamente significativa de algumas manifestações clínicas da evolução com sepse e nefropatia como causa de óbito: rash malar, artrite, artralgia, anemia de doença crônica, febre, adinamia. As outras causas de óbito não demonstraram significância estatística.



Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 8: Relação entre sepse como causa de óbito e evolução clínica. Nesta causa de morte houve evoluções clínicas que foram mais prevalentes, como aquelas que obtiveram mais que 50%.

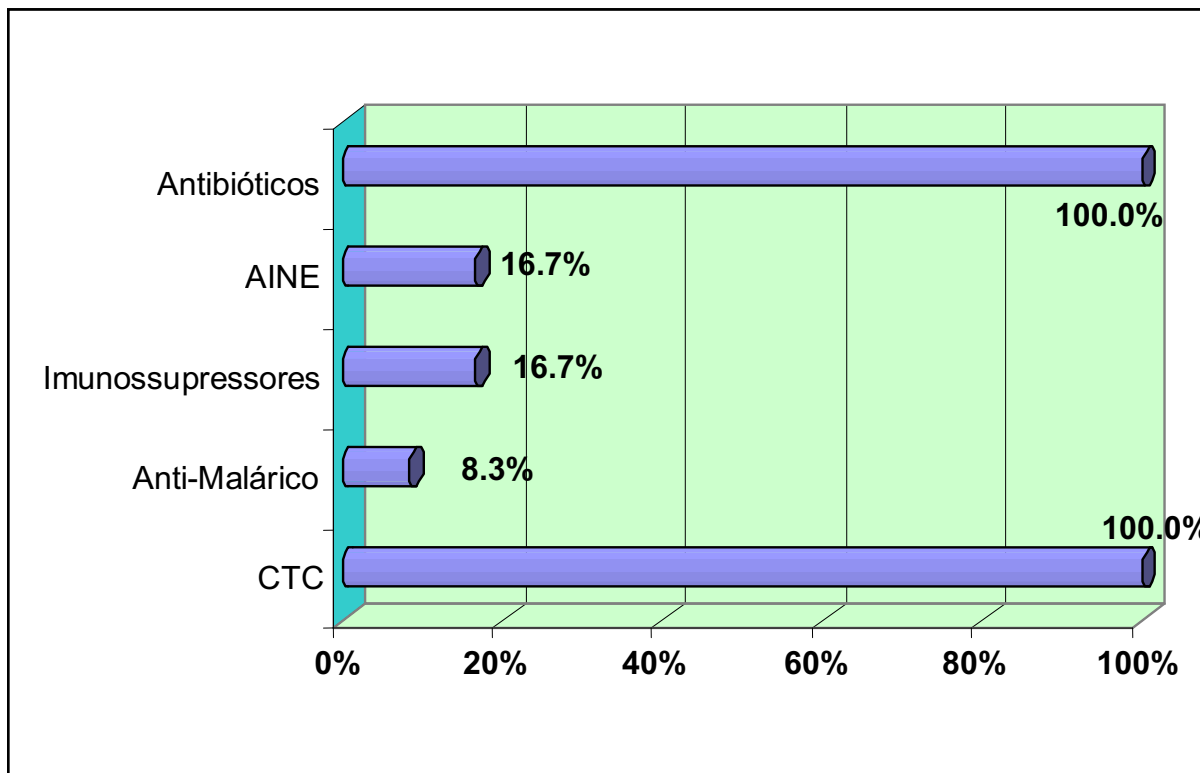


Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 9: Relação entre nefropatia como causa de óbito e evolução clínica. Nesta causa de morte houve evoluções clínicas que foram mais prevalentes, como aquelas que obtiveram mais que 50%.

Vale destacar, com relação à terapêutica utilizada durante a internação em que ocorreu o óbito, que todos os pacientes que evoluíram a óbito por sepse, nefropatia, causas cardíacas e do SNC fizeram uso de corticóides durante a internação.

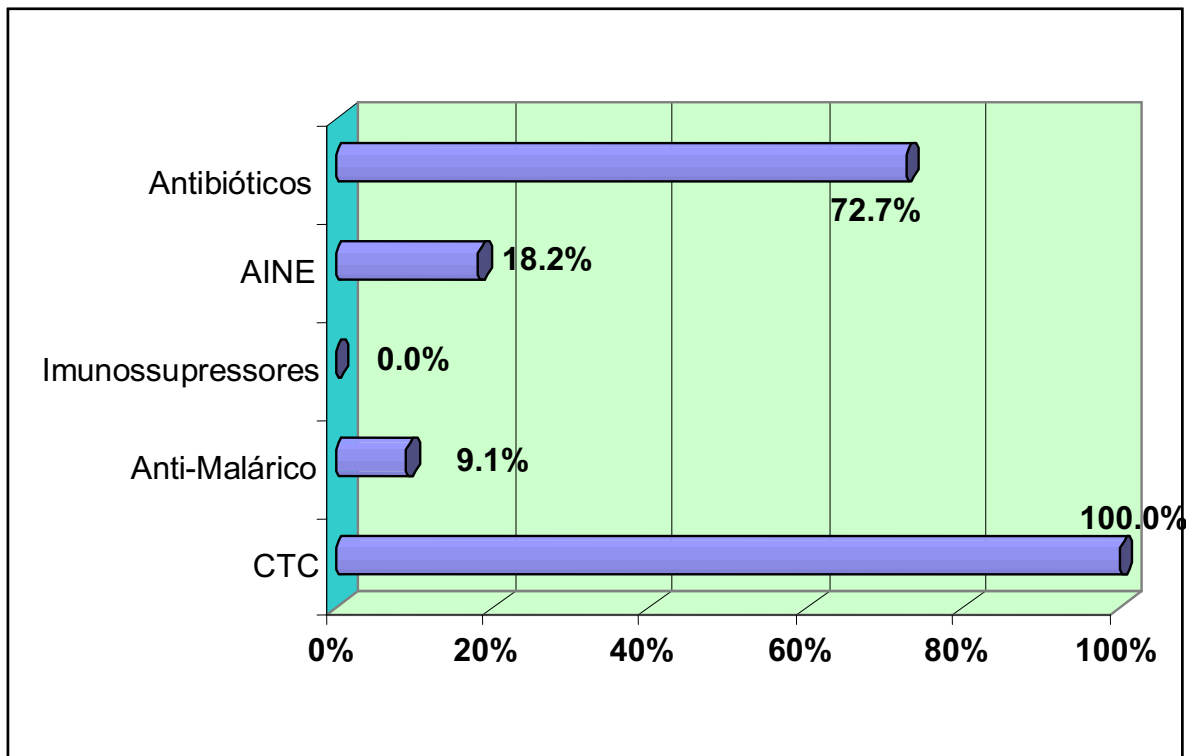
Dentre as causas de óbito por sepse, constatou-se que todos os pacientes fizeram uso de antibióticos.



Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 10: Representação da terapêutica utilizada nos pacientes que foram a óbito por sepse. $P < 0,001$.

Dentre os pacientes que evoluíram para o óbito por nefropatia, as terapêuticas mais utilizadas foram os corticóides (100%), seguidos dos antibióticos (72,7%).



Fonte: Protocolo de investigação.

Figura 11: Terapêutica utilizada em pacientes que morreram por nefropatia. $P < 0,001$.

6. DISCUSSÃO:

O prognóstico no LES tem melhorado nas últimas décadas, pela identificação precoce da doença, aprimoramento de técnicas laboratoriais e, em especial, pela introdução de modalidades terapêuticas efetivas para seu controle. Entretanto, esta doença é grave e de evolução pleomórfica, com intercorrências clínicas e necessidade de múltiplos tratamentos imunossupressores, aumentando o risco de óbito. A melhora da sobrevida do LES está relacionada com as alterações de padrões de mortalidade e a sobrevida depende muito da assistência médica oferecida a estes pacientes (SELLA e SATO, 2002, p.160-8; FACÓ *et al*, 2005, p. 55-63). Embora a sobrevida tenha aumentado significativamente, a mortalidade ainda é alta, cerca de três vezes maior que da população geral em (BONGU *et al*, 2002, p. 311-32).

Existem alguns estudos analisando as causas de óbitos em pacientes com LES no Brasil, porém, em sua maioria, representam amostras populacionais pertencentes à região sudeste. Este é o primeiro estudo a analisar as causas de óbitos de uma amostra de população do Estado do Pará, o que torna este estudo relevante.

Neste estudo, a média de idade encontrada ao diagnóstico de LES foi de 19,9 anos (DP \pm 11,8), similar ao relatado por Costallat e Appenzeller (2004, p. 198-205).

Considerando os dados demográficos, a média de idade dos pacientes na ocasião do óbito foi de 25,2 anos (DP \pm 14.0), diferente do trabalho realizado por Kim *et al* (1999, p.539-45) que encontrou uma média de idade de 33,8 anos, sugerindo uma maior sobrevida desta população. Tal fato poderia ser explicado pelo baixo nível sociocultural e econômico da nossa região, ocasionado piores condições socioeconômicas, menor acesso aos sistemas de saúde e a profissionais especializados, uso irregular das medicações e freqüentes faltas às consultas.

Na amostragem estudada, observou-se um predomínio do sexo feminino (93,9%) sobre o masculino (6,1%), sendo estas porcentagens estatisticamente significantes ($p < 0,001$), semelhante ao descrito em outras populações (ABU-SHAKRA *et al*, 1995, p. 1265-70; COSTALLAT *et al*, 1997, p. 205-209; KIM *et al*, 1999, p. 539-545; RODRIGUEZ & GONZÁLEZ-PARÉS, 2001, p. 335-339; COSTALLAT *et al*, 2004, p. 198-205).

Quanto à cor da pele da população estudada, houve um predomínio de não-brancos (75,8%). Esses achados são divergentes dos encontrados por Costallat *et al* que observaram uma predominância de pacientes brancos. É provável que essa discordância se deva à grande miscigenação observada em nossa região (COSTALLAT *et al*, 1997, p.205-209; COSTALLAT *et al*, 2004, p. 198-205). Embora em nossa casuística a maioria dos indivíduos pertencesse ao grupo “não-branco”, um estudo de acompanhamento de pacientes com LES num período de vinte e cinco anos, realizado por Abu-Shakra, não demonstrou uma maior mortalidade relacionada à raça (1995, p. 1265-70).

O tempo médio de evolução até o óbito foi de 23.2 meses, o intervalo mínimo de 1 mês e máximo de 96 meses. Em um trabalho brasileiro prévio, Martins *et al* (1985) também observaram que a maioria dos óbitos ocorreu nos três primeiros anos da doença (1985 apud SATO *et al*, 1995, p.235-241).

Dentre os critérios de classificação para LES, observou-se que os mais freqüentes foram: rash malar (33,3%), artrite (33,3%), fotossensibilidade (27,3%), úlceras em mucosas (21,2%) e o sorológico (15,2%). A ausência de transcrição dos dados clínicos, exames de imagem e/ou laboratoriais pela equipe de saúde, bem como a não anexação de resultados dos exames realizados nos prontuários, não permitiu a comparação com trabalhos realizados anteriormente.

Neste trabalho, durante a evolução dos pacientes internados, os achados mais prevalentes foram febre (90,9%), adinamia (84,8%), anemia de doença crônica (66,7%), artralgia (57,6%), artrite (57,6%), rash malar (48,5%), fenômeno de Raynaud (45,5%) e proteinúria >0,5g/24h (42,4%). Esses achados são condizentes com os encontrados em trabalhos prévios, com raras exceções (COSTALLAT *et al*, 1997, p. 205-9; COSTALLAT *et al*, 2004, p. 91-8).

As co-morbidades mais observadas em nossa amostra foram a hipertensão arterial sistêmica (21,2%), seguida pelo diabetes mellitus (12,1%). As demais co-morbidades foram asma, valvulopatias, leucemias, epilepsia e hanseníase, cada uma representando 3,03% da amostragem. Possivelmente a hipertensão arterial sistêmica foi a co-morbidade mais freqüente

associada ao LES, uma vez que, 71,4% dos casos de hipertensão arterial apresentavam nefropatia. Corroborando com esta hipótese, tem-se o fato de que a média de idade dos pacientes no óbito era de 25,2 anos (DP \pm 14.0 anos), não sendo comum nesta faixa etária a hipertensão arterial sistêmica primária.

Quanto à terapêutica, os corticóides foram utilizados em elevado número de pacientes (93,9%), assim como os antibióticos (87,9%), seguido pelos antimaláricos (18,2%), imunossuppressores e AINE's (12,1%). A explicação para esse alto consumo de corticóides poderia ser a falta de condições econômicas para a aquisição de medicamentos mais caros, bem como seu uso regular.

A análise dos prontuários revelou como principais causas de óbito sepse, que ocorreu em 36,4% dos pacientes; seguindo-se a nefropatia (33.3%), sendo que 90,9% dos casos cursaram com insuficiência renal crônica e apenas 9,1% com insuficiência renal aguda; 15,2% dos pacientes evoluíram para o óbito por comprometimento pulmonar; o comprometimento cardíaco representou 6.1%, assim como outras causas de óbito (desnutrição e falência múltipla de órgão). Apenas um paciente (3%) morreu por acidente vascular encefálico hemorrágico.

Este estudo confirma os achados já reportados por outros autores que analisaram as causas de óbito em pacientes com diagnósticos de LES. A maioria dos trabalhos encontrou como causa principal de óbito as infecções, com exceção de um estudo que observou a atividade da doença como principal causa de morte (WARD & STUDENSKI, 1995, p.1492-1499).

Um dado de extrema importância é que as causas de óbito por comprometimento pulmonar foram todas secundárias à broncopneumonia. Desta forma, ao associar-se a sepse com o comprometimento pulmonar, obteremos uma frequência de 51,6%, demonstrando uma forte associação da infecção como principal causa de morte em pacientes com LES.

Os pacientes com LES, por serem imunossuprimidos, quer pela doença quer pelo tratamento, estão bem mais propensos às infecções. É importante ressaltar que todos os

pacientes com sepse, nefropatia, manifestações cardiológicas e de SNC fizeram uso de corticóide durante a internação na qual evoluíram para o óbito.

Entre os principais microrganismos associados à infecção em pacientes com LES estão *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (KIM *et al*, 1999, p. 539-45). Entretanto, não foi possível saber quais microrganismos foram responsáveis pelas infecções neste estudo, apesar dos procedimentos de rotina do serviço em realizar culturas para bactérias e fungos em pacientes internados com provável infecção, não constavam nos prontuários os resultados de culturas que pudessem determinar o agente.

Na análise dos óbitos tanto por nefropatia quanto por sepse, obteve-se uma associação positiva estatisticamente significativa com rash malar, atrite e fotossensibilidade. Ainda que tenha ocorrido uma associação considerável não se encontrou nenhuma referência na literatura dessas correlações.

Na elucidação do diagnóstico de LES, bem como no manejo dos pacientes, é de extrema relevância a correlação dos dados clínicos, laboratoriais e radiológicos. Desta forma, a ausência de algum desses fatores implica em prejuízo na determinação do correto diagnóstico.

Por se tratar de um estudo retrospectivo e o protocolo de inclusão no estudo depender de dados colhidos dos prontuários médicos, vale a pena ressaltar que durante a realização deste estudo, algumas dificuldades foram encontradas por falta de informações referentes a exames laboratoriais, incluindo os auto-anticorpos, não sendo possível, desta forma, realizar uma análise mais detalhada da associação de tais exames com as manifestações clínicas. Além disso, muitos pacientes foram excluídos por causa desconhecida de morte no atestado de verificação de óbito e também nenhum paciente foi encaminhado para necropsia para melhor esclarecimento da causa da morte. Outro fato de relevância é que apesar do encontro da infecção como a principal causa de morte, não se conhecem até o momento quais agentes infecciosos são responsáveis por essas infecções, pois não havia resultado de testes de cultura nos prontuários examinados.

As dificuldades observadas não permitiram concluir alguns dados importantes para o acompanhamento de pacientes com LES, uma vez que se trata de uma doença complexa e com evolução e prognóstico variados e muitas vezes necessitando de exames complementares para melhor decisão terapêutica. Vale destacar que em estudos prévios, a segunda causa de morte no LES foi cardiovascular, o que não foi observado em nosso estudo. Isso poderia ser explicado pela ausência de setores de urgência e emergência na FSCMPA; assim os pacientes com sintomas cardiovasculares procurariam outros serviços de saúde que dispõem desses setores; o mesmo aplica-se à mortalidade por neoplasias, haja vista que a FSCMPA não é um centro de referência no tratamento de neoplasias no Estado do Pará.

Com essas limitações, o que se pode afirmar é que as infecções e a nefropatia são as principais causas de óbito na FSCMPA e que ocorrem com grande prevalência nos dois primeiros anos da doença. No entanto, não sabe-se ainda quais são os agentes etiológicos envolvidos nessas infecções. Provavelmente, o acesso aos serviços médicos de melhor qualidade, o desenvolvimento de programas educacionais, o diagnóstico e o tratamento do LES e das co-morbidades, a maior adesão ao tratamento, entre outros fatores, poderão melhorar o prognóstico dos pacientes com LES. Para que isso ocorra, faz-se necessário melhorar a qualidade do atendimento dispensado pelo sistema público de saúde em nosso Estado.

7. CONCLUSÕES:

- 1- As principais causas de óbito dos pacientes com LES deste estudo foram: sepse, nefropatia, causas pulmonares e causas cardíacas.

- 2- A média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico da doença foi de 19.9 anos. Enquanto a média de idade no óbito foi de 25.2 anos.

- 3- Houve predominância de pacientes não-brancos em relação aos brancos.

- 4- Constatou-se que a maioria dos pacientes era do sexo feminino.

- 5- As manifestações clínicas mais freqüentemente encontradas no diagnóstico foram: rash malar, artrite, fotossensibilidade; úlceras mucosas, e leucopenia; enquanto na evolução foram: febre, adinamia, anemia de doença crônica, atralgia, atrite, rash malar, fenômeno de Raynaud e proteinúria.

- 6- O tempo de evolução médio da doença foi de 23.2 meses.

- 7- Os corticóides foram as drogas mais utilizadas pelos pacientes durante a internação, seguidos pelos antibióticos, antimaláricos, imunossuppressores e AINEs.

8. BIBLIOGRAFIA:

1. ABU-SHAKRA, M., UROWITZ, M. G., GLADMAN, D. D., GOUGH, J. Mortality studies in systemic lupus erithematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. **J Rheumatol.**, v. 22, n.7, p.1265-70, 1995.

2. ANDRADE, L.E.C. Alterações laboratoriais no lúpus eritematoso sistêmico. **Sinopse de Reumatologia**, v.6, n.3, p. 81-88, 2004.

3. APPENZELLER, S., COSTALLAT, L. T. L. Análise de sobrevida global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Rev Bras Reumatol**, v. 44, n. 3, p. 198-205, mai/jun. 2004.

4. BASTOS, W.A., SACCHETTI, S.B., SANTOS, M.C. Lúpus eritematoso sistêmico. In: OLIVEIRA, S.K.F. & AZEVEDO, E.C.L. 2^a. edição. In **Reumatologia Pediátrica**. Editora Revinter. 2001. p. 231-54.

5. BELLOMIO, V., SPINDLER, A., LUCERO, E., BERMAN, A., SANTANA, M., MORENO, C., HIDALGO, R. P., PAIRA, S., GRAF, C., COCCO, J. A. M., CITERA, G., ARRIOLA, M. S., GÓMEZ, G., BARREIRA, J. C., MESSINA, O., ASNAL, C., CARRILO, D., GERVILLA, A., GARCÍA, L. MÁSCOLO, M., De la SOTA, M., ROSSO, G., SOMMA, L. F., SOSA, R. F., RILLO, O., CARACCILO, J. A., LANCIONI, G., GÓMEZ, A. Systemic lupus erithematosus: mortality and survival in Argentina. A multicentric study. **Lupus**, v. 9, p. 377-81, 2000.

6. BONGU, A., GHANGE, E., RAMSEY-GOLDMAN, R. Can morbidity and mortality of SLE be improved? **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 16, n. 2, p. 311-32, 2002.

7. BORBA NETO, E. F., BONFÁ, E. S. D. O. In: YOSHINARI, N. H., BONFÁ, E. S. D. O. **Reumatologia para o Clínico**. São Paulo: Roca, 2000. p. 25-33.

8. CARMONA, B. M., ZAGURY, M., MAROCCO, T.S. Manifestações neuropsiquiátricas no lúpus eritematoso sistêmico: análise de 136 casos. 72 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará. Belém, 2005.

9. CERVERA, R., KHAMASHTA, M. A., FONTE, J., SEBASTIANI, G. D., GIL, A., LAVILLA, P., AYDINTUNG, A. O., JEDRYKA-GÓRAL, A., de RAMÓN, E., FERNÁNDEZ-NEBRO, A., GALEAZZY, M., HAGA, H. J., MATHIEU, A., HOUSSIAU, F., RUIZ-IRASTORZA, G., INGELMO, M., HUGHES, G. R. Morbidity and mortality in systemic lupus erithematosus during a 5-years period. **Medicine**, v. 78, n.3, p. 167-75, 1999.

10. CERVERA, R., KHAMASHTA, M. A., SEBASTIANI, G. D., LAVILLA, P., GIL, A. Morbidity and mortality in systemic lupus erithematosus during a 10-year period. **Medicine**, v. 82, n. 5, p. 299-308, sep. 2003.

11. COSSERMELLI, W. Lúpus eritematoso sistêmico. **Terapêutica em Reumatologia**. São Paulo-SP. Lemos editora.. 2000. pág 425-57.

12. COSTALLAT, L.T.L., COIMBRA, A.M.V. Lúpus eritematoso sistêmico: análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário (1973- 1992). **Ver Bras Reumatol**, v.35, n.1, p. 23-9, 1995.

13. COSTALLAT, L. T. L., LIA, C. P. L. C., LIA NETO, N., YAMADA, R. M., SAMARA, A. M. Causas de óbito em lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 37, n.4, p. 205-09, jul/ago, 1997.

14. COSTALLAT, L. T. L., APPENZELLER, S., MARINI, R. Evolução e fatores prognósticos do lúpus eritematoso sistêmico em relação com a idade de início. **Rev Bras Reumatol**, v. 42, n. 2, p. 91-98, mar/abr 2002.

15. DELLAVANCE, A., GABRIEL JÚNIOR, CINTRA, A.F.U. *et al.* II Consenso Brasileiro de Fator antinuclear em Células Hep-2. **Rev Bras Reumatol**, v.45, n.3, p. 129-40. 2003.

16. EDWARDS, C. J., LIA, T. Y., BADSHA, H., TEH, C. L., ARDEN, N., CHNG, H. H. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. **Lupus**, v. 12, p. 672-76, 2003.

17. EDWORTHY, S. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: HARRIS JUNIOR, E., BUDD, R. C., FIRESTEIN, G. S., GENOVESE, M. C., SERGENT, J. S., RUDDY, S., SLEDGE, C. B. **Kelley's Textbook of Rheumatology II**. 7 th ed. Philadelphia. Copyright, 2005. p. 1201-1224.

18. FACÓ, M.M., NUKUMIZU, L.A., MORAES, A.J.P., BARROS, P.C.B., TROSTER, E.J., SILVA, C.A.A. Avaliação dos óbitos e necropsias em pacientes internados em um serviço de reumatologia pediátrica por um período de dez anos. **Rev Bras Reumatol**, v.45, n.2, p. 55-63, 2005.

19. GHAUSSY, N.O., SIBBITT JR, W.L., QUALLS, C.R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of Systemic lupus erythematosus: A case-control study. **J Rheumatol**, v.28, p. 2449-53, 2001.

20. HAHN, B.H., KARPOUZAS, G.A., TSAO, B.P. Systemic lupus erythematosus and related syndromes. In: HARRIS JUNIOR, E., BUDD, R. C., FIRESTEIN, G. S., GENOVESE, M. C., SERGENT, J. S., RUDDY, S., SLEDGE, C. B. **Kelley's Textbook of Rheumatology II**. 7 th ed. Philadelphia. Copyright, 2005. p. 1174-1200.

21. HERNÁNDEZ-CRUZ, B., TAPIA, N., VILLA-ROMERO, A. R., REYES, E., CARDIEL, M. H. Risk factors associated with mortality in systemic lupus erythematosus. A case control study in a tertiary care center in Mexico City. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 19, p. 395-401, 2001.

22. KIN, W. U., MIN, J. K., LEE, S. H., PARK, S. H., CHO, C. S., KIN, H. Y. Causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 17, n. 5, p. 539-45, 1999.

23. KLIPPEL, J. H. Systemic lupus erythematosus: demographics, prognosis and outcome. **J. Rheumatol**, v. 24, n. 48, p.67-71, 1997.

24. KOH, E. T., SEOW, A., LEONG, K. H., CHNG, H. H. SLE mortality in an oriental population. **Lupus**, v. 6, p. 27-31, 1997.

25. MANGER, K., MANGER, B., REPP, R., GEISSELBRECHT, M., GEIGER, A., PFAHLBERG, A., HARRER, T., KALBEN, J. R. Definition of risk factors of death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, v. 61, n. 1, p. 1065-70, 2002.

26. MEDEIROS, M.M.C., HOLANDA, F.F.N., MOTA, R.S., PATROCÍNIO, R.M.V., CONRADO, F.M., LIMA, G.R.M. Análise de 95 biópsias renais em pacientes com nefrite lúpica: correlação clínico-histológica e fatores associados a insuficiência renal crônica. **Rev Bras Reumatol**, v.44, n.4, p. 268-76, 2004.

27. MODY, G. M., RARAG, K. B., NATHOO, B. C., PUDIFIN, D. J., DUURSMA, J., SEEDAT, Y. K. High mortality with systemic lupus erythematosus in hospitalized African blacks. **Br J Rheumatol**, p. 1151-3, 1994.

28. MOREIRA, C., GAMA, G.G. Lúpus eritematoso sistêmico. In: MOREIRA, C., CARVALHO, M. A. P. **Reumatologia - Diagnóstico e Tratamento**. 2. ed. São Paulo: MEDSI, 1996. p. 423-47.

29. MOREIRA, C., GAMA, G. G. Lúpus eritematoso sistêmico. In: MOREIRA, C., CARVALHO, M. A. P. **Reumatologia – Diagnóstico e Tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001. p. 423-47.

30. MOREL, J., SIMOES, C.S., AVINENS, O., SANY, J., COMBE, B., ELIAOU, J.F. Polymorphism of HLA-DMA and DMB alleles in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v.30, p. 1485-90, 2003.

31. ROCHA, M.C.B.T., TEIXEIRA, S.S., BUENO, C., VENDRAMINI, M.B.G., MARTINELLI, R.P., SANTIAGO, M.B. Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no estado da Bahia. **Rev Bras Reumatol**, v.40, p.221-30, 2000.

32. RODRÍGUEZ, V. E., GONZÁLEZ-PARÉS, E. N. Mortality study in Puerto Ricans with systemic lupus erythematosus. **PR Health Sci**, v. 19, n. 4, p. 335-9, 2000.

33. SATO, EI, VIEIRA ALS, POCHINI AC, HUEY CC, SILVA CO, TREVISANI VFM, ATRA E. Fatores prognósticos no lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v.35, n.5, p. 235-241, 1995.

34. SATO, E.I., BONFÁ, E.D., COSTALLAT, L.T.L. *et al.* Consenso Brasileiro para o Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). **Rev Bras Reumatol**, v.42, n.6, p. 362-70, 2002.

35. SATO, E. I. Lúpus eritematoso sistêmico. In: SATO, E. I. **Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP- Reumatologia**. São Paulo: Manole, 2004. p. 139-54.
36. SATO, E.I. Lúpus eritematoso sistêmico. **Sinopse de Reumatologia**, v. 6, n 3, p. 66-70, 2004.
37. SATO, E. I. Lúpus eritematoso sistêmico In: PRADO, F. C., RAMOS, J., VALLE, J. R. **Atualização Terapêutica 2005**. 22. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2005. p. 1720-26.
38. SAUMA, M.F.L.C., NUNES, N.A.C., LOPES, L.F.M. Estudo retrospectivo das manifestações clínicas e laboratoriais de 104 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) em Belém, PA, Brasil (1990-99). **Rev Bras Reumatol**, v.44, n.4, p. 192-7, 2004.
39. SELLA, E.M.C., CARVALHO, M.R.P., SATO, E.I. Osteonecrose em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 45, n.1, p. 1-8. 2005.
40. SENNA, E.R., BARROS, A.L.P., SILVA, E., COSTA, I.F., PEREIRA, L.V., CICONELLI, R.M., FERRAZ, M.B. Prevalence of Rheumatic Disease in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol**, v.31, n.3, p. 594-597, 2004.
41. SOUZA, A.W.S. **Prevalência de placas de aterosclerose em carótidas e fatores de risco para doença arterial coronariana em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. 2002. 193 f. Dissertação (Mestrado em Reumatologia) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.

42. TRAGER, J., HARD, M. M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol**, v. 13, n. 5, p. 345-51, 2001.
43. UROWITZ, M. B., GLADMAN, D. D., ABU-SHAKRA, M., FAREWELL, V. T. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. **J Rheumatol**, v. 24, n. 6, p. 1061-5, 1997.
44. VILAR, M.J.P., RODRIGUES, J.M., SATO, E.I. Incidência de lupus eritematoso sistêmico em Natal, RN – Brasil. **Rev Bras Reumatol**, v. 43, n. 6, p. 347-51, 2003.
45. WALSH, S. J., ALGERT, C., ROTHFIELD, N. F. Racial aspects of comorbidity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care Res**, v. 9, n. 6, p. 509-16, 1996.
46. WARD, M. M., PYUN, E., STUDENSKI, S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. **Arthritis Rheum**, v. 38, n. 10, p. 1492-9, 1995.
47. WARD, M. M., PYUN, E., STUDENSKI, S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. **Arch Intern Med**, v. 156, n. 12, p. 1337-44, 1996.

APÊNDICE

APÊNDICE

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO

SEXO: IDADE: COR DA PELE:
IDADE AO DIAGNÓSTICO:
TEMPO DE EVOLUÇÃO: DATA DO ÓBITO:

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO - ACR

-CUTÂNEO:

FOTOSSENSIBILIDADE RASH MALAR ÚLCERAS MUCOSAS LÚPUS DISCÓIDE

-ARTICULAR

ARTRITE NÃO EROSIVA E NÃO DEFORMANTE

-RENAL

PROTEINÚRIA > 0,5 g/ 24 h CILINDRÚRIA ANORMAL

-SEROSITE

PERICARDITE PLEURITE

-HEMATOLÓGICO

ANEMIA HEMOLÍTICA LEUCOPENIA < 4.000 LINFOPENIA < 1.500
 PLAQUETOPENIA <100.000

- SNC

PSICOSE CONVULSÃO

-IMUNOLÓGICO

FAN (1/ 80) AC anti-DNA AC anti-Sm AC anti- fosfolípide

EVOLUÇÃO CLÍNICA

-CUTÂNEA:

FOTOSSENSIBILIDADE RASH MALAR RASH MACULOPAPULAR
 LÚPUS DISCÓIDE ÚLCERAS MUCOSAS ALOPÉCIA

-ARTICULAR:

ARTRITE NÃO EROSIVA E NÃO DEFORMANTE ARTRALGIA

-RENAL:

TERAPÊUTICA

-CTC: SIM NÃO QUAL ?

DOSE NO ÓBITO:

-ANTI-MALÁRICOS: SIM NÃO QUAL ?

DOSE NO ÓBITO:

-IMUNOSSUPRESSORES: SIM NÃO QUAL ?

DOSE NO ÓBITO

-AINE: SIM NÃO QUAL ?

DOSE NO ÓBITO

-OUTROS:

CAUSAS DE ÓBITO

- SEPSE:

- NEFROPATIA:

- VASCULARES:

- CARDÍACAS:

- PULMONARES:

- NEOPLASIAS:

- SNC:

- OUTROS:

ANEXOS

ANEXO A

Critérios de classificação proposto pelo ACR- 1997 para LES.

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
1. <i>Erupção malar</i>	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares e que tende a respeitar as pregas nasolabiais.
2. <i>Erupção discóide</i>	Placas eritematosas sobrelevadas, com descamação queratótica e obstrução folicular; cicatrização atrófica pode ocorrer em lesões antigas.
3. <i>Fotossensibilidade</i>	Exantema cutâneo, resultado de reação anormal da pele à luz solar, relatado pelo paciente ou observado por médico.
4. <i>Ulceração oral</i>	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada por médico.
5. <i>Artrite não-erosiva</i>	Artrite envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame articulares.
6. <i>Serosite</i>	a) Pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito pleural auscultado por médico ou evidência de derrame pleural ou b) Pericardite – documentada por eletrocardiograma (ECG) ou presença de atrito pericárdico ou evidência de derrame pericárdico.
7. <i>Alterações renais</i>	a) Proteinúria persistente > 5g/dia ou >3+ se não puder quantificar ou b) Cilindros celulares – podem ser granulosos, hialinos, hemáticos ou mistos.
8. <i>Alterações neurológicas</i>	a) Convulsões – na ausência de uma causa, como drogas ou distúrbios metabólicos (uremia, cetoacidose ou desequilíbrio hidroeletrólítico) b) Psicose – na ausência de uma causa, como drogas ou distúrbios metabólicos (uremia, cetoacidose ou desequilíbrio hidroeletrólítico).
9. <i>Alterações hematológicas</i>	a) Anemia hemolítica - com reticulocitose ou

- b) Leucopenia - $< 4000/\text{mm}^3$ em 2 ou mais ocasiões ou
- c) Linfopenia - $< 1500/\text{mm}^3$ em 2 ou mais ocasiões ou
- d) Plaquetopenia - $< 100.000/\text{mm}^3$ na ausência de drogas como causa .

10. *Alterações imunológicas*

- a) Anticorpos anti-DNA nativo, em títulos anormais ou
- b) Anticorpos anti-Sm, ou
- c) Anticorpos antifosfolípides, baseados em: nível sérico anormal de anticorpos aCL, frações IgM ou IgG, ou teste positivo para anticoagulante lúpico, utilizando método padrão, ou prova sorológica falsamente positiva para sífilis por pelo menos 6 meses e confirmada por reação com o antígeno treponêmico ou por hemaglutinação passiva, utilizando hemácias recobertas com antígenos treponêmicos.

11. *Anticorpos antinucleares* Título anormal de FAN por imunofluorescência ou por teste equivalente, em qualquer fase e na ausência de drogas que causem síndrome de “lúpus induzido por drogas”.

A propósito de se identificar pacientes com LES para estudos clínicos, deve-se ter 4 ou mais dos 11 critérios, de forma seriada ou simultânea, durante qualquer intervalo da observação.

ANEXO B