

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA
DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
NO NORTE DE PORTUGAL

Carlos Alberto da Silva e Vasconcelos

Dissertação de Doutoramento em Ciências Médicas

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto

2007

Carlos Alberto da Silva e Vasconcelos

**Epidemiologia Clínica
do Lúpus Eritematoso Sistémico
no Norte de Portugal**

Dissertação de Candidatura ao grau de Doutor em
Ciências Médicas submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Professor Doutor Ricard Cervera

Professor Associado da Faculdade de Medicina da
Universidade de Barcelona

Co-orientador – Professor Doutor José Manuel
Calheiros

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da
Universidade da Beira Interior

ÍNDICE

PREFÁCIO.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. As doenças autoimunes	12
1.2. O Lúpus Eritematoso Sistémico.....	14
1.2.1. Definição	14
1.2.2. Epidemiologia.....	17
1.2.3. História familiar	21
1.2.4. História genésica.....	21
1.2.5. O diagnóstico: a que médicos recorrem, a que serviços, a que hospitais ...	22
1.2.6. A história natural: heterogeneidade, subgrupos	23
1.2.7. LES e Síndrome Antifosfolípido (SAF).....	26
1.2.8. Prognóstico e mortalidade	26
2. OBJECTIVOS DO ESTUDO	28
3. MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1. Definição de caso. Informação clínica obtida.....	31
3.2. Fontes de informação disponíveis.....	31
3.2.1. Oficiais	31
3.2.2. Associação Portuguesa de Doentes	32
3.2.3. Núcleo de Doenças Autoimunes da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (NEDAI).....	32
3.2.4. Centros de saúde e hospitais.....	32
3.2.5. Publicações e comunicações.....	32
3.2.6. Sessões públicas de divulgação da doença	32
3.2.7. Laboratórios clínicos	33
3.3. O LES no Hospital Geral de Santo António.....	33
3.3.1. A Unidade de Imunologia Clínica.....	33
3.4. Metodologia para a identificação de casos.....	36
3.5. Bases de dados e análise estatística.....	37
3.6. Prevalência e incidência do LES no norte de Portugal.....	38
4. RESULTADOS.....	39

4.1. O LES no Norte de Portugal	40
4.1.1. Informação de fontes oficiais	40
4.1.1.1. Internamentos	40
4.1.1.2. O registo de certificados de óbitos	44
4.1.2. A Associação Portuguesa de doentes	45
4.1.3. Informação recolhida do NEDAI	46
4.1.4. Informações de centros de saúde e hospitais	47
4.1.5. Doentes contabilizados em sessões públicas	50
4.1.6. Doentes contabilizados nas publicações e comunicações	51
4.1.7. Informação recolhida em Laboratórios clínicos	51
4.1.7.1. As biopsias renais	51
4.2. O LES no HGSA	53
4.2.1. A casuística das doenças autoimunes	53
4.3. A Casuística do LES	54
4.3.1. Número de doentes	54
4.3.2. Raça, sexo e idade	57
4.3.3. Naturalidade e residência	59
4.3.4. Local e ano de diagnóstico	63
4.3.5. Primeiros sintomas	64
4.3.6. Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico	65
4.3.7. Tempo entre os primeiros sintomas, o diagnóstico e o último contacto	67
4.3.8. Manifestações clínicas cumulativas	67
4.3.9. Manifestações que fazem parte dos critérios do ACR	68
4.3.10. Pele e mucosas	69
4.3.11. Articulações	71
4.3.12. Rim	71
4.3.13. Serosas	74
4.3.14. Sistema Nervoso Central	75
4.3.15. Manifestações lúpicas que não fazem parte dos critérios	75
4.3.16. Manifestações laboratoriais hematológicas	77
4.3.17. Manifestações laboratoriais imunológicas	77
4.3.18. Outras doenças autoimunes associadas	80
4.3.19. Neoplasias associadas	82
4.3.20. Infecções oportunistas	82
4.3.21. Estado vital ao último contacto	84
4.3.22. Manifestações clínicas versus anos de diagnóstico	87

4.3.23. Distribuição dos doentes por número de critérios do ACR e número de órgãos envolvidos	91
4.3.24. Associações de órgãos e padrões clínicos mais frequentes	94
4.3.25. Características por género.....	106
4.3.26. Características por grupos etários	108
4.3.27. Características dos doentes falecidos e causas de morte.....	110
4.3.28. Número e tipo de órgãos envolvidos, número de critérios do ACR e taxa de falecimentos	112
4.3.29. Factores de prognóstico.....	117
4.3.30. Padrões de doença. Subgrupos (Clusters) com significado prognóstico.	120
4.3.31. História genésica.....	123
4.3.32. História familiar	123
4.4. Subgrupo de doentes com avaliação mais completa	124
4.4.1. Manifestações clínicas ao longo do tempo	125
4.5. Prevalência e incidência do LES no norte de Portugal.....	128
4.6. Imunogenética dos doentes com LES do Norte de Portugal	132
5. DISCUSSÃO	134
6. RESUMO E CONCLUSÕES	170
7. ABSTRACT.....	177
8. RÉSUMÉ	183
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	189
10. ABREVIATURAS	209

PREFÁCIO

Porquê esta candidatura “tardia” ao grau de doutoramento?

Deve dizer-se, desde já e com toda a verdade e clareza, por uma questão de justiça para com várias pessoas e comigo próprio: não, não corresponde a uma vontade tardia esta candidatura!

Desde a década de 80 que tenho tentado levá-la por diante, primeiro com uma dissertação na área da imunologia básica, anos mais tarde com uma outra, tentando articular a básica e a clínica, até à actual, fundamentalmente clínica.

Valerá a pena, agora?

O poeta continua a ter razão: “vale sempre a pena quando a alma não é pequena”!

Com a idade não me deixei enclausurar nas amarras, seguras e necessárias é certo, da experiência. Antes me preocupei, sempre, em deixar solto o pensamento, no bastante, apenas, para que a dúvida e a pergunta não atrapalhassem aquela, nem, de igual modo, me desse, sempre e irremediavelmente, as certezas *certas*.

Tem-me acompanhado o extraordinário mérito do Dr. Gotlieb, o homem, o clínico que, em 1980, em S. Francisco, EUA, reconheceu, sentado à secretária do seu consultório, essa tão importante doença que é a SIDA. Ele - e a humanidade! – não a teria reconhecido, se se “limitasse” a fazer um bom trabalho clínico: ele perguntou-se *porquê?* Porquê uma pneumonia a pneumocystis num homem sem quimioterapia prévia, perguntava-se. Em 1980 eram já, sem qualquer dúvida, as ciências básicas a liderar a investigação e já se publicavam, como se continuam a publicar, tantos grandes e pequenos achados, em revistas importantes, como a CELL e outras, frequentemente em linguagem demasiado hermética, para um clínico não iniciado.

Gotlieb conseguiu, então, “tomar os comandos da locomotiva da investigação” e dar novos rumos à mesma.

Gotlieb ensinou-nos que, mesmo no tempo actual do “micro”, continua a haver espaço para o “macro”, cumprindo aos clínicos viverem o seu dia-a-dia de trabalho com esta extraordinária mensagem.

Aqui, e a propósito, é tempo para lembrar outro homem - o Prof. António Coutinho. A sua mensagem, depois da brilhante carreira como imunologista fundamental, discípulo do extraordinário Nobel Niels Jerne, tem sido transmitida aos quatro ventos: é essencial uma visão macro da doença, uma visão dos clínicos para a integração da investigação básica, do micro. Esta é, sem dúvida, essencial mas perder-se-á, pelo menos em parte, como tem acontecido, seguramente, sem a visão aliada dos clínicos.

Portanto, destes dois exemplos marcantes, entre outros que poderia juntar, resultou, há muito, a decisão de avançar para este projecto.

Outras razões importantes existem que devo, também, realçar. O Hospital Geral de Santo António é um hospital de grande e reconhecida experiência em várias áreas médicas. É responsável, com o ICBAS, por uma licenciatura em medicina o que, obviamente, deve obrigar todos os seus médicos a considerarem, seriamente, a candidatura ao doutoramento. Creio serem as reminiscências de um passado não distante que continuam a gerar tantos “anticorpos”, entre os médicos hospitalares, a essa opção. Seguramente, não é por falta de mérito ou oportunidades.

O exemplo que recolhi quando fiz um curto estágio no Hospital Clinic de Barcelona, muito similar ao nosso Hospital Geral de Santo António (HGSA), em que a grande maioria dos médicos tinha feito um doutoramento, fez-me ver, com mais determinação, que este é o caminho certo.

Dirão, alguns, que é ambição pessoal. Também o é, sem dúvida, mas, para mim, é essencialmente, uma obrigação que devo aos meus doentes, ao meu hospital, aos meus colegas e à minha família.

Por último e porque, tal como outro poeta, continuo a acreditar “que o sonho comanda a vida” - Vale a pena, sim!

Porquê o Lúpus?

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é a doença autoimune por excelência. Pode envolver todos os órgãos, todas as especialidades, obrigar a toda a amplitude de recursos hospitalares, da simples consulta “de rotina” aos cuidados intensivos mais exigentes. É uma doença que atinge pessoas jovens, na flor da esperança, dos sonhos, da vida.

A autoimunidade é uma área da medicina altamente apaixonante. A evolução dos conceitos desde o tempo do sistema imune “guerreiro” de Erlich, até às metáforas cognitivas de Burnett, aprofundadas e redimensionadas por Jerne e colaboradores, como o *nosso* António Coutinho, que afirmaram, alto e bom som, ser a autoimunidade naturalmente fisiológica e não, obrigatoriamente, patológica não teve, até agora, um grande impacto na estratégia terapêutica. Mas, é altamente estimulante e virá, creio bem, a gerar, finalmente, orientações na área do tratamento.

É a presença de autoanticorpos apenas um marcador ou é mecanismo de doença? É a sua presença ou a ausência dos correspondentes anti-idiotipos – traduzindo um desequilíbrio na rede imunológica (Niels Jerne) – que abre o caminho à doença?

Tem sido com conceitos como estes que brilhantes imunologistas nos têm estimulado a pensar para além do tratamento clássico. Nós, clínicos, continuamos a tratar com imunossuppressores os doentes com LES activo, mas sabemos que há outra possibilidade: um dia poderemos estimular a parte da rede deficitária e assim corrigir o desvio da “normalidade” - o que quer que ela seja - que a doença traduz. De alguma forma, já se tenta fazê-lo, quando tratamos um doente com imunoglobulinas intravenosas.

É verdade que a panóplia de medicamentos que se perfilam no horizonte para tratamento das doenças autoimunes, na sua maioria, com poucas excepções – como a substância conhecida como LPJ-394, *Abetimus*, constituída por um polímero de 4 DNA sintéticos, cuja acção será a de induzir tolerância ao próprio DNA - se dirigem ao bloqueio de alvos específicos da resposta imune que provoca o dano e subsequente doença. Mas nunca poderemos esquecer serem esses alvos, igualmente, essenciais para os mecanismos fisiológicos homeostáticos.

Como pode um clínico participar neste empreendimento à procura de definições, de respostas que se possam traduzir, no final, em benefício dos doentes?

Precisamente com os doentes. São eles a fonte primeira e última de todas as respostas.

Há muito sabemos não existirem doenças, mas sim doentes, traduzindo as variações inter-individuais que a mesma doença pode ter. O que os clínicos podem e devem fazer é sistematizar a informação recolhida junto do doente, analisá-la, observar relações, associações, *clusters* e, em conjunto com os investigadores das ciências básicas, integrar toda a informação, elaborar hipóteses que deverão depois ser testadas.

Foi o que tentei fazer com os muitos doentes com LES seguidos no HGSA.

Poderia ter desenvolvido este projecto em várias das áreas médicas em que me tenho empenhado nestes últimos mais de 20 anos - a SIDA, a Infecção Hospitalar, para, apenas, lembrar as mais importantes -, mas tinha de ser o Lúpus.

Por todas as razões acima expostas, mas, também, porque perdi alguns doentes, muito jovens, com esta doença. Tentar saber mais sobre o LES na nossa região, passou a ser, muito mais que um desejo, uma obrigação.

A quem devo e a quem dedico este trabalho?

Já o disse atrás e repito-o com toda a clareza: devo-o aos doentes, dedico-o aos doentes com LES!

Mas devo muito a muita outra gente e o meu grande receio é esquecer-me de alguém. Sendo quase certo que tal irá acontecer, desde já as minhas sinceras desculpas.

“Nenhum homem é uma ilha”, dizia outro escritor, que se aplica aos médicos, às unidades e serviços clínicos e, mesmo, hospitais.

Começo por agradecer todo o apoio que, carinhosamente, tenho sentido da Associação de Doentes com Lúpus, referindo em especial essa força da natureza que é a Dra. Rita Andreia e a Maria de Belém, responsável pela área norte.

No HGSA, como adiante apresentarei, são muitos os médicos envolvidos no acompanhamento destes doentes, da Unidade de Imunologia Clínica (UIC), do Serviço de Medicina 2, Medicina 1, Nefrologia, Neurologia e Pediatria. Sem a sua colaboração eu não teria acedido aos processos clínicos, à informação pertinente. Assim, desde já, um agradecimento aos directores desses serviços e respectivos corpos clínicos.

Um especial obrigado aos médicos da UIC, e da consulta de imunologia clínica (CIC) que tenho o privilégio de dirigir e coordenar. Eles são o presente e, acima de tudo, o futuro da investigação nesta área. Nenhum trabalho valerá se não for visto por este prisma. Cada um deve ser veículo principal de um projecto, de um trabalho, mas este é de todos e cada projecto não passa de uma pedra, única é certo, mas essencial para a construção adequada da imunologia clínica. Daquilo que deverá perdurar para além de cada um de nós.

O Serviço de Imunologia do HGSA tem sido cúmplice constante do meu entusiasmo nesta área, pelo que a todo o serviço o meu obrigado.

Muitos outros serviços, departamentos no HGSA me ofereceram a sua ajuda. Lembro, entre outros, o serviço de Anatomia-Patológica e o Arquivo Clínico, pela disponibilidade para a pesquisa de biopsias renais e dos processos clínicos para revisão.

No ICBAS sempre encontrei grande apoio na Prof. Berta Martins da Silva e suas colaboradoras. Somos e seremos sempre parceiros nos projectos de investigação em autoimunidade. O nosso triângulo com o Instituto Gulbenkian de Ciência, de Oeiras, com a Prof. Jocelyne Dermengeot e o Doutor Constantin Fesel, tem sido fonte cíclica de estímulo nesta área.

Pedi aos hospitais do norte informação sobre os doentes com LES aí acompanhados e tenho de agradecer a muitos colegas dos serviços de medicina interna e nefrologia:

- Hospital de Gaia, Drs. Joaquim Seabra, Ana Ventura, Rosas Vieira
- Hospital da Feira, Drs. João Gregório, Fernando Moreira e Ricardo Pinho
- Hospital de S. João, ao Prof. Doutor Manuel Pestana e colaboradores, assim como colegas de anatomia-patológica, pela informação sobre as biopsias renais efectuadas no HSJ

- Hospital de Amarante, Dras. Ana Maria Soares e Olímpia Cunha
- Hospital de Barcelos, Dra. Engrácia Barros
- Hospital de Braga, Drs. Sameiro Ferreira, Juan Garcia, Margarida Figueiredo
- Hospital de Bragança, Dra. Prudência Vaz
- Hospital de Chaves, Drs. Rui Abreu e Fernanda Linhares
- Hospital de Fafe, Dr. José Alberto Dias Santos
- Hospital de Famalicão, Dra. Helena Rodrigues
- Hospital de Guimarães, Drs. Jorge Cotter, Glória Campos e Pedro Cunha
- Hospital de Macedo, Dr. Guilherme Santos
- Hospital de Maria Pia, Drs. Eloi Pereira e Conceição Mota
- Hospital de Matosinhos, Drs. Rosário Capucho e José Keating
- Hospital de Mirandela, Dra. Luísa Valente
- Hospital de Santo Tirso, Dr. Mário Jorge
- Hospital de Vale Sousa, Drs. Freire Soares e Irene Marques
- Hospital de Vila Real, Dras. Elisa Serradeiro e Teresa Morgado
- Hospital de Viana Castelo, Drs. Manuel Moreira e Cristina Roque.

Agradeço, ainda, aos colegas do:

- IPO do Porto, anatomo-patologista Dr. Rui Henrique,
- Maternidade Júlio Dinis, Porto, Dr. Paulo Sarmento
- Hospital de Ponte lima, reumatologistas Drs. Domingos Araújo e Mónica Bogas.

A ARS – norte, através do Dr. Fernando Tavares foi muito gentil e de grande utilidade pela disponibilização da informação respeitante aos internamentos por LES nestes últimos anos no norte do país, sem a qual não teria sido possível o cálculo da prevalência da doença.

A Direcção Geral de Saúde, através da Dra. Judite Catarino forneceu-me informação muito importante sobre os certificados de óbito relacionados com LES em todo o país.

Na estatística, onde os meus conhecimentos, para além do bom senso, são rudimentares, valeu-me a ajuda de jovens médicos e investigadores, em especial o Dr. Pedro Vita, o Dr. Ricardo Pinho e a Dra. Clara Pereira, com quem aprendi a utilizar essa grande ferramenta que é o programa SPSS. Igualmente nesta área, tive o privilégio de conhecer o Professor Doutor João Peixoto Cabral, jubilado do Instituto Superior Técnico de Lisboa, e de ter a sua colaboração na análise de *clusters* e componentes principais.

Aos meus orientadores devo um sincero muito obrigado por acreditarem em mim e pelo apoio prestado.

O Professor Doutor Ricard Cervera é um médico de importância mundial na área da autoimunidade, em especial do LES e do Síndrome Antifosfolípido. Desde que o conheci, em 1994, o seu exemplo na clínica, na investigação, no desenvolvimento e articulação de projectos multicêntricos europeus, tem sido uma luz orientadora para minha própria carreira.

Conheci o Professor Doutor José Calheiros ainda éramos internos de especialidade de medicina interna no mesmo serviço de medicina 2 do HGSA. Eu era um jovem interno e ele tinha acabado de regressar para acabar o internato, depois de uns anos nos EUA onde desenvolveu o seu doutoramento na área da epidemiologia. Foi a primeira pessoa que com o seu exemplo, tão perto de mim, me demonstrou com toda a clareza que era possível percorrer o caminho da clínica e do doutoramento que, na Faculdade, me tinha parecido tão divergente.

Por último, umas palavras à minha família. Creio não serem necessárias, - até porque serão sempre insuficientes - porque aqui, mais do que em outra “rede” os caminhos são inseparáveis: o que um fizer terá sempre repercussão nos outros. Por isso, sei o que sofreram para eu concretizar este projecto e quão satisfeitos estão agora que o termino.

Aos meus pais e aos meus sogros que sempre me apoiaram.

Às minhas filhas Rita, Joana e Catarina porque são um exemplo de qualidades.

E à Geni, sem a qual, muito provavelmente, eu teria perdido o norte.

1. INTRODUÇÃO

1.1. As doenças autoimunes

As doenças autoimunes (DAI) são doenças inflamatórias crônicas que podem envolver um (tiroidites, por exemplo) ou mais órgãos (Lúpus Eritematoso Sistêmico, por exemplo) e na sua fisiopatologia encontram-se distúrbios da imunidade humoral e celular, ainda não completamente elucidados, dependentes de factores genéticos, hormonais, psicológicos e ambientais. Podem atingir até 20 % da população, dos quais 75 % são mulheres e são causa de significativa morbilidade, incapacidade e mortalidade.

Nos Estados Unidos da América (EUA), um estudo - resultante da análise de todos os artigos publicados nos 30 anos anteriores, nesse país, respeitantes a doenças autoimunes - previa, que em 1996 existiriam cerca de 8.500.000 doentes com alguma de 24 doenças autoimunes avaliadas, ou seja 1 em cada 31 americanos. Essa estimativa foi considerada conservadora pelos autores e não incluía todas as doenças autoimunes.

A doença autoimune específica de órgão envolvendo a tiróide foi a mais comum, com uma prevalência e incidência médias de, respectivamente, 791,6 e 21,8 / 100.000 habitantes, enquanto nas sistémicas foi a Artrite Reumatóide, com 860 e 23,7, tabela 1.

Entre todas as doenças relacionadas com artrite, o Lúpus Eritematoso Sistêmico foi, num estudo norte-americano, a causa de morte em 44 % das pessoas com menos de 45 anos (*Center for Disease Control* 2002), o que é demonstrador da sua importância em termos de saúde pública.

Tabela 1.

Prevalência e Incidência de doenças autoimunes nos EUA

	Prevalência média /100.000	Incidência média /100.000 /ano
Doença de Addison	5	-
Anemia Hemolítica Autoimune	-	-
Hepatite Crónica Activa	0,4	0,7
Glomerulonefrite	40	3,6
Síndrome de Goodpasture	-	-
Doença de Graves	1151,5	13,9
Púrpura Trombocitopénica Idiopática	-	-
Diabetes Insulino Dependente	192	12,2
Esclerose Múltipla	58,3	3,2
Miastenia Gravis	5,1	0,4
Miocardite	-	0,1
Pênfigo Vulgar	-	0,1
Anemia Perniciosa	150,9	-
Polimiosite / Dermatomiosite	5,1	1,8
Cirrose Biliar Primária	3,5	0,9
Policondrite Recidivante	-	-
Febre Reumática	-	0,1
Artrite Reumatóide	860	23,7
Esclerodermia	4,4	0,8
Síndrome de Sjogrën	14,4	-
Lúpus Eritematoso Sistémico	23,8	7,3
Tiroidite	791,6	21,8
Uveíte	1,7	18,9
Vitiligo	400,2	-

Fonte: adaptada de Jacobson DL. J, Gange SJ, Rose NR, and Graham NM 1997

1.2. O Lúpus Eritematoso Sistémico

1.2.1. Definição

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida que atinge particularmente mulheres, em média 9 em cada 10 casos, com um pico etário variando, consoante os estudos, entre os 15 e os 59 anos (Hocheberg MC 1997).

Os critérios de classificação para o LES foram estabelecidos em 1982 (Tan EM et al 1982) pela *American Rheumatism Association*, actual *American College of Rheumatology* (ACR), com base num conjunto de critérios definidos em 1971 por um grupo de clínicos. Destinam-se a classificar casos e comparar experiência entre os diversos centros e não para diagnóstico individual de casos de LES.

No entanto, não deixa de ser verdade afirmar que a grande maioria dos médicos envolvidos nas doenças autoimunes (DAI) os utiliza, de facto, para diagnóstico de caso. Estes critérios, abaixo anunciados, foram baseados em doentes reais, assim como em metodologia estatística e têm uma sensibilidade de 89 % e especificidade de 96% (Tutuncu Z et al 2007).

Em 1997 (Hocheberg MC, for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the ACR) foram introduzidas novas alterações, exclusivamente na área dos testes imunológicos - retirada do teste de células LE e introdução da positividade para os anticorpos anticardiolipina (aCL) e Lúpus Anticoagulante (LAC) -, mantendo-se o critério VDRL falsamente positivo. Estas alterações foram baseadas, ao contrário dos critérios anteriores, em consenso.

Uma análise subsequente (Feletar M et al 2003) aponta para a existência de algum impacto para a retirada do LE teste nos doentes com apenas quatro critérios presentes, enquanto salienta a necessidade de análises prospectivas para uma adequada avaliação dos efeitos da inclusão dos aCL e LAC.

São os seguintes os critérios actuais do ACR(de 1982 com a actualização de 1997):

1. **Eritema Malar** - eritema fixo, plano ou elevado, nas eminências malares, poupando os sulcos naso-labiais;
2. **Lúpus Discóide** - placas eritematosas elevadas, com escamas queratócicas aderentes e arrancamento folicular; cicatriz atrófica pode ocorrer nas lesões antigas;
3. **Fotossensibilidade** - eritema cutâneo como resultado da exposição solar, referido pelo doente ou observado pelo médico;

4. **Úlceras orais** - úlceras orais ou naso-faríngeas, habitualmente indolores, observadas pelo médico;
5. **Artrite** - artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas caracterizada por dor, edema ou derrame;
6. **Serosite**
 - a) pleurite – história credível de dor pleurítica ou atrito audível pelo médico ou derrame pleural;
 - b) pericardite – documentada por ECG ou atrito ou evidência de derrame pericárdico;
7. **Doença Renal**
 - a) proteinúria persistente > 0,5g/dia ou > 3+ quando não quantificada;
 - b) cilindros celulares de qualquer tipo;
8. **Doença Neurológica**
 - a) convulsões – na ausência de fármacos ou alterações metabólicas conhecidas (uremia, cetoacidose, alterações eletrolíticas);
 - b) psicose – na ausência de fármacos ou alterações metabólicas conhecidas (uremia, cetoacidose, alterações eletrolíticas);
9. **Doença Hematológica**
 - a) anemia hemolítica – com reticulocitose;
 - b) leucopenia - <4000/mm³ em duas ou mais ocasiões;
 - c) linfopenia - < 1500/mm³ em duas ou mais ocasiões;
 - d) trombocitopenia - < 100000/mm³ na ausência de fármacos tóxicos;
10. **Alterações Imunológicas**
 - a) anticorpo anticardiolipina ou Lúpus anticoagulante positivos (critérios introduzidos em 1997, quando foi retirado o teste positivo para células LE);
 - b) Anti-ADN: anticorpo para o ADN nativo em título anormal;
 - c) Anti-Sm: presença de anticorpo para o antígeno nuclear Sm;
 - d) falso teste serológico para a sífilis (VDRL) positivo, conhecido pelo menos há 6 meses e confirmado pelo teste de imobilização do *Treponema pallidum* ou teste de absorção do anticorpo fluorescente para o *T. pallidum*;
11. **Anticorpo anti-nuclear (ANA)** - título positivo do anticorpo por imunofluorescência ou teste equivalente em qualquer altura e na ausência de fármacos associados com o Síndrome de “Lúpus induzido por fármacos”.

A presença de quatro destes critérios, seriada ou simultaneamente, permite a classificação como LES. Aqueles doentes em que o médico suspeita de LES, mas não preenchem os quatro critérios mínimos para diagnóstico, são denominados de “Lúpus

provável”, “LES latente”, “futuro LES”, conectivite indiferenciada, entre outras definições. No entanto, o diagnóstico estabelecido pelo clínico experiente nesta área, é aceite, mesmo que não preencha os critérios mínimos atrás referidos.

De facto, como defendido por R. Lawrence e colaboradores (Lawrence R et al 1998) todos os casos de LES, mesmo aqueles que não preenchem os critérios do ACR - que, frise-se novamente, são critérios de classificação e não de diagnóstico, e, eventualmente, pouco sensíveis para os casos de LES menos graves, ou para os doentes de início recente da doença, já que os critérios se basearam em doentes com a doença estabelecida - são importantes para uma análise adequada, em termos de saúde pública.

Os mesmo autores (Lawrence R et al 1998) salientam não existirem estudos sobre o significado clínico, em termos da doença lúpica, de serem ou não preenchidos os critérios do ACR. Mas estudos nos EUA demonstraram ser a prevalência dos “lúpus prováveis” comparável com a dos “lúpus definitivos”, ou seja aqueles com o número mínimo de critérios ACR.

Dois estudos longitudinais destes “lúpus prováveis” revelaram, em 33 a 68%, a presença ulterior dos critérios necessários. Muitos destes doentes serão classificados actualmente como conectivites indiferenciadas, sendo de salientar que num dos melhores coortes conhecidos a evolução para LES aos cinco anos foi de 13 % (Calvo-Alen J et al 1996).

A necessidade de actualização dos critérios do ACR para o LES continua a sentir-se e foi bem traduzida numa recente publicação da revista LUPUS (nº 13 de 2004), inteiramente dedicada ao assunto, onde são salientados alguns pontos:

- a existência actual de quatro dos critérios para os problemas cutâneos, propondo os autores apenas um só critério;
- a necessidade de critérios separados e validados que diferenciem o LES do Lúpus cutâneo, já que o prognóstico e terapêutica são bem diferentes;
- a reintrodução do critério alopecia;
- o Complemento como importante critério, não incluído actualmente (baixo nível C1q, C3 e C4 têm alta especificidade para o diagnóstico de LES; doentes com “LES incompleto” e C3 e C4 baixos têm alto valor predictivo para a evolução para LES);
- a necessidade de redefinir critérios de LES / Síndrome Antifosfolípido primário;
- a necessidade de revisão / redefinição de critérios neurológicos e renais;
- a reintrodução de critério histológico das lesões classificadas como “*minors*”;
- a introdução dos Anticorpos Anti-SSA e SSB;

- a introdução da tendinite e tenossinovite nos critérios (envolvimento frequentemente demonstrado pela ressonância magnética (RMN);
- a incorporação no critério serosite, por proposta do grupo SLICC (*Systemic Lupus Erythematosus international collaboration*) da serosite abdominal:

definição: dor abdominal difusa e/ou ascite ou edema da parede intestinal na ausência de outras causas, diagnosticada por exame físico ou imagem;

- acrescentar no critério pericardite o item história característica;
- manter como critério os anticorpos aCL e LAC positivos, acrescentando um dos critérios clínicos do Síndrome Antifosfolípido (SAF).

É de salientar a existência de uma forma de lúpus limitada à pele – o Lúpus discóide – que em cerca de 5 a 10 % (Wallace D 1993), ao longo dos anos de evolução da doença pode vir a apresentar critérios para classificação de LES, usualmente com padrão de doença benigna.

1.2.2. Epidemiologia

Para compreender a importância clínica, de saúde pública e económica das doenças autoimunes bastaria referir que os EUA gastam 86 biliões de dólares por ano com estas doenças, sendo fundamental conhecer a sua incidência e prevalência na população, para definição de um adequado planeamento sanitário.

Esta informação não se encontra disponível em Portugal, nem em relação às doenças autoimunes na globalidade, nem em relação ao LES especificamente, mas é seguro que, tal como noutros países, o LES deixou de ser uma doença rara para se tornar uma doença cujo diagnóstico intra-hospitalar é relativamente comum.

Nos EUA, num estudo em Rochester, a incidência de LES, entre 1980 e 1992, triplicou em comparação com a incidência entre os anos de 1959 e 1970 (Uramoto KM et al 1999). Num estudo Europeu, registou-se uma progressão na prevalência de LES de 42 /100,000, em 1986, para 68 / 100,000, em 1991, (Stahl-Hallengren C 2000).

As razões para tal prendem-se com uma maior capacidade de diagnóstico - baseada numa melhor definição do quadro clínico da doença e de testes laboratoriais imunológicos com melhores características operacionais - e possivelmente, também, com um aumento real da sua frequência, dependente de factores sem prova científica bem documentada, como a maior exposição aos ultravioletas decorrente da diminuição da camada de ozono, uma menor exposição a agentes infecciosos e consequente menor

estimulação antigénica durante os primeiros anos de vida (Bach JF 2002), e, ainda, com modificações dos regimes dietéticos.

Mesmo nos EUA, país com boa informação epidemiológica, os dados existentes sobre a prevalência e a incidência do LES são conflituosos, baseando-se, fundamentalmente, em informação passiva, por revisão de processos clínicos - o que não deixa de ser um método eficiente - e não em informação activa através de inquéritos populacionais (McCarthy D et al 1995).

Em estudos mais recentes a informação foi melhorada, através da sua obtenção em diversas fontes e do uso de definição standardizada de caso. O método de captura-recaptura apontado por McCarthy como importante para obter resultados epidemiológicos adequados, por calcular taxas corrigidas de incidência das fontes de informação, através da constatação da sobreposição entre as diversas fontes independentes, pode obviar o requerimento da identificação de todos os casos na população.

A nível mundial os estudos de prevalência da doença apresentam grandes variações, conforme se pode observar na tabela 2 (adaptada de Cervera R 1996 e actualizada de acordo com Bossingham D 2003, Piette JC et al 2004 e Naleway AL et al 2005). É de salientar que o estudo de Hocheberg usou, como método de identificação de casos, os registos dos médicos de clínica geral, enquanto Nived (Nived O et al 1985), uma combinação destes com os registos hospitalares. As taxas mais baixas correspondem às que usaram a metodologia de identificação de casos baseada nos médicos de família.

Tabela 2.

Estudos sobre a prevalência do LES

ZONA	n	Período de Estudo	Prevalência Casos / 100.000	Prevalência Mulher / Homem
Nova Iorque (Siegel M 1973)	79	1956-65	14,6	NR
Rochester (Kurland L et al 1969)	NR	1960-68	48,0	NR
Rochester (Michet CJ et al 1985)	73	1950-79	40,0	53,8 / 19
S. Francisco (Fessel WJ 1974)	414	1965-73	51,0	NR
Inglaterra-Gales (Hocheberg 1987)	20	1981-82	12,5	NR
Suécia (Nived O et al 1985)	61	1981-82	36,3	NR
Nottingham (Hopkinson N 1993)	137	1989-90	24,6	NR
Birmingham (Johnson AE 1995)	242	1991	27,7	NR

ZONA	n	Período de Estudo	Prevalência	Prevalência
			Casos / 100.000	Mulher / Homem
EUA, área rural de Wisconsin (Naleway et al 2005)	117	1991-01	78,5	131,5 / 24,8
Espanha Astúrias (Lopez et al 2003)	367	1992- 02	34,1	57,9 / 8,3
França (Piette et al 2004)	NR	2004	40,0	NR
Bossingham D 2003	NR	1996-98	45,3	NR

Fonte: adaptada de Cervera R e Ingelmo M 1996 e actualizada de acordo com Bossingham D 2003, Piette JC et al 2004 e Naleway AL et al 2005

Recentemente, Lawrence R e al 1998, calcularam a prevalência de LES suspeitos e LES definitivos, nos EUA, a partir dos dados de S. Francisco e do censo de 1990, em 40 a 50 por 100.000. Em Birmingham, Inglaterra, Johnson et al 1996, extrapolaram, a partir dos casos de LES não diagnosticados na comunidade e identificados por inquéritos enviados a 3500 mulheres, que a prevalência real desta doença poderia chegar a ser superior, no sexo feminino, a 200 / 100.000.

Nunca é demais salientar que nestes estudos foram, frequentemente, utilizadas metodologias diferentes.

Quanto à incidência nos EUA, em S. Francisco e entre o período de 1965–73, foi de 7,6 casos / 100.000 habitantes/ano (Fessel WJ 1974), enquanto, numa área rural (Kurland et al 1985), foi de 5,7 casos /100.000. Numa avaliação global, nos EUA, Hocheberg MC 1985, calculou a sua incidência, em 1976, em 4,6 casos /100.000 habitantes.

Nos últimos anos, McCarthy e colaboradores (McCarthy D et al 1995) revelaram que a incidência avaliada, em 5 anos, foi de 2.4 por 100.000 na área de Allegheny. Na Europa – tabela 3 - conhecem-se os estudos de Hocheberg (Hocheberg M 1987) que calculou uma incidência em 1981/2 de 1,9 casos /100.000 habitantes na Inglaterra e País de Gales, enquanto mais recentemente, em 1991 - (Johnson AE et al 1995) - foram publicados valores de 3,8 casos /100.000 habitantes para a zona de Birmingham.

Tabela 3.

Estudos sobre a incidência do LES

ZONA	n	Período de Estudo	Incidência Casos por 100.000 / ano	Incidência Mulher/ Homem
Jefferson, EUA (Siegel M, Lee SL 1973)	63	1956-65	1,0	NR
Nova Iorque, EUA (Siegel M et al 1970)	98	1956-65	2,0	NR
Rochester, EUA (Michet CJ et al 1985)	25	1950-79	1,8	NR
S.Francisco, EUA (Fessel WJ 1974)	NR	1965-73	7,6	NR
Baltimore, EUA (Hocheberg MC 1985)	302	1970-77	4,6	NR
Islândia (Gudmundsson 1990)	76	1975-84	3,3	NR
Suécia do sul (Nived O et al 1985)	39	1981-86	4,0	NR
Nottingham, Inglaterra (Hopkinson N 1993)	23	1989-90	3,7	NR
Curacao (Nossent J 1992)	68	1980-80	4,6	NR
Birmingham, Inglaterra (Johnson AE 1995)	33	1991	3,8	NR
Allegheny, EUA (McCarthy D e al 1995)	191	1985-90	2,4	NR
EUA, área rural de Wisconsin (Naleway et al 2005)	117	1991-01	5,1	8,2 / 1,9
Espanha norte (Lopez et al 2003)	367	1992-02	2,2	3,6 / 0,5
França (Piette JC et al 2004)	NR	2004	5,0	NR

Como atrás referido não são conhecidos no País estudos epidemiológicos sobre o LES, excepto um publicado em 2003 (Moriarty et al) baseado em inquéritos aos doentes da Associação Portuguesa de doentes com Lúpus, cuja informação obtida não permite calcular a prevalência e incidência na população e, outro, sobre a prevalência auto declarada na região do Porto, de conclusões limitadas pela metodologia inerente (Costa Lúcia et al 2004).

Igualmente em Espanha são escassos esses estudos (Lopez P et al 2003). Extrapolações a partir de outros estudos, nomeadamente anglo-saxónicos, poderão revelar-se pouco fiáveis, atendendo à diversidade genética e ambiental.

Em geral as maiores incidências descritas são nos EUA e França, enquanto as menores são na Islândia e Japão, com a China a apresentar ultimamente números mais elevados. No entanto, os números conhecidos não são suficientes para afirmar, sem

dúvida, que o LES é menos comum numas áreas do mundo do que noutras (Danchenko et al 2006). Um dos problemas na análise destes valores está relacionado com as diferenças étnicas e raciais em muitos dos locais analisados.

É possível que diferentes tipos de infecções e diferentes níveis de exposição solar possam condicionar a diversidade na incidência do LES e explicar, por exemplo, a maior prevalência encontrada no norte da Austrália e no sul da Europa (Danchenko et al 2006).

1.2.3. História familiar

A incidência familiar desta doença é mais elevada que na população em geral, podendo atingir os 10 a 12 % (Buckman K 1978, Pistiner M 1991). Quando analisada a incidência de LES, em gémeos monozigóticos, têm sido descritos valores até 69 % de concordância; mas um estudo com 107 pares de gémeos mostrou, apenas, um valor de 24 % enquanto nos gémeos dizigóticos a incidência foi próxima dos outros doentes - 2% (Deapen D et al 1992).

Quanto aos factores étnicos eles são importantes como o demonstrou, entre outros trabalhos, Johnson (Johnson AE 1995), que encontrou uma prevalência de 206 casos /100.000 habitantes nas mulheres afro-caribeanas e de 90,6 e 36,2, respectivamente, para as mulheres asiáticas e caucasianas.

O envolvimento genético tem sido bastante discutido e existe forte evidência que aponta o LES como uma doença complexa poligénica (Harley JB 2006), em que se incluem os genes HLA da classe II, do complemento, do receptor FC gama IIA (Duits AT et al 1995) e IIIA (Wu J et al 1997), do interferão tipo I (Kyogoku C 2007), da *protein tyrosine phosphatases (PTPN22)* (Kyogoku C et al 2004), *program cell death (PDCD1)* (Prokunina L et al 2002, Thorburn C et al 2007) e *interferon regulatory factor 5 (IRF5)* (Graham RR et al 2006).

1.2.4. História genésica

No que se refere à gravidez, é de registar uma grande evolução na prática clínica, nestas últimas décadas. De facto, antes a gravidez era claramente desaconselhada nas mulheres lúpicas pela morbilidade e mortalidade maternas, potencialmente associadas. Actualmente não existe essa contra-indicação genérica, procurando-se que a doente esteja num período de remissão clínica estável para gravidar.

Problema importante é o do insucesso da gravidez, sendo de salientar que fracção apreciável dos abortamentos deverá ser atribuída à responsabilidade do SAF, descrito, pela primeira vez, apenas em 1982, por Graham Hughes (1983).

1.2.5. O diagnóstico: a que médicos recorrem, a que serviços, a que hospitais

A apresentação e quadro clínico são proteiformes, traduzindo-se numa assistência clínica muito variável, dependendo da severidade da doença – os doentes mais graves recorrem directamente ao hospital, os menos graves recorrem aos centros de saúde e clínica privada -, da capacidade económica – SNS *versus* clínica privada – e das manifestações clínicas predominantes – dermatologia, reumatologia, ortopedia, nefrologia, medicina interna, etc.

O diagnóstico do LES depende do padrão da doença lúpica que o doente desenvolve: apresentação clínica aguda ou crónica, pequena ou grande gravidade e tipo de órgãos envolvidos. Um LES grave e de apresentação aguda constitui uma situação clínica muito complexa, que exige quase sempre recursos próprios de medicina intensiva e cujo diagnóstico pode oferecer muitas dificuldades, obrigando pela febre, pelo envolvimento multiorgânico, à exclusão e tratamento empírico de etiologia infecciosa. O LES grave mas com apresentação do envolvimento orgânico ao longo do tempo, meses ou mesmo anos, - aquilo que se pode apelidar, para melhor compreensão dos doentes, leigos e até alunos de medicina, de apresentação tipo *puzzle* -, constitui, usualmente, uma situação de mais fácil diagnóstico para o médico com experiência nesta área da medicina.

O LES não grave é, fundamentalmente, cutâneo – articular, de apresentação não aguda e o problema de diagnóstico, muitas vezes, é sobre se o lúpus é sistémico ou discóide acompanhado de algumas artralguas não inflamatórias.

Entre os dois subgrupos - os de grande e os de pequena gravidade - ficam a maioria dos LES, com envolvimento orgânico ao longo do tempo e maior ou menor gravidade.

Portanto, a história natural do LES é variável em termos de apresentação e de gravidade, levando a diferentes graus de dificuldade no seu diagnóstico. Pode ser muito fácil na apresentação clássica: jovem mulher com história de fotossensibilidade e eritema malar que poupa o sulco naso-geniano e que vem ao médico com uma poliartrite, mostrando as análises pedidas um ANA positivo. Por outro lado, é claramente mais difícil na apresentação hiper aguda, que mais faz, como atrás se referiu, pensar em quadros agudos infecciosos. Pode ser, ainda, problemático naqueles doentes que têm uma, duas ou três manifestações de LES mas não apresentam os quatro critérios mínimos do ACR para classificação como LES.

A acessibilidade destes doentes às especialidades médicas, com subsequente oportunidade para o diagnóstico, varia de acordo com as manifestações clínicas:

- Pele → dermatologia, com posterior envio para medicina interna (MI), reumatologia ou nefrologia, conforme evolução do quadro clínico;
- Articulações → reumatologia (pontualmente a ortopedia);
- Rim → nefrologia;
- SNC / psicose → neurologia, ou mesmo psiquiatria, com posterior envio para a MI;
- Adenomegalias / citopenias → hematologia, com a passagem para a MI, ou MI directamente;
- Síndrome Febril → infecciologia ou MI;
- Pleurite / Pericardite → pneumologia / cardiologia e em seguida MI, ou MI directamente;
- a MI recebe, directamente, doentes com qualquer destas manifestações iniciais.

Esta variabilidade de especialistas que acompanham os doentes com LES pode ser responsável por algumas das diferenças observadas entre as diversas séries publicadas.

No diagnóstico de LES é essencial a exclusão, tanto quanto possível, das situações que podem ser confundidas com LES (ACR 1999):

- as doenças indiferenciadas do tecido conectivo (UTCD, EUTCD);
- o Síndrome de Sjögren;
- o SAF;
- a Fibromialgia com ANA positivo;
- a Púrpura Trombocitopénica Idiopática;
- o Lúpus induzido por fármacos;
- a Artrite reumatóide recente / precoce, que em cerca de 15 a 20 % pode ocorrer com ANA positivo;
- as Vasculites.

É ainda de referir a problemática associada ao baixo valor predictivo do ANA para o diagnóstico de LES, apesar da alta sensibilidade. O seu valor clínico pode ser sobrevalorizado como reportado (Narain S et al 2004): 39 de 476 doentes enviados à consulta por suspeita de LES estavam sob corticoterapia em alta dose, por terem ANA positivo, mas sem nenhuma doença autoimune.

1.2.6. A história natural: heterogeneidade, subgrupos

É essencial, ao raciocinarmos sobre a história natural do LES, ter presente o muito importante trabalho publicado por Arbuckle M et al no *New England Journal of Medicine* (Arbuckle MR 2003). Nesta publicação os autores comunicam os resultados dos estudos

efectuados em 129 amostras séricas de doentes com LES que tinham sido sujeitos a colheitas bienais, no âmbito do protocolo de avaliação dos mancebos e militares norte-americanos. Identificados os doentes com LES, os autores foram avaliar as amostras colhidas nos anos anteriores prévios ao diagnóstico e demonstraram a presença de autoanticorpos com especificidades bem definidas, como anti-60KD Ro, anti nRNPA e anti-DNA. Mais importante, demonstraram que, a partir da ocorrência de um autoanticorpo contra um antígeno específico, se foram acumulando outros autoanticorpos com outras especificidades até à abertura clínica da doença lúpica.

Noutra publicação, o mesmo grupo (McClain MT et al 2004), demonstrou a presença de anticorpos anticardiolipina, em média, 3 anos antes do diagnóstico de LES. Estes anticorpos associaram-se a doença mais grave, com mais frequente envolvimento renal e neurológico. Nos doentes que tiveram eventos trombóticos, esses anticorpos estavam presentes em média 3,1 anos antes.

Após o diagnóstico de LES tem sido fundamental para o conhecimento da sua história natural alguns coortes como o do *John Hopkins Hospital*, (de Michelle Petri), de Toronto, (de Murray Urowitz), entre outros, assim como o estudo europeu de seguimento de 1000 doentes com LES (coordenador – Ricard Cervera et al 1993), 50 de cada um dos 20 centros europeus participantes, em que, infelizmente, nenhum centro português está envolvido. Neste estudo, com toda a clareza, é revelado o tipo de órgãos envolvidos na apresentação e durante a evolução da doença: 64 %, 40 % e 18 % para o aparelho articular, a pele e o rim, respectivamente, que, aos 5 anos de evolução da doença são já 82 %, 52 %, e 40 % (Cervera R et al 1999). É importante salientar a heterogeneidade genética destes 1000 doentes.

Apesar de não termos incluído doentes neste coorte somos membro da estrutura responsável desse grupo europeu (Cervera R *on behalf of the members of "European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus"* 2002 e 2006), com participação activa em vários estudos, nomeadamente protocolos terapêuticos (Houssiau FA, Vasconcelos C et al 2002 e 2004).

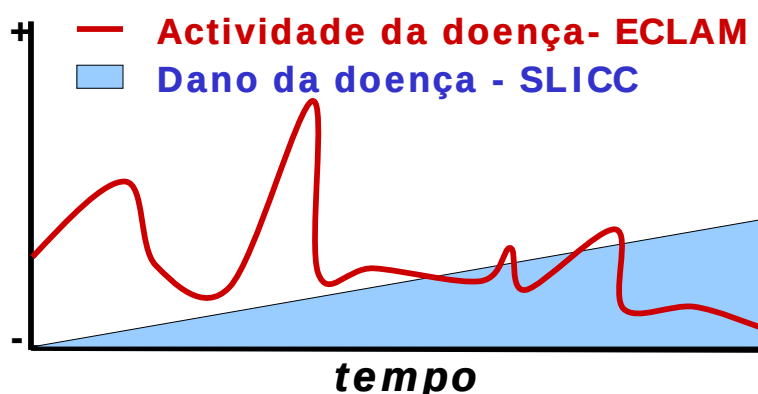
Muitas vezes é referido o espectro da doença lúpica para traduzir a existência de doentes com lúpus latente, com lúpus clássico e com lúpus em estágio avançado. Este conceito é muito interessante e tem tradução clínica prática: nos primeiros existe algum grau, maior ou menor, de inflamação; no último não há inflamação, somente dano cicatricial. Os dois primeiros merecem intervenção terapêutica, anti-inflamatória e imunossupressora, mais ou menos intensa de acordo com o quadro clínico; o último só obterá prejuízo com esta medicação. Ainda no espectro da doença lúpica, é de salientar a existência de doentes com LES induzido por fármacos, como a hidralazina, a

isoniazida, os anti-TNF, entre outros, que, afinal, são os únicos LES curáveis, com a interrupção da medicação causal.

No doente com LES, a cada momento, a sua doença é o resultado da combinação da actividade inflamatória presente, naquele momento, com o dano “cicatricial” acumulado, figura 1. Aquela é mais importante nos primeiros anos; este nas etapas mais tardias. Ambos, porém, podem ser causadores de importante morbidade.

Figura 1.

LES – a doença no doente: combinação da actividade presente com o dano “cicatricial” acumulado



O envolvimento do rim, do sistema nervoso central, do pulmão são marcadores de severidade do LES.

Cerca de metade dos doentes com LES terão envolvimento renal (Wallace D 2007) e uma percentagem destes terão de recorrer à diálise. Estes doentes constituem um distinto subgrupo de LES e devem ser foco de análise específica. Problema resulta quando são feitas as avaliações das diversas séries de doentes: alguns doentes podem não ter tido, ainda, atingimento renal e vir a tê-lo no futuro ou esse atingimento orgânico pode ter sido evitado ou adiado por alguma intervenção terapêutica imunossupressora, eventualmente até, ditada por outras razões.

Este tipo de problema dificulta a retirada de conclusões exactas numa perspectiva de epidemiologia clínica.

Questão ainda não resolvida é se a doença lúpica entra em remissão completa e prolongada após atingir a insuficiência renal crónica (IRC). Numa visão global da informação científica publicada sobre o assunto, pode-se presumir que grande parte dos doentes entra de facto em remissão após a entrada em IRC, mas nem todos e, naqueles que entram, nem sempre a remissão é completa.

Quanto ao envolvimento cerebral é difícil definir com exactidão a sua exacta incidência e prevalência no LES, nomeadamente, pela variação da nomenclatura do

envolvimento neuropsiquiátrico e metodologia utilizada - retrospectiva *versus* prospectiva. Recentemente o ACR publicou definições para este envolvimento no LES (*The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes* 1999), mas, é de destacar que, num estudo ulterior (Hanly JG et al. 2004) cerca de metade destas manifestações podem ser atribuídas a outras causas que não o LES.

No coorte europeu atrás referido (Cervera R et al 1999), as manifestações neuropsiquiátricas são menos frequentes, 16 % aos 5 anos, mas muitas vezes de grande gravidade.

As cefaleias estão entre os sintomas mais comuns, assim como o síndrome depressivo. Outros quadros, mais graves, são a psicose, as alterações cognitivas, as convulsões, o acidente vascular cerebral, relacionado com o SAF ou com vasculite, a coreia, a mielite transversa, a neuropatia óptica, a mononeuropatia, entre outras.

O pulmão é atingido em menos de 5 % dos doentes durante os primeiros 5 anos da doença (Cervera R et al 1999) mas, usualmente, num quadro catastrófico com muito mau prognóstico. Não se contabiliza aqui o envolvimento relativamente comum da pleura, incluído nas serosites, com a pericardite e, a mais rara, ascite.

1.2.7. LES e Síndrome Antifosfolípido (SAF)

O Síndrome Antifosfolípido (SAF) apenas conhecido em 1983 (Hughes GRV 1983), de uma pequena percentagem de doentes lúpicos com eventos trombóticos aos diversos níveis – placenta e subsequentes abortos, trombozes venosas profundas, acidentes isquémicos cerebrais, entre outros – tem vindo a transformar-se numa doença com uma incidência, pelo menos, similar à do LES. Será importante acompanharmos o coorte de 1000 doentes europeus com SAF, 50 por cada um dos 20 centros, em que, felizmente, a UIC – HGSA participa (Cervera R et al 2002).

1.2.8. Prognóstico e mortalidade

Em 1954, a sobrevivência nos doentes com LES era de 50 % após 4 anos (Merrel M e Shulman L 1955) enquanto, actualmente, pode chegar aos 97 % aos 5 anos e 90 % aos 10 (Alamanos Y et al 2003), 92 % aos 10 anos na maior série europeia (Cervera R et al 2003) e de quase 70 % aos 20 anos (Abu-Shakra et al 1995) ou, em publicação mais recente, 78 % aos 20 anos (Kasitanon N et al 2006).

Apesar de todos os progressos, a taxa de mortalidade nos doentes com LES ainda é cerca de três vezes superior à da população geral (Manger K et al 2002).

Os factores de prognóstico identificados nos vários trabalhos têm apresentado grandes variações. Nalguns estudos, o prognóstico parece estar relacionado com a idade - com resultados opostos, com o tipo de órgãos atingidos - maior gravidade associado ao pulmão, SNC e rim - e o status socio-económico (Sutcliffe N et al 1999). Este último factor poderá apenas traduzir a falta de acesso aos cuidados de saúde, para os desfavorecidos economicamente.

O grupo italiano de Padova (Dória A et al 2006) verificou, num coorte consecutivo de 207 doentes, uma sobrevivência de 96 %, 93 e 76 %, respectivamente aos 5, 10 e 15 anos após o diagnóstico, encontrando como factores de risco, por análise multivariada, o sexo masculino, presença de lúpus anticoagulante e subgrupo grave do LES. Os autores constataram que as curvas de sobrevivência dos subgrupos de LES com doença moderada e com doença grave eram similares até aos 10 anos, só divergindo a partir daí.

No coorte de 1378 LES do Hospital John Hopkins (Kasitanon N et al 2006) ocorreram 118 mortes, 8,6%, com uma sobrevivência de 95, 91, 85 e 78 %, respectivamente aos 5, 10, 15 e 20 anos. Numa análise multivariada, a idade ao diagnóstico maior ou igual a 50 anos e o sexo masculino estavam associados a menor sobrevivência. Assim como a presença de anemia hemolítica e o baixo estrato económico, igualmente, aumentavam o risco de morte. No que se refere aos marcadores serológicos só a hipocomplementémia se associou a menor sobrevivência.

Murray Urowitz e colaboradores demonstraram, pela primeira vez, no seu coorte de doentes seguidos em Toronto, um padrão bimodal de mortalidade entre estes doentes (Urowitz MB et al 1976). As mortes relacionadas especificamente com o LES, por exemplo com a nefrite lúpica, tendem a ocorrer, principalmente, nos primeiros cinco anos; enquanto as doenças cardiovasculares e neoplasias são mais frequentes causas de mortalidade no período tardio da doença. Actualmente, as complicações infecciosas decorrentes, quer da doença quer da imunossupressão iatrogénica, são as causas mais comuns de morte nestes doentes.

No estudo *Framingham Offspring study* (Manzi S et al 1997), verificou-se que as mulheres com LES, entre os 35 e os 44 anos, têm um risco de enfarte de miocárdio, em relação a mulheres saudáveis, superior a 50 vezes.

2. OBJECTIVOS DO ESTUDO

São objectivos deste trabalho a contribuição para o aprofundamento dos conhecimentos sobre o LES em Portugal, nomeadamente sobre:

- 1 – a prevalência e incidência do LES no norte do país,
- 2 – o coorte de doentes com LES do HGSA,
- 3 – as características clínicas cumulativas e a história natural da doença lúpica numa série homogénea de doentes portugueses, de um só centro, em comparação com as séries internacionais conhecidas,
- 4 – os diferentes padrões clínicos do LES passíveis de constituir linhas de orientação para a investigação imunológica fundamental.

O plano global da investigação consistiu no seguinte:

- 1 - Recolha de informação sobre o número de doentes, de internamentos, de biopsias renais e de óbitos de todas as fontes possíveis: Direcção Geral de Saúde, Administração Regional de Saúde do Norte, Hospitais e Centros de Saúde da região norte, Associação de doentes com Lúpus, Núcleo de estudos de doenças autoimunes da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, publicações e comunicações a congressos publicadas em resumos e, ainda, em sessões públicas de divulgação da doença.
- 2 - Recolha de informação sobre todos os doentes com o diagnóstico de LES que recorreram ao HGSA, internamento ou ambulatório.
- 3 - Estimativa da prevalência e incidência da doença, no global e da nefrite lúpica, no norte de Portugal.
- 4 - Caracterização epidemiológica dos doentes do coorte do HGSA, análise da história natural da doença – num subgrupo de doentes –, dos factores de prognóstico, dos padrões clínicos, da história genésica e familiar e, ainda, sobre a relação com os estudos imunogenéticos efectuados.
- 5 – Discussão dos resultados.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Definição de caso. Informação clínica obtida.

Tendo em conta as limitações acima descritas, este estudo procedeu à organização de toda a informação nas diversas fontes disponíveis.

A grande maioria dos doentes com LES é acompanhada nos hospitais por especialistas de medicina interna, de reumatologia ou de nefrologia. Muitos deles, desejavelmente, manter-se-ão ligados aos seus médicos de família; mas, salvo se forem doentes com LES diagnosticados há longos anos e pertencendo a subgrupo benigno, os doentes, usualmente, mantêm o seguimento nos hospitais com, pelo menos, uma ou duas consultas anuais.

Existem doentes, pertencentes a subgrupos de menor gravidade, que poderão ser acompanhados, exclusivamente, na clínica privada. Nestes se incluem, fundamentalmente, doentes com queixas cutâneas e articulares, já que os doentes com atingimento mais grave (envolvendo rim e ou cérebro, mas não só) acabam por ter alguma ligação, mesmo que pontual e nos períodos de agudização aos hospitais.

Definição da área do norte de Portugal

O norte de Portugal é constituído pelos distritos do Porto, de Braga, Viana do Castelo, Vila Real e Bragança.

A região de saúde do norte do país envolve aqueles distritos e as zonas norte do distrito de Aveiro – Feira, Arouca, S. João da Madeira, Vale de Cambra e Oliveira de Azeméis – e do distrito de Viseu – Cinfães, Resende e Lamego.

3.2. Fontes de informação disponíveis

Foram usadas informações de fontes oficiais, da Associação Portuguesa de Doentes com Lúpus, do Núcleo de Doenças Autoimunes da Sociedade Portuguesa de medicina interna (NEDAI), informações de outros Centros Hospitalares, de publicações e comunicações a reuniões científicas, de casos identificados em sessões públicas de divulgação da doença e, ainda, Informação de Laboratórios clínicos.

3.2.1. Oficiais

Foram obtidas informações junto da Direcção Geral de Saúde (DGS), Instituto Nacional de Estatística (INE) e ARS norte, sobre o número de internamentos nos hospitais e número de óbitos por LES em Portugal e, especificamente, no norte do país.

3.2.2. Associação Portuguesa de Doentes

Esta associação de doentes com lúpus é a única associação de doentes com esta doença e tem desempenhado grande papel na melhoria de condições para os mesmos. A direcção nacional da Associação, assim como a delegação do norte, no Porto, deram todo o seu apoio a este projecto, fornecendo toda a informação solicitada.

3.2.3. Núcleo de Doenças Autoimunes da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (NEDAI)

Neste núcleo NEDAI estão organizados todos os internistas que se dedicam às doenças autoimunes, tendo a sua direcção igualmente disponibilizado toda a informação requisitada.

3.2.4. Centros de saúde e hospitais

Foi enviado a todos os centros de saúde da área do HGSA um pedido de informação sobre a existência de doentes com LES aí acompanhados. Foram contactados todos os serviços de medicina interna, reumatologia e nefrologia dos hospitais centrais e distritais do norte do país para comunicação de informação sobre casos de LES. A informação mínima requerida foi a das iniciais do primeiro e último nome, data de nascimento, data de diagnóstico e data de falecimento, para rastreio de casos de sobre notificação. Para os centros que o desejassem, a informação solicitada era a de registo de caso, conforme abaixo descrito.

3.2.5. Publicações e comunicações

Foram pesquisadas e revistas todas as publicações portuguesas sobre LES, utilizando o *Índice Médico de Portugal*, assim como o *Pubmed*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.

Foram revistos os livros de resumos de reuniões científicas de medicina interna, reumatologia e nefrologia portuguesas para pesquisa de comunicações sobre LES.

3.2.6. Sessões públicas de divulgação da doença

Em reuniões organizadas com a Associação de Doentes com Lúpus em algumas localidades do norte de Portugal – Braga, Chaves, Bragança, Vila Real e Aveiro -, foi solicitado aos doentes com LES o preenchimento voluntário de uma folha sobre as datas de diagnóstico da doença, local do mesmo e características da doença.

Para todos os casos comunicados foi feita a sua informatização numa base de dados em programa informático *Excel*, similar à utilizada para o registo do HGSA.

3.2.7. Laboratórios clínicos

As biopsias renais a doentes com LES no norte de Portugal

Sabendo-se que a nefrite lúpica ocorre em cerca de metade dos doentes e que, em grande parte, é feita a biopsia renal, esta constitui um importante marcador do número de doentes com LES. Tentou obter-se o número de biopsias com esta indicação efectuadas no norte do país.

3.3. O LES no Hospital Geral de Santo António

O HGSA é um hospital terciário e universitário, responsável por uma licenciatura em Medicina em conjunto com o Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), com 700 camas e com uma área de influência que envolve todo o distrito de Bragança e Vila Real e parte dos concelhos do distrito do Porto: Amarante, Baião e Marco de Canavezes. Apoia, ainda, os concelhos do norte do distrito de Aveiro – Feira, S. João da Madeira, Arouca e Vale de Cambra - e de Viseu – Cinfães e Resende. Na cidade do Porto pertencem à sua área de influência as freguesias de Aldoar, Cedofeita, Foz do Douro, Lordelo do Ouro, Massarelos, Miragaia, Nevogilde, Santo Ildefonso, São Nicolau, Sé e Vitória.

3.3.1. A Unidade de Imunologia Clínica

O HGSA tem historial na área das doenças autoimunes. É de inteira justiça referir que o primeiro serviço de Imunologia do país foi o criado neste hospital pela mão do Doutor Eugénio Corte Real. Este serviço, de índole laboratorial, ao dedicar-se especificamente às doenças em que o sistema imune está envolvido, constituiu uma importante fonte de desenvolvimento do conhecimento nesta área. Este trabalho foi continuado sob a direcção do Prof. Doutor Castro e Melo e mantém-se com a actual directora Dra. Eugénia Miranda.

Em 1984 foi constituído o Núcleo de Imunologia Clínica (NIC) pelos internistas Dr. Celso Fontes e Dr. Amaral Bernardo e pelo Doutor Castro e Melo, iniciativa em que o candidato participou activamente, desde a sua concepção à vivência prática. O NIC

reunia uma vez por mês, reunião aberta a todos os que desejassem participar, e aí foram apresentados muitos dos casos clínicos mais problemáticos de DAI, assim como revisões de temas teóricos. O NIC, enquanto existiu, foi uma fonte essencial de aprendizagem na área das DAI para muitos internistas, agora espalhados por diversos hospitais.

O facto de o HGSA não ter serviço de reumatologia tem sido um factor importante no desenvolvimento desta área na medicina interna.

Em 1990 o candidato foi admitido, por concurso público, no HGSA, no departamento de medicina para uma vaga do quadro de medicina interna com o perfil de imunologia clínica, tendo pugnado pelo desenvolvimento desta área que envolve as doenças autoimunes e as imunodeficiências. Mais tarde, em 1997, dois outros elementos foram admitidos no quadro do HGSA com o mesmo perfil.

Em 1995 foram retomadas as reuniões de imunologia clínica aprofundando-se o espírito transversal de apoio às DAI no HGSA, tão essencial ao bom sucesso no acompanhamento destes doentes.

Finalmente, em 2004, foi formalmente criada, no seio do departamento de medicina, serviço de medicina-2, a Unidade de Imunologia Clínica (UIC), dedicada à área de Imunologia Clínica - as imunodeficiências e as doenças autoimunes.

Trata-se de uma unidade funcional envolvendo elementos de dois serviços de medicina, mas, fundamentalmente, da medicina-2. Na sua actuação prática sobressai a consulta de grupo de imunologia clínica (CIC) semanal onde estão envolvidos médicos das diversas especialidades passíveis de contribuir para o acompanhamento e tratamento das doenças autoimunes e imunodeficiências, sendo de salientar a regular e mui útil participação do nefrologista, da neurologista e do radiologista.

Os objectivos da UIC são proporcionar os melhores cuidados aos doentes da área da IC, criar o registo das doenças autoimunes do HGSA, criar o registo das imunodeficiências do HGSA, definir guias de orientação clínica, para o diagnóstico e terapêutica na área da IC, criar uma consulta de grupo multidisciplinar, com a participação de serviços de vários departamentos do HGSA e aberta ao exterior (a outros hospitais, clínica privada, etc.), participar no ensino médico no âmbito da licenciatura em Medicina ICBAS / HGSA, em especial na disciplina da Clínica Médica, incentivar a investigação clínica e a articulação aos centros de investigação básica nesta área e, ainda, assumir-se como centro de particular excelência e referência a nível nacional na área da IC.

A UIC tem como membros a tempo completo, para além do candidato, o Dr. Paulo Barbosa e Dra. Isabel Almeida e membros a tempo parcial, acumulando com outras funções, na área das Doenças Autoimunes a Dra. Fátima Farinha, Dr. João Correia,

Dra. Teresa Mendonça e o Dr. António Marinho, enquanto na área das imunodeficiências trabalham, também a tempo parcial, a Dra. Fernanda Almeida e a Dra. Margarida França.

Semanalmente são efectuadas 37,5 horas de consultas dedicadas às DAI. Em 2005 registaram-se 569 primeiras consultas e 5262 segundas consultas. Estima-se um número de 2500 doentes com DAI acompanhados regularmente nestas consultas.

A consulta de imunologia clínica (CIC) é uma consulta de grupo, com reuniões semanais, todas as sextas-feiras das 12 às 14 horas, constituída pelos médicos que pertencem à UIC e por médicos das diversas especialidades pertinentes, nomeados de acordo com os respectivos directores de serviço, e que constituem os consultores da CIC. As seguintes especialidades / disciplinas estão envolvidas para além da medicina interna: imunologia, nefrologia, neurologia, pediatria e radiologia. Como membros consultivos, dependendo dos casos clínicos a discutir, participam a dermatologia, doenças respiratórias, endocrinologia, fisioterapia, gastroenterologia, hematologia, oftalmologia, ortopedia e psiquiatria.

A CIC tem tido um grande interesse prático, com a participação de médicos nos diversos graus de formação e da carreira médica do HGSA e de outros hospitais do norte e centro do país. Foi criado um site uic@hgsa.com onde, progressivamente, irão ser registados os casos clínicos apresentados e discutidos na CIC.

Igualmente foi criado o Registo das Doenças Autoimunes do HGSA, com base num registo iniciado em 1990, que possibilitará um completo conhecimento da situação no hospital, facilitando uma previsão correcta de recursos e consumos, e contribuirá para a standardização de cuidados clínicos.

A UIC organiza anualmente, desde 1995, o CURSO DE IMUNOLOGIA CLINICA DO HGSA, usualmente monotemático, com especial ênfase na articulação da imunologia básica com a clínica e na vertente prática do acompanhamento destes doentes, no desenvolvimento de orientações clínicas, que constituem o Manual de Acompanhamento clínico dos doentes com DAI do HGSA.

Para além do trabalho descrito a UIC participa, activamente, em grupos europeus, como o EUVAS, grupo europeu das vasculites, o EUSTAR, grupo europeu dedicado às Esclerodermias, no *European Forum On Antiphospholipid Antibodies*, grupo dedicado ao Síndrome Antifosfolípido, o *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus* e EURO-LUPUS, dedicado ao LES.

A nível nacional salienta-se a participação activa com o serviço de imunogenética do ICBAS, dirigido pela Prof. Doutora Berta Martins da Silva, com o Instituto Gulbenkian de Ciências de Oeiras (Prof. Doutor António Coutinho, Doutora J. Dermengeot, Doutor Constantin Fesel), com a Faculdade de Medicina de Lisboa (Prof. Doutor Carlos Ferreira) e com a Associação de doentes com LES (Dra. Rita Andreia e al) (Cortez-Dias N et al

2007, Ferreira R, Barreto M, Santos E et al 2005; Barreto M, Santos E, Ferreira R et al 2004).

É de salientar ter sido o candidato nomeado como consultor da Associação de Doentes com Lúpus o que, indubitavelmente, fez afluir maior número de casos de LES para o HGSA.

3.4. Metodologia para a identificação de casos

Foram utilizadas as seguintes fontes para a identificação de casos de LES no HGSA:

- o registo de doenças autoimunes da UIC;
- o registo de LES do serviço de nefrologia;
- o registo de doenças do serviço de imunologia;
- a listagem de internamentos, em todo o hospital, com o diagnóstico de LES, de acordo com o índice internacional de classificação de doenças, ICD-9, código 710.0;
- a listagem de biopsias com o diagnóstico de LES do serviço de anatomia patológica;
- os casos comunicados pessoalmente;
- os casos discutidos nas reuniões da CIC e reuniões do departamento de medicina do HGSA.

Os processos clínicos dos casos identificados foram revistos, excepto se já o haviam sido no âmbito de outras revisões, como foi o caso de uma larga percentagem dos doentes seguidos pelos colegas de nefrologia, de forma a obter a informação clínica desejada. A natureza retrospectiva desta avaliação e os deficits de registo no processo clínico, nalguns casos, aliás, já com informação indisponível, foram responsáveis pela não obtenção da totalidade da informação pesquisada. Tal facto será listado sempre que adequado, no texto ou tabelas correspondentes.

Todos os casos foram aceites como LES, mesmo sem os quatro critérios do ACR, desde que o médico assistente claramente o tivesse expresso no processo clínico. Aqueles doentes, em número muito escasso, em que o diagnóstico num primeiro tempo foi de LES, e dessa forma captado para a identificação de casos, e na evolução subsequente o mesmo médico alterou esse diagnóstico, não foram incluídos como casos.

Os casos identificados como LES nas fontes acima referidas, mas que a revisão do processo clínico mostrou não o serem, por se tratar de outra doença autoimune, ou simplesmente engano no número do processo, não foram incluídos.

Todos os casos que a revisão do processo clínico mostrou ser lúpus discóide e não LES, não foram, igualmente, incluídos. Exceptuam-se aqueles doentes com lúpus discóide que, ao longo dos anos de doença, foram apresentando critérios para LES, passando a ser casos incluídos nesta revisão.

Todos os doentes com diagnóstico de LES acompanhados noutros hospitais e que passaram, episodicamente, pelo HGSA por exemplo para alguma intervenção cirúrgica, ou para acompanhamento de gravidez, ou episódio agudo que, por vezes, motivou a morte, são considerados casos, mas não foram incluídos na avaliação epidemiológica.

3.5. Bases de dados e análise estatística

Foi utilizada uma folha de registo de caso para a recolha sistemática de informação dos processos clínicos, que incluía:

- características demográficas (idade, sexo, naturalidade, residência, profissão),
- estado vital a Maio de 2006;
- data dos primeiros sintomas, data diagnóstico, local de diagnóstico, médico responsável pelo acompanhamento;
- critérios do ACR para LES, de acordo com o apresentado na definição de caso,
- comorbilidades importantes;
- história genésica;
- história familiar de doenças autoimunes.

Para estes registos foi criada uma base de dados, em folha *Excel*, sem o nome dos doentes, para análise dos vários parâmetros, nomeadamente das manifestações clínicas cumulativas, o que permitiu a percepção dos diversos padrões da doença lúpica em doentes portugueses.

Num grupo de casos diagnosticados no HGSA, seleccionados aleatoriamente (n=144), foi utilizada a base de dados cedida por Michelle Petri da *John Hopkins University*. Esta base de dados, muito exaustiva, permitiu, nos doentes envolvidos, avaliar, de forma mais aprofundada, a história natural da doença ao longo dos anos e, naqueles em que foi possível esse registo (n=85), avaliar a evolução dos índices de actividade da doença e os índices de avaliação do dano acumulado ao longo dos anos. A informação recolhida incluiu, para além das atrás referidas:

- todas as manifestações clínicas para além das expressas nos critérios do ACR;
- datas de aparecimento das diversas manifestações clínico-laboratoriais, associadas ao LES;
- pontuação dos índices de actividade da doença (SLEDAI) e de dano estrutural (SLICC).

Todas as bases de dados informatizadas foram avaliadas em conjunto, através das iniciais do primeiro e último nome, assim como da data de nascimento, para o rastreio de casos sobre notificados.

O período de seguimento foi calculado entre a data dos primeiros sintomas e a data de diagnóstico e entre este e a data de falecimento ou de perda de contacto ou, nos casos em que estes eventos não ocorreram, até 31 de Maio de 2006.

Para a análise estatística foi utilizado o programa *SPSS 15.0* da *SPSS Inc.* Foi efectuada análise descritiva de todas as variáveis. Para a comparação de variáveis quantitativas usaram-se os testes de *t-student* e ANOVA. Para a comparação entre proporções utilizou-se o teste do *chi-quadrado*. Os factores de prognóstico dos doentes com LES e a importância das associações foram avaliadas utilizando a regressão logística, análises uni e multivariadas, permitindo o cálculo do *Odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95 %. O risco de evolução adversa foi calculado através das curvas de Kaplan-Meier.

3.6. Prevalência e incidência do LES no norte de Portugal

Para o cálculo de prevalência e incidência é indispensável a definição da população em estudo. Foram usadas as seguintes:

- 1 – população da região norte do País;
- 2 – número de internamentos por LES na região norte;
- 3 – número de biopsias renais em doentes com LES na região norte.

Os casos prevalentes foram os existentes nas várias fontes disponíveis à data de 31 de Maio de 2006, compiladas em base própria e sob a atenção de se evitar a duplicação de casos.

4. RESULTADOS

4.1. O LES no Norte de Portugal

4.1.1. Informação de fontes oficiais

4.1.1.1. Internamentos

Somente foi possível dispor do número de internamentos por LES no país nos anos de 2003 e 2004, tabela 4. Estes dados mostram a predominância de casos do sexo feminino, cerca de 10:1 e com um pico etário entre os 20 e 39 anos.

Comparando estes dados com os referentes ao HGSA, verifica-se que os internamentos por LES neste hospital correspondem a 11,7 e 16,5 %, do total de internamentos no país em 2003 e 2004, respectivamente.

Tabela 4.

Internamentos por LES (código 710.0 da CID9) em Portugal

Total de doentes		Sexo Masculino : Feminino		Grupo etário
2003	2004	2003	2004	
2	11	0 : 2	1 : 10	0 – 9
82	72	5 : 77	3 : 69	10 -19
154	132	16 : 138	14 : 118	20 -29
116	106	5 : 111	12 : 94	30 -39
87	88	6 : 81	8 : 80	40 – 49
67	60	10 : 57	3 : 57	50 – 59
42	37	8 : 34	7 : 30	60 – 69
24	19	4 : 20	2 : 17	70 – 79
5	3	0 : 5	0 : 3	> 80
579	528	54 : 525	50 : 478	

Fonte: Base de dados IGIF

A análise dos 1172 Internamentos por LES (código 710.0 da CID9) na região norte no período entre 01-01-2000 e 31-12-2006 revelou corresponderem principalmente a doentes do sexo feminino, 92,5 %, com uma relação média mulher: homem de 12,3:1

(variação entre 9,6 e 21,5:1) e idade média de 33,1 anos (dp – 15,03; mediana – 31, moda – 15, mn – 2 e mx – 83).

Estes doentes originaram uma demora média de internamento de 10,3 dias (dp – 15,2; mediana – 6, moda – 1, mn – 0 e mx – 187).

Nos sete anos de internamentos ocorreram 20 óbitos, com uma taxa média de 1,7 óbitos por 100 internamentos, com uma variação entre 0 e 3,6, conforme a tabela 5.

Tabela 5.

Taxa de óbitos por LES por 100 internamentos e por ano na região norte entre 2000 e 2006

Óbitos	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
por 100 internamentos / ano	3,6	1,7	0	2,7	0	0,7	1,9

Quando se analisa a distribuição dos doentes internados por distritos de residência, tendo em atenção que se trata de internamentos e que uma parte de doentes pode ter tido mais que um internamento, como abaixo se analisará, constata-se ser o distrito do Porto o predominante com 49 % do total de internamentos, seguido do de Braga, com 24 % e do de Viana com 9,9 %, tabela 6.

Analisando os internamentos por áreas de residência e por hospitais, constata-se que os doentes do distrito de Aveiro, da sua zona norte, que inclui Oliveira de Azeméis, S.João da Madeira e Feira, são internados em primeiro lugar para o HGSA, os de Braga para o hospital de Guimarães, de Bragança para o hospital da mesma cidade, do Porto para o HSJ, de Viana para o hospital de Ponte de Lima, de Vila Real para o hospital de Chaves e de Viseu, área norte, para o HGSA.

No total o HSJ é responsável por 39,3 % dos internamentos, o HGSA por 18,5 e o hospital de Guimarães por 9,8 %.

Tabela 6.

Internamentos por LES na região norte, entre 01-01-2000 e 31-12-2006, de acordo com a área de residência do doente e o hospital de internamento

Área de residência dos doentes											
		?	Aveiro	Braga	Bragança	Coimbra	Porto	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	Total
Hospital de internamento	Amarante	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	HGSA	1	40	7	9	0	136	5	12	7	217
	Barcelos	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
	Bragança	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20
	Braga	0	0	57	0	0	0	0	0	0	57
	Chaves	0	0	0	0	0	0	0	22	0	22
	Fafe	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6
	Famalicão	0	0	7	0	0	1	0	0	0	8
	Gaia	0	7	0	0	0	21	0	0	0	28
	Guimarães	0	0	103	0	0	2	0	0	0	115
	IPO	1	0	1	0	0	5	0	1	0	8
	HSJ	0	27	76	12	1	321	18	1	5	461
	Ponte Lima	0	0	5	0	0	0	21	0	0	26
	Macedo	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
	Matosinhos	0	0	1	0	0	22	0	0	0	23
	Mirandela	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5
	Maria Pia	0	0	5	0	0	12	1	1	1	23
	Vila Real	0	0	0	3	0	0	0	20	2	25
	S. Tirso	0	0	0	0	0	9	0	0	0	9
	Vale Sousa	0	0	0	0	0	22	0	0	0	22
	Póvoa Varzim	0	0	0	0	0	9	0	0	0	9
	Viana	0	0	6	0	0	3	71	0	0	80
Total		2	77	279	51	1	574	116	57	15	1172

Fonte: ARS do Norte

* área de residência desconhecida

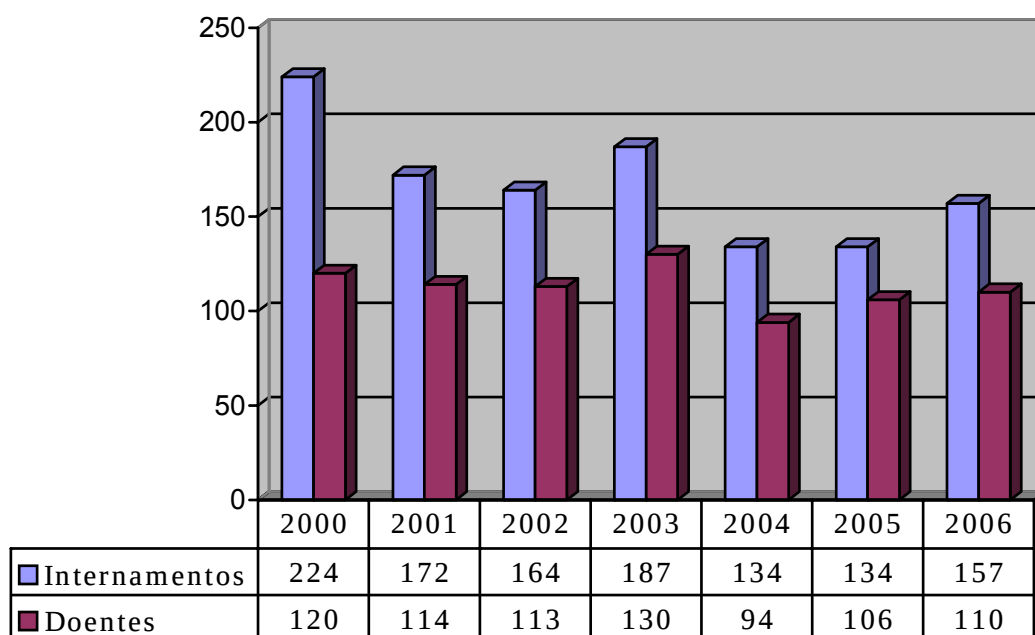
HSJ – Hospital S. João; HGSA – Hospital Geral Santo António; IPO – Instituto Português Oncologia

Tentou-se identificar, a partir do número de internamentos no norte de Portugal, o número exacto de doentes que os motivou, através da idade ao internamento e concelho de residência, constatando-se que os 1172 internamentos correspondiam a 849 doentes.

Posteriormente, foi possível dispor do número exacto de doentes, nos anos de 2005 e 2006, verificando-se, em relação aos cálculos atrás descritos, um desvio de cerca de 7% para cada um desses anos, factor que se usou para corrigir a informação antes obtida nos outros anos. Assim, os 1172 internamentos correspondem a 787 doentes, ou seja em média, cada doente, numa análise global destes seis anos, gerou 1,5 internamentos, com um mínimo de 1,3 em 2005 e um máximo de 1,9 em 2000, figura 2.

Figura 2.

Número de internamentos por LES e número de doentes entre 2000 e 2006 na região norte



Recalculando a taxa média de mortalidade de doentes com LES, agora, por 100 doentes internados / ano, e não por internamentos, encontrou-se um valor de 2,5, com uma amplitude entre 0 e 6,6, tabela 7.

Tabela 7.

Taxa de óbitos por LES por 100 doentes internados e por ano na região norte entre 2000 e 2006

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Óbitos							
por 100 doentes internados / ano	6,6	2,6	0	3,8	0	0,9	2,7

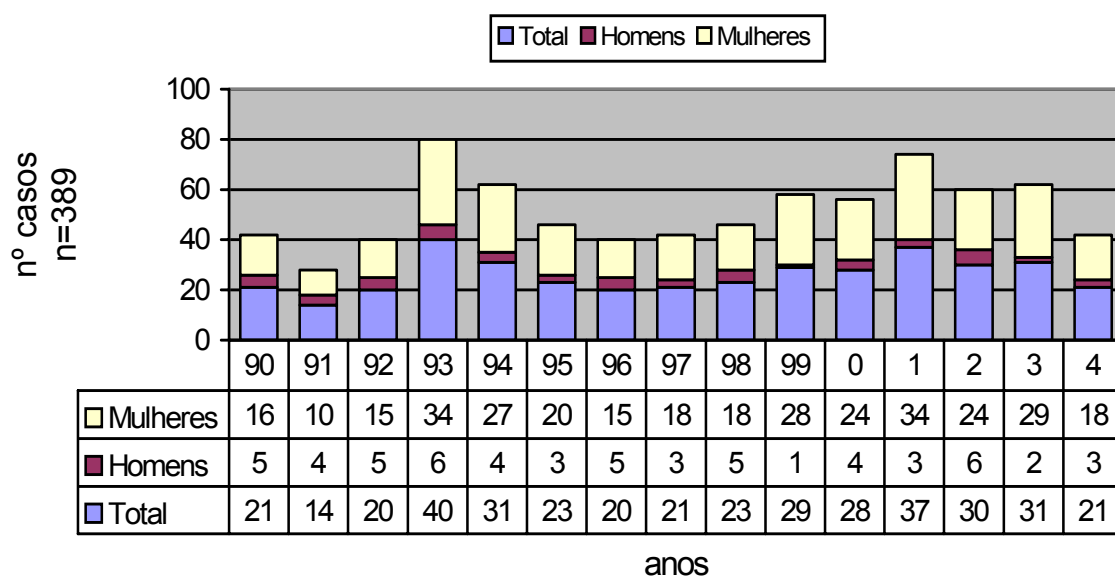
4.1.1.2. O registo de certificados de óbitos

O número de óbitos por LES em Portugal, de acordo com os certificados de óbito, entre 1990 e 2004 foi de 389, com uma variação entre 14 e 40 por ano e um pico em 1993 e 2001, figura 3. A percentagem de homens oscilou entre 3,4 e 28,6 % ao longo dos anos, com uma relação média mulher : homem de 15,2:1, figura 3 e 4.

Na tabela 8 pode-se ver a distribuição dos óbitos pelos distritos do norte, que correspondem a 29,3 % do total.

Figura 3.

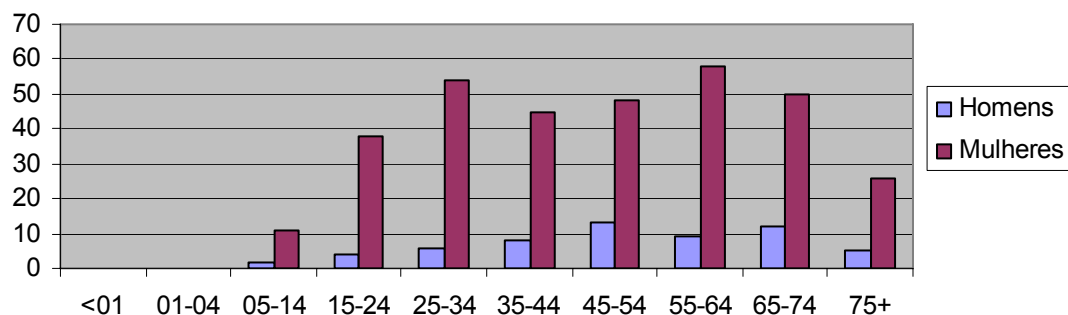
Número de óbitos por LES em Portugal, entre 1990 e 2004, de acordo com os certificados de óbito



Fonte: Direcção Geral de Saúde, Dra. Judite Catarino

Figura 4.

Número de óbitos por LES em Portugal por grupos etários e sexo, entre 1990 e 2004, de acordo com os certificados de óbito (n=389)



Fonte: Direcção Geral de Saúde, Dra. Judite Catarino

Tabela 8.

Número de óbitos por LES nos distritos do norte de acordo com os certificados de óbito

ano	Vila Real	Braga	Porto	Viana do Castelo	Bragança	Aveiro	Viseu
1990		1		1			1
1991			1			2	
1992			3	1		2	1
1993	1	1	5	5	2	2	
1994			7	1			1
1995		1	4			4	3
1996		1	4				1
1997			3	1		3	1
1998			2	1			1
1999			2	1		1	1
2000		2	4	1		3	
2001	1	1	1			2	1
2002			5		2	1	
2003	1	1	6		1		
2004	2	2	3			1	
Total	5	10	50	12	5	21	11

4.1.2. A Associação Portuguesa de doentes

A Associação Portuguesa de doentes com Lúpus, criada em 1994, tem desenvolvido um excelente trabalho em prol dos doentes que sofrem de LES. Um dos maiores êxitos da associação foi o ter conseguido incluir a doença lúpica no conjunto de doenças crónicas, de acordo com o decreto-lei 11387 A/2003, possibilitando a estes doentes o fornecimento de medicamentos gratuitamente, para além da isenção de taxa moderadora.

O número de associados desta associação a nível nacional, em Março de 2007, é 2652. O registo referente à zona norte, que para a Associação inclui os doentes desde a

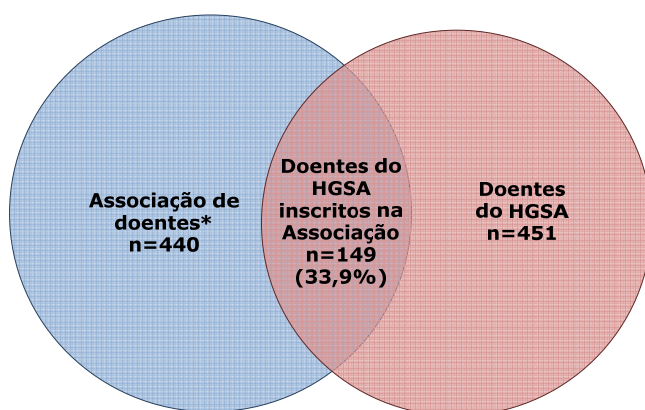
região de Pombal, é de 599 doentes. Se restringirmos esta zona, a partir da cidade de Oliveira de Azeméis para norte, esse registo inclui 440 associados.

Destes, 344 estão descritos como LES, 62 como lúpus discóide (LED) e 34 sem referencia a tipo de lúpus. Comparando estes associados com a base de dados do HGSA, 38 % (131) dos doentes com LES estão incluídos na base de doentes do HGSA, assim como 17,7 % (11) dos doentes com LED e 20,6 % (7) dos associados sem referencia a tipo de lúpus. Ou seja, alguns dos doentes descritos como LED na base da Associação de doentes são de facto LES.

Do total dos 440 doentes da associação de doentes com LÚPUS, 149 (33,9 %) são doentes com LES que são ou foram acompanhados no HGSA, figura 5.

Figura 5.

Sobreposição dos doentes da Associação Portuguesa de doentes com Lúpus e os doentes acompanhados no HGSA



* de Oliveira de Azeméis, inclusivé, para norte.

4.1.3. Informação recolhida do NEDAI

O NEDAI recolheu informação, em 2005, de todos os serviços de medicina interna do país, com consultas na área das doenças autoimunes, tendo concluído que eram acompanhados nas diversas consultas entre 798 e 1365 doentes com LES (Abreu T, Silva N, Portelinha D. 2006).

Para os autores, o número total de casos em Portugal poderá ser de 1500 a 5000, com base nas prevalências do LES conhecidas noutros países, entre 15 a 50 / 100.000 habitantes.

Especificamente no norte do país foram comunicados 280 a 400 casos em 5 hospitais (HGSA, Guimarães, Chaves, Macedo de Cavaleiros e Lamego).

4.1.4. Informações de centros de saúde e hospitais

Não foi recebida qualquer informação dos centros de saúde, excepto de um que se visitou pessoalmente. Dessa visita e de outros contactos com médicos de outros centros de saúde, confirmou-se a ideia de que praticamente todos os doentes com LES são acompanhados em hospitais, embora mantenham contacto com o seu médico de família.

Doentes acompanhados em centros hospitalares do Norte

Foram comunicados pelos responsáveis dos serviços de medicina interna no norte do país o número de doentes com LES acompanhados à data de Maio de 2006, assim como do serviço de reumatologia do Hospital de Ponte de Lima e de pediatria e nefrologia pediátrica do Hospital Maria Pia, no Porto, tabela 9. Os Hospitais de Santo Tirso, Macedo de Cavaleiros e Vila de Conde comunicaram não acompanhar regularmente doentes com LES. Não se recebeu informação do Hospital de S. João, no Porto, excepto sobre o número de biopsia renais efectuadas.

Tabela 9.

Número de doentes com LES seguidos em hospitais do norte

Hospital (serviço)	Doentes (n)	Sexo M : H	Estado Vital Vivos : Falecidos	Datas Diagnóstico	Residência	
					Concelho	Distrito
Guimarães (medicina)	37	36:1	36:1	Até 5/2006	23 Guimarães 4 Fafe 3 Cabeceiras de Basto 2 Celorico Basto 1 Riba Ave 2 Felgueiras 1 Lousada 1 Gondomar	33 Braga 4 Porto
Fafe (medicina)	3	1: 2	3: 0	2002 - 8/2004	2 Fafe 1 Guimarães	3 Braga
Vale Sousa (medicina)	6	5: 1	6: 0		3 Penafiel 2 Paredes 1 Lousada	6 Porto
Chaves (medicina)	12	9: 3	12: 0	1983 - 6/2004	6 Chaves 5 Valpaços 1 Anelhe	12 Vila Real

Hospital (serviço)	Doentes (n)	Sexo M : H	Estado Vital Vivos : Falecidos	Datas Diagnóstico	Residência	
					Concelho	Distrito
Vila Real (medicina e nefrologia)	32	28: 4	31: 1	1973 - 1/2005	11 Vila real 5 S. Marta 3 Régua 3 Vila Pouca Aguar 3 Alijó 2 Mesão Frio 1 Murça 1 Bragança 1 Mogadouro 2 Lamego	29 Vila Real 2 Bragança 1 Viseu
Viana Castelo (medicina)	7	NR	NR	NR		NR
Gaia (medicina e nefrologia)	48	41: 7	48: 0	1984 -4/2006	1 Porto 26 Gaia 1 Gondomar 6 Espinho 6 Feira 1 Oliveira Azeméis 1 Ovar 2 NR	34 Porto 8 Aveiro 2 NR
Mirandela (medicina)	11	9: 2	11: 0	1987 - 2004 (2 repetidos na base do HGSA)	1 Vinhais 4 Mirandela 1 Macedo 1 Alfandega 3 Moncorvo 1 Vila Conde	10 Bragança 1 Porto
Braga (medicina)	34				22 Braga 3 Famalicão 1 Amares 1 Cabeceiras 1 Guimarães 1 Póvoa Lanhoso 1 S. Tirso 1 Trofa 3 Porto	29 Braga 5 Porto
Bragança (medicina)	6 *	NR	NR	NR		NR
Amarante (medicina)	3 **	NR	NR	NR		NR
Barcelos (medicina)	8	NR	NR	NR		NR
Famalicão (medicina)	9	NR	NR	NR		NR
Matosinhos (medicina)	10	NR	NR	NR		NR

Hospital (serviço)	Doentes (n)	Sexo M : H	Estado Vital Vivos : Falecidos	Datas Diagnóstico	Residência	
					Concelho	Distrito
Maria Pia (pediatria e nefrologia)	12	12: 0	12: 0	1993 -1/005	4 Braga 3 Pova Lanhoso 1 Lousada 1 Chaves 1 Mogadouro 1 Amarante 1 Vale Cambra	7 Braga 1 Vila Real 1 Bragança 2 Porto 1 Aveiro
Maternidade Júlio Dinis, Porto	5	5: 0	5: 0	Doentes identificados;não seguidos regularmente		NR
Feira (medicina)	25	23: 2	25: 0	NR		NR
Ponte Lima (reumatologia)	81	79:2	81:0	NR		NR
Total de doentes comunicados	338	212:23	336:2	-	-	-

HSJ – Hospital S.João; * 3 também seguidos no HGSA; ** também seguidos no HGSA

Doentes acompanhados nos centros de hemodiálise

Tentou-se identificar os doentes com LES que estavam ou tinham estado a fazer hemodiálise em centros não hospitalares. Foram enviados inquéritos aos centros de hemodiálise do norte e recebidas 8 respostas.

Os resultados, tabela 10, mostram que nos centros respondentes não existia, ao inquérito, nenhum doente em tratamento dialítico, apenas um registado em seguimento pré-dialítico e foram comunicados quatro doentes que tinham passado por esses centros.

Tabela 10.

Doentes identificados nos centros de hemodiálise

Centro	Nº casos activos	Nº casos total (activos e passados)
H. Viana - nefroserve	0	1
Régua – nefronorte	0	1
H. Ponte da Barca	0	0

Centro	Nº casos activos	Nº casos total (activos e passados)
Ordem S. Francisco - Porto	1 em pré-diálise	+ 1 falecida no HGSA?
Vila Verde	NR	
HSJ	NR	
Feira - Fresenius	0	1983-1999= 1 (transplantada HGSA)
Gaia - Fresenius	0	0

HSJ – Hospital S. João

4.1.5. Doentes contabilizados em sessões públicas

Nas cinco sessões de divulgação e esclarecimento sobre a doença, realizadas com a Associação de doentes com Lúpus, em Bragança, Vila Real, Chaves, Braga e Aveiro, foram identificados, por auto declaração, conforme descrito na metodologia, 68 doentes.

A maioria do sexo feminino, 89,7 % e pertencente à Associação, 82,7 %. Nestes doentes estava incluído um doente falecido, declarado por familiares, tabela 11.

Tabela 11.

Número de doentes identificados por auto declaração em sessões públicas sobre a doença

Local da sessão	Local de acompanhamento clínico	Residência
Braga	Braga 2	Braga 2
Chaves	Chaves 1	Paradela Veiga 1
Vila Real	Vila Real 9	Vila real 8 Valpaços 1
	Gaia 4	1 Oliveira Azeméis 3 Gaia
Bragança	Porto HGSA 15	Bragança 2 Vila Real 1 Chaves 1 Vila Punhe 1 Barcelos 3 Porto 2 Gaia 1 Vale Cambra 1 Aveiro 3
		Braga 3 Aveiro 2 Porto 1 Vila Real 1
		Lustra Vizela 1
	Porto HSJ 7	
	Porto IPO 1	

Local da sessão	Local de acompanhamento clínico	Residência
Bragança	Centro Saúde Lever 1	Lever Gaia 1
	Guimarães 1	Guimarães 1
	Ponte Lima 2	Braga 1 Arcos Valdevez 1
	Viana 1	Braga 1
	Régua 1	Vila Real 1
Aveiro	Aveiro 4	Aveiro 4
	Coimbra HUC 8	Aveiro 7 NR 1
	Consulta Privada 5	Braga 1 Debões 1 Barcelos 1
		Prado 1 NR 1
		França 1
	NR 2	França

HSJ – Hospital S. João; HGSA – Hospital Geral Santo António; IPO – Instituto Português de Oncologia;
HUC – Hospitais Universitários de Coimbra.

4.1.6. Doentes contabilizados nas publicações e comunicações

Tentou-se identificar o maior número de doentes da região norte, para além dos comunicados directamente, tabela 12.

Tabela 12.

Doentes da região norte identificados em publicações ou comunicações a reuniões científicas

Hospital (serviço)	Doentes (n)	Sexo Feminino	Falecidos (n)	Período de estudo	Ano da comunicação
HSJ (reumatologia)	178	95 %	8	1992-2002	2002

HSJ – Hospital S. João

4.1.7. Informação recolhida em Laboratórios clínicos

4.1.7.1. As biopsias renais

As biopsias renais no norte do país são quase na sua totalidade avaliadas nos serviços de anatomia patológica do Hospital de S. João (HSJ), HGSA, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (CHVNG) e IPO do Porto, em colaboração estreita com nefrologista dedicado a essa área.

Foi possível dispor do número de biopsias avaliadas no HSJ, 371, entre Julho de 1978 e Abril de 2006, correspondentes a doentes do próprio HSJ, 338, e de outros hospitais do norte.

As 371 biopsias renais efectuadas correspondiam a 320 doentes: 30 homens e 341 mulheres, com uma idade média de 29,85 (mn-3, mx-83, dp-12,8).

A distribuição das nefrites por classe da OMS, tabela 13, mostrou uma predominância da classe IV, glomerulonefrite proliferativa difusa, com uma percentagem entre 39,9 % (148 / 371) e 46,3 % (172 / 371).

Tabela 13.

Biopsias renais com diagnóstico anatomo-patológico efectuado no HSJ – distribuição por classe OMS (n=371)

HSJ	?	I	II	III	III/IV	IV	IV/V	V	VI
Doentes (n)	46	3	45	40	5	148	19	57	8

HSJ – Hospital S. João; ? = desconhecida

Foram igualmente comunicadas as biopsias renais efectuadas aos doentes acompanhados no hospital de Gaia, tabela 14.

Tabela 14.

Biopsias renais dos doentes do CHVNG (n=26)

CHVNG	?	II	III	IV	V
Doentes (n)	2	1	1	19	3

CHVNG – Centro Hospitalar de Gaia; ? = desconhecida

Também foi possível dispor do número de biopsias avaliadas no IPO do Porto, correspondentes a doentes do próprio IPO, do hospital de Matosinhos e Vale de Sousa:

- entre 1997 e 2001: 10 biopsias com nefrite lúpica
- entre 2002 e 2006: 8 biopsias com nefrite lúpica.

As biopsias renais efectuadas no HGSA são apresentadas no capítulo sobre a casuística de LES do HGSA.

4.2. O LES no HGSA

4.2.1. A casuística das doenças autoimunes

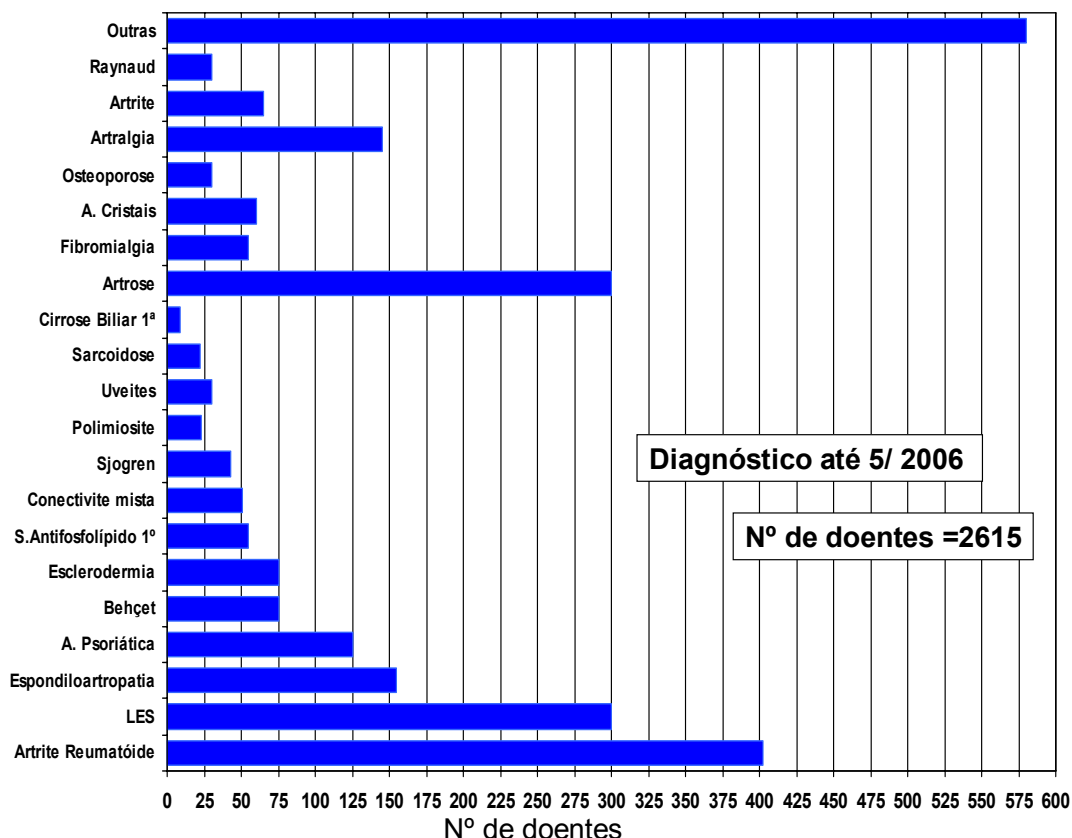
Numa análise recente dos 2615 doentes registados, correspondendo a mais de 90 % da totalidade dos doentes acompanhados na UIC, constata-se que a maioria dos doentes são mulheres (2/3) e com um pico de idade entre os 40 e 60 anos.

As doenças autoimunes prevalecem, obviamente, sendo a artrite reumatóide (15,3 %) e o lúpus eritematoso sistémico (11,5%) as doenças mais frequentes, figura 6. A doença articular degenerativa, enviada à consulta para avaliação e diagnóstico diferencial, constitui igualmente 11,5 % da amostra, mas estes doentes têm alta da consulta subsequente ao estabelecimento do diagnóstico e plano terapêutico. Os outros doentes com DAI, como doenças crónicas de evolução imprevisível ficam para sempre ligados à consulta, com maior ou menor frequência de consultas, de acordo com o quadro clínico.

Figura 6.

Casuística da consulta de doenças autoimunes da UIC – HGSA

n = 2615 (1985 / 2006)



4.3. A Casuística do LES

4.3.1. Número de doentes

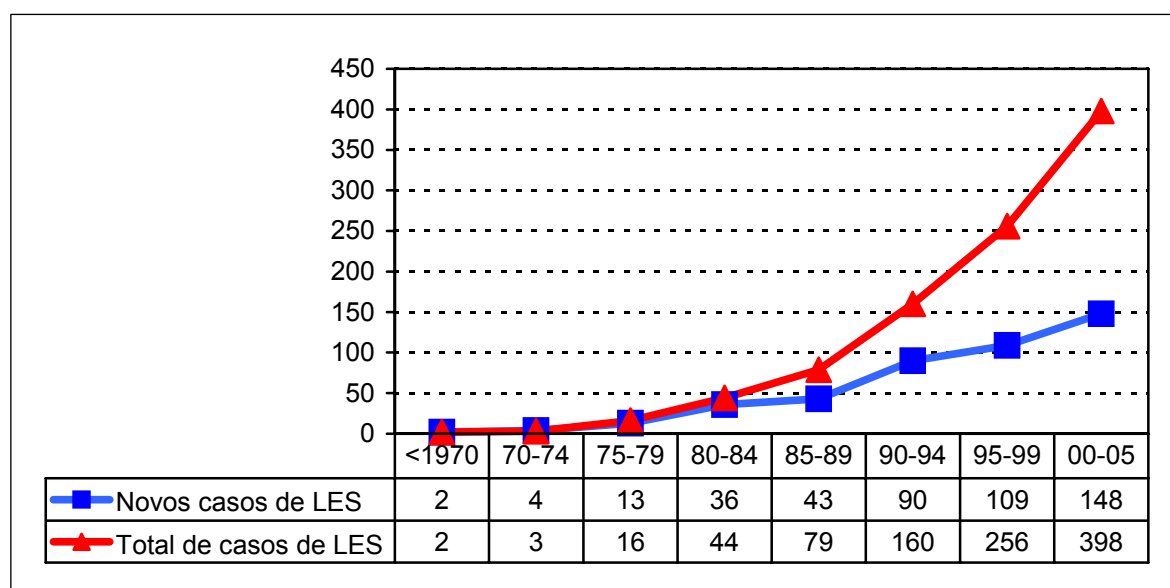
A pesquisa de doentes com LES, nas várias fontes possíveis, que são ou foram acompanhados no HGSA revelou 679 doentes, dos quais 491, pela análise dos processo clínicos, revelaram tratar-se de LES. Os outros doentes correspondiam ou a enganos de listagem ou a outras doenças autoimunes, nomeadamente suspeitas não confirmadas de LES, conectivite indiferenciada, síndrome de Sjögren.

Dos 491 doentes retiramos 40 doentes que passaram episodicamente pelo HGSA, por alguma indicação específica, ou seja não foram doentes acompanhados regularmente neste hospital. Destes 40 doentes, 38 mulheres e 2 homens, faleceram 12 em consequência do evento agudo que motivou a sua vinda ao hospital, enquanto outros 2, muito possivelmente, faleceram subsequentemente à alta do hospital, já que o fizeram em estado agónico e, em 8, é desconhecido o resultado final.

Na figura 7 estão registado os números de novos casos de LES no HGSA ao longo dos anos e o total de casos no mesmo período, que traduzem claramente o crescimento de doentes com LES no HGSA.

Figura 7.

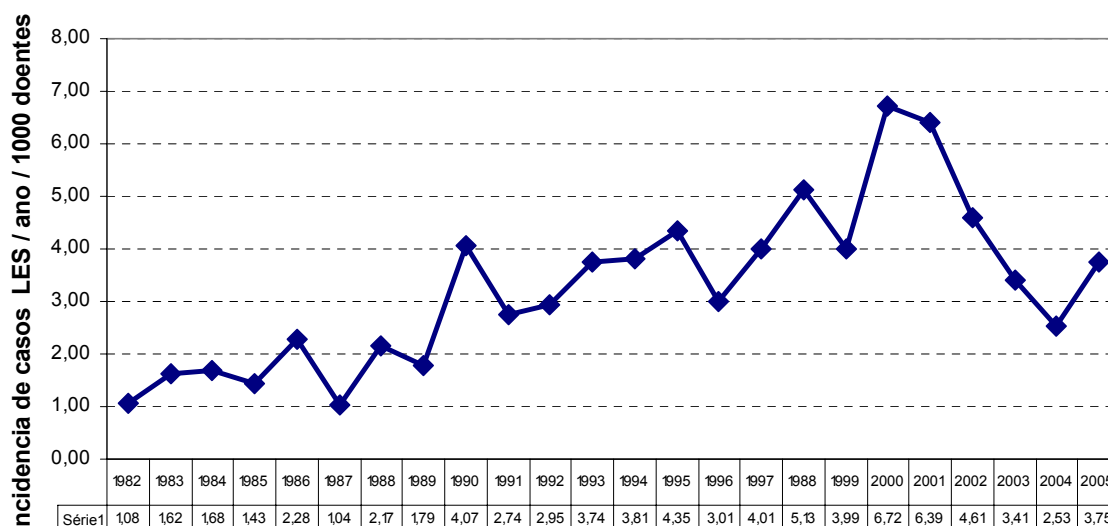
Novos casos e total de doentes com LES acompanhados no HGSA ao longo dos anos



Na figura 8 é demonstrado o real aumento dos doentes com LES no HGSA, com um pico em 2001, pela relação do número de casos por cada 1000 doentes internados ou admitidos como primeiras consultas no HGSA.

Figura 8.

Incidência hospitalar de casos de LES por ano e por 1000 doentes nos serviços de Medicina e nefrologia do HGSA



Número de doentes internados no HGSA

Como se pode verificar na figura 9, tem vindo a aumentar o número de internamentos por LES no HGSA. Nestes últimos treze anos e meio foram registados 819 internamentos, correspondentes a 350 doentes, sendo que 72 doentes foram responsáveis por mais de 50% dos internamentos (430), tabela 15.

É particularmente notável que, certo ter aumentado o número de doentes, embora com um hiato entre 1999 e 2001, aumentaram muito mais os internamentos a partir de 2001. Tal poderá estar relacionado com o maior uso do internamento para ciclos de imunossuppressores, ou por maior número de doentes mais graves, como parecem indicar alguns doentes específicos que motivaram vários internamentos, até um máximo de 28, conforme se pode ver na tabela 15.

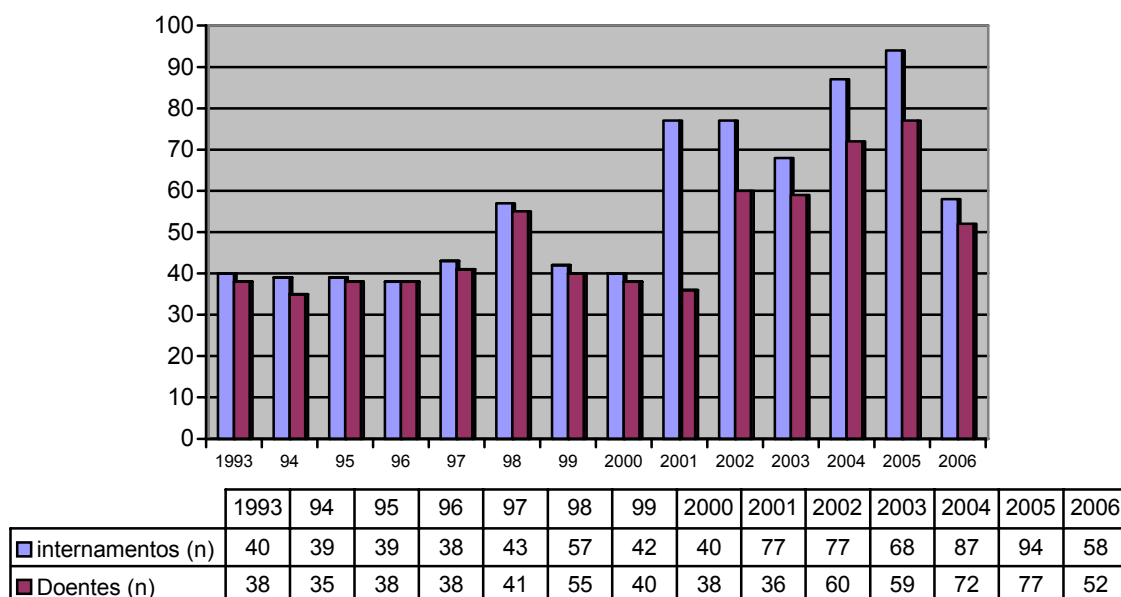
Tabela 15.

Internamentos por LES no HGSA no período 1993-2006

Nº de Internamentos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	28
Doentes (n)	197	55	26	29	14	11	6	2	1	3	3	1	1	1

Figura 9.

Internamentos por LES no HGSA ao longo dos anos



Da quase totalidade dos 451 doentes, 437, são ou foram acompanhados exclusivamente no HGSA. Nove são acompanhados, simultaneamente, neste hospital e noutros, enquanto 5 passaram a outros hospitais / centros clínicos.

Cerca de 67 % do total de doentes (303) foram observados pelos médicos da UIC, tabela 16.

Tabela 16.

Médicos e número de doentes com LES acompanhados no HGSA

Serviço / Unidade	Médico	Doentes com LES (n)
Medicina-2 /UIC	Carlos Vasconcelos	98
Medicina-2 /UIC	Fátima Farinha	56
Medicina-2 /UIC	Paulo Barbosa	49
Medicina-2 /UIC	Isabel Almeida	36
Medicina-2 /UIC	Teresa Mendonça	20
Medicina-2 /UIC	António Marinho	15
Medicina-1 /UIC	João Correia	29
Nefrologia /CIC	Guilherme Rocha e outros colegas	97 *

Serviço / Unidade	Médico	Doentes com LES (n)
Medicina-1	Ernestina Reis	10
Medicina-1	Elga Freire	6
Oncologia	Franklim Ramos	3
Oncologia	Estrela Rocha	1
Medicina-2	Fernanda Almeida	1
Medicina-2 /CIC	Paulo Paiva	4
Medicina-2	Rosa Ribeiro	1
Medicina-2	Luísa Bernardo	1
Medicina-2	Rui Moço	6
Medicina-1	Vítor Lopes	1
Pediatria /CIC	Margarida Guedes e outros colegas	5

* 6 destes doentes são acompanhados também por médicos de medicina interna.

4.3.2. Raça, sexo e idade

Todos os doentes, excepto dois, eram caucasianos. Dos 451 doentes que foram acompanhados no HGSA, 411 eram mulheres e 40 homens, o que dá uma relação de 10,3:1, diferença esta que se amplia para 11,5:1 quando consideramos apenas as idades correspondentes à fertilidade feminina, entre os 14 e os 50 anos, inclusive. Na tabela 17 pode verificar-se o ratio entre o sexo feminino e masculino de acordo com grupos etários ao diagnóstico - de que se salienta o pico entre os 20 e 29 anos -, com uma relação de 36:1 e, em situação contrária, a relação de 1,4:1 nos doentes com idade igual ou superior a 60 anos.

Tabela 17.

Ratio sexo feminino : masculino de acordo com grupos etários

	Sexo (n)		Ratio (n)
	f	m	f:m
Grupo etário	5 – 9	2	0
	10 – 14	32	4
	15 – 19	48	8
	20 – 29	144	4
	30 – 39	96	9
	40 – 49	52	7
	50 – 59	30	3
	≥ 60	7	5
Total	411	40	10,3:1

A idade aos primeiros sintomas, tabela 18, foi de 28,7 em média (n= 405; mínima 5, máxima 73; desvio-padrão (dp) 12,5; moda=21, mediana=27), com uma diferença significativa (anova p=0,012) entre mulheres – média 28,3 (mínima 5, máxima 73, dp 12,1) – e homens – média 33,1 (mínima 13, máxima 70, dp 16,6).

A idade ao diagnóstico foi de 31,0 em média (n= 450; dp – 13, mediana – 29, moda – 17, mínima 7, máxima 74), com uma distribuição conforme figura 10, de que se salienta, entre as mulheres, o pico no grupo etário dos 20-29 anos e a distribuição mais ou menos uniforme ao longo de todos grupo etários no sexo masculino.

A idade ao último contacto, 1 de Novembro de 2006, ou outra para os falecidos ou perdidos, foi de 41,8 em média (n=451; mínima 11, máxima 87, dp 14,2).

O tempo médio de acompanhamento foi de 131,2 meses (0 - 499 meses; dp 94,1).

Faleceram 48 doentes, 10,6 %, enquanto se desconhece o estado actual de outros 15.

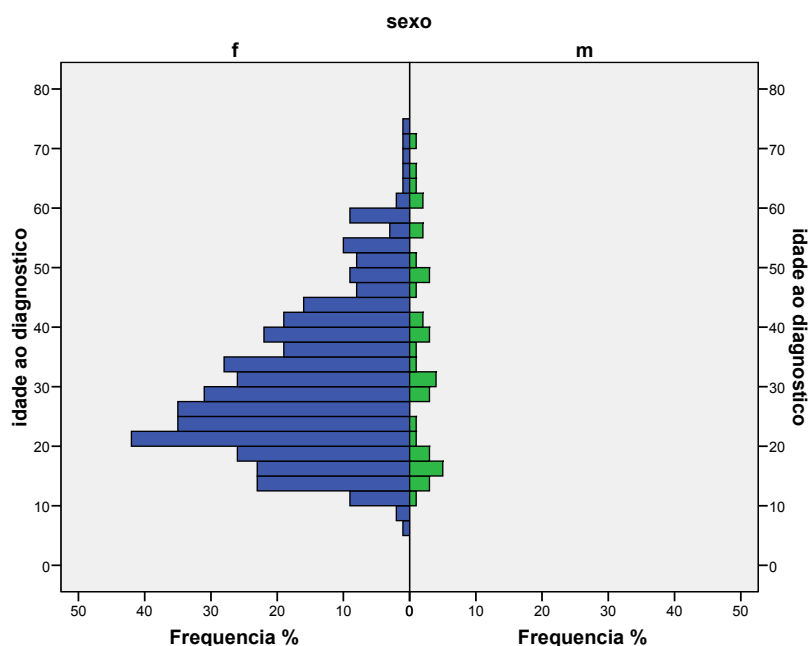
Tabela 18.

Idades médias aos primeiros sintomas e diagnóstico

	Mulheres	Homens	P
Idade média aos primeiros sintomas (n=405)	28,3 (5-73; dp -12,1) (n=370)	33,1 (13-70; dp -16,6) (n=35)	0,012
Idade média ao diagnóstico (n=450)	30,6 (7-74; dp-12,6) (n=410)	35,1 (12-70; dp -17,1) (n=40)	0,037

Figura 10.

Idade ao diagnóstico e género



4.3.3. Naturalidade e residência

Dispõe-se desta informação em 359 dos 451 doentes. Há doentes nascidos nos diversos distritos do país, com maior incidência no norte – 69,6 %. O distrito mais frequente é o do Porto, 50,4%, predominando o concelho do Porto, com 36,5%, seguido dos concelhos de Gaia e Gondomar, 11,6% cada, tabela 19. O segundo distrito mais frequente é o de Aveiro, 19,2%, com cerca de um terço nascido no concelho da Feira.

Tabela 19.

Naturalidade dos doentes

Distrito	Concelho	Doentes (n)
Viana do Castelo n=9 (2,5 %)	Viana do Castelo	5
	Melgaço	2
	Ponte de Lima	2
Vila Real n=15 (4,2 %)	Vila Real	2
	Boticas	1
	Chaves	6
	Mesão Frio	1
	Montalegre	1
	Santa Marta Penaguião	2
	Valpaços	2
Bragança n=15 (4,2 %)	Bragança	5
	Alfandega da Fé	1
	Freixo Espada-à-Cinta	1
	Macedo de Cavaleiros	1
	Miranda do Douro	1
	Mirandela	3
	Torre de Moncorvo	1
	Vinhais	2
Braga n=30 (8,4 %)	Braga	9
	Amares	3
	Barcelos	7
	Esposende	2
	Famalicão	5
	Guimarães	1
	Vieira do Minho	1
	Vila Verde	2
Porto n=181 (50,4 %)	Porto	66 (36,5%)
	Amarante	7
	Baião	8
	Felgueiras	4
	Gaia	21
	Gondomar	21
	Maia	5
	Marco Canavezes	13
	Matosinhos	10
	Paços Ferreira	1
	Paredes	8
	Penafiel	5
	Póvoa de Varzim	1
	Santo Tirso	4
	Valongo	3
	Vila do Conde	4
Aveiro n=69 (19,2 %)	Aveiro	1
	Arouca	6
	Castelo de Paiva	4
	Espinho	11
	Feira	20
	Oliveira de Azeméis	6
	Ovar	4
	S. João da Madeira	9
	Vale de Cambra	7

Distrito	Concelho	Doentes (n)
Viseu n=16 (4,5 %)	Armamar	1
	Cinfães	6
	Lamego	3
	Moimenta da Beira	1
	Resende	1
	S. Pedro do Sul	1
	Tabuaço	1
	Tarouca	1
	Vila Nova de Paiva	1
Coimbra n=1	Vila Nova de Poiares	1
Castelo Branco n=3	Covilhã	1
	Guarda	1
	Proença-a-Nova	1
Leiria n=2	Batalha	1
	Caldas da Rainha	1
Lisboa n=5	Lisboa	2
	Almada	1
	Lourinhã	1
	Sintra	1
Beja n=1		1
Madeira n=1		1
Estrangeiro n=11		11
TOTAL		359

Localidade de residência dos doentes

Dispomos desta informação nos 451 doentes, tabela 20. Há doentes residentes nos diversos distritos do país, mas a grande maioria reside no norte – 75,8 %, em particular no distrito do Porto, 59,2 %. O segundo distrito mais frequente é, tal como acontece com a naturalidade, o de Aveiro.

Tabela 20.

Residência dos doentes

Distrito	Concelho	Doentes (n)	Habitantes (n)*
Viana do Castelo n=6 (1,3 %)	Viana do Castelo	4	90654
	Melgaço	1	9739
	Ponte de Lima	1	44609
Vila Real n=20 (4,4)	Vila Real	4	50499
	Boticas	1	6116
	Chaves	6	44186
	Montalegre	2	12150
	Ribeira de Pena	1	7251
	Sabrosa	1	6835
	Santa Marta Penaguião	3	8400
	Valpaços	1	19154

Distrito	Concelho	Doentes (n)	Habitantes (n)*
	Vila Pouca de Aguiar	1	15100
Bragança n=16 (3,5)	Bragança	8	34774
	Carrazeda Ansiães	1	7220
	Freixo Espada-à-Cinta	1	4014
	Mirandela	2	25780
	Torre de Moncorvo	3	9408
	Vinhais	1	10051
Braga n=33 (7,3)	Braga	11	170858
	Barcelos	9	123831
	Esposende	2	34625
	Famalicão	6	131690
	Guimarães	1	161876
	Vieira do Minho	1	14474
	Vila Verde	3	48122
Porto n=267 (59,2)	Porto	78	238954
	Amarante	5	61029
	Baião	5	21564
	Felgueiras	6	58553
	Gaia	39	300868
	Gondomar	42	169239
	Lousada	3	46322
	Maia	12	130254
	Marco Canavezes	12	53961
	Matosinhos	26	168451
	Paços ferreira	5	54801
	Paredes	6	85428
	Penafiel	3	72095
	Póvoa Varzim	2	65452
	Santo Tirso	6	71623
	Valongo	10	91274
	Vila do Conde	7	75981
Aveiro n=87 (19,3)	Aveiro	1	
	Arouca	6	24019
	Castelo Paiva	3	17089
	Espinho	7	31703
	Feira	26	142295
	Oliveira de Azeméis	12	71243
	Ovar	8	
	S. João da Madeira	16	21538
	Vale de Cambra	8	24761
Viseu n=13 (2,9)	Cinfães	5	21318
	Lamego	4	27054
	Tabuaço	2	6501
	Tarouca	2	8303
Coimbra n=1	Oliveira do Hospital	1	
Castelo Branco n=2	Covilhã	1	
	Proença-a-Nova	1	
Lisboa n=1	Almada	1	
TOTAL		451	

* censo a 31-12-2004

4.3.4. Local e ano de diagnóstico

O local do diagnóstico é conhecido em 392 doentes, tendo a maioria, 273 (69,6 %), sido feito no HGSA. Na tabela 21 descrevem-se os diversos locais de diagnóstico, distribuídos por distritos.

Tabela 21.

Local de diagnóstico (n=392)

Local de diagnóstico	Doentes (n)
Distrito do Porto	346
HGSA	273 (69,6 %)
H. S. João	19
H. Maria Pia	8
H. de Matosinhos	2
H. de Gaia	3
H. Militar	2
Instituto Português de Oncologia	1
H. Joaquim Urbano	1 *
Consultórios privados	26 &
Centros de Saúde da área do grande Porto	6
H. de Vale de Sousa	3
H. de Amarante	1
H. de Vila do Conde	1
Distrito de Braga	5
H. de Braga	4
H. de Famalicão	1
Distrito de Viana	2
H. de Viana	2
Distrito de Bragança	2
H. de Bragança	2
Distrito de Vila Real	5
H. de Vila Real	2
H. de Chaves	3 **
Distrito de Aveiro	7
H. de Oliveira de Azeméis	4
H. da Feira	3
Distrito de Viseu	3

Local de diagnóstico	Doentes (n)
H. de Lamego	3
Distrito de Coimbra	1
H Universitários Coimbra	1
Distrito de Lisboa	2
H. Santa Maria em Lisboa	2
Países estrangeiros	19

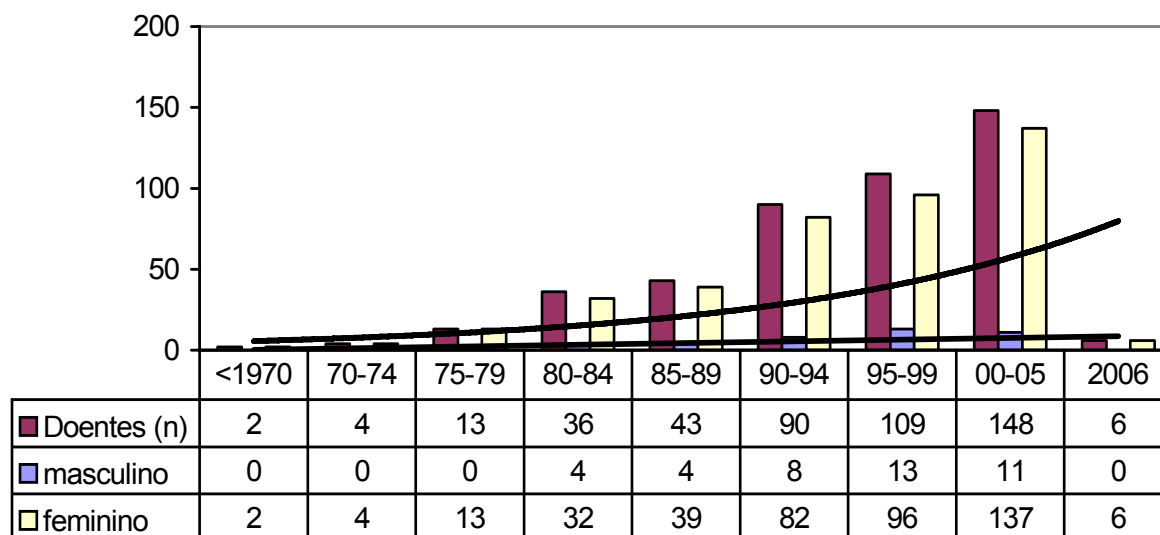
* (em conjunto com o HGSA); ** (2 em conjunto com o HGSA); & (19 internistas e outras especialidades; 7 reumatologistas)

Ano de diagnóstico

Antes de 1970 foram diagnosticados 2 doentes, na década de setenta foram 17, na década de oitenta 79, na década de noventa 199 e, entre 2000 e Maio de 2006, inclusive, foram diagnosticados mais 154 doentes. Ou seja, tem vindo progressivamente a aumentar o número de doentes diagnosticados ao longo das últimas décadas. Este aumento envolve os dois sexos mas, é particularmente visível nas mulheres, figura 11.

Figura 11.

Nº de novos doentes com LES, por género, acompanhados no HGSA ao longo dos anos



4.3.5. Primeiros sintomas

Os primeiros sintomas foram registados em 261 doentes. A maioria das queixas foram articulares isoladas (77) ou em conjunto com outras manifestações clínicas (40), seguidas da pele (56 e 30 , respectivamente), sistema hematológico (28 e 6,

respectivamente), rim (11 e 7, respectivamente), SNC (9 e 1, respectivamente), eventos trombóticos (6 e 1, respectivamente) e serosite (3 e 2, respectivamente), tabela 22.

As manifestações gerais isoladamente apenas foram registadas em 8 doentes, com frequente concomitância com outras manifestações, embora, seguramente, com sub registo. Constataram-se, ainda, outras manifestações clínicas em 8 doentes: um começou com um quadro de conectivite mista, um com o de esclerodermia, um com adenopatias e filho com bloqueio A-V, uma com eclampsia e 4 outros com fenómeno de Raynaud.

Tabela 22.

Primeiros sintomas em 261 doentes com LES

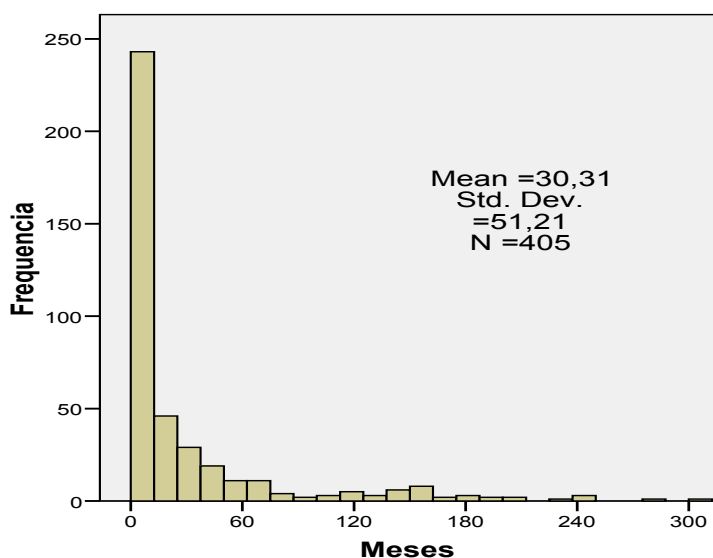
Sintomas	Articulares (n)	Pele (n)	Hematológico (n)	Rim (n)	Neurológico (n)	Vascular Trombose (n)	Serosite (n)
Isolados	77	56	28	11	9	6	3
Associados	40	30	6	7	1	1	2

4.3.6. Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico

Esta informação está disponível em 405 doentes e a média de tempo entre os primeiros sintomas e a data de diagnóstico foi de 30,3 meses (0-302, dp -51,2; moda=0; mediana=9), com a grande maioria dos doentes tendo tido o diagnóstico efectuado pela altura dos primeiros sintomas, figura 12.

Figura 12.

Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico



Quando analisada esta informação para os períodos antes e depois de 1990 verifica-se que:

- antes de 1990, em 75, dos 98 doentes, cujos dados se dispôs, a média foi de 36,1 meses (0-250; dp -59,3; moda=0; mediana=9);
- depois de 1990, inclusive, em 330, dos 353 doentes igualmente analisados, a média foi de 29,0 meses (0-245; dp -49,3; moda=0; mediana=9).

Avaliando, para os mesmos períodos, a percentagem de doentes cujo diagnóstico demorou até 6 meses, inclusive, constata-se, tabela 23, uma similar percentagem de doentes, enquanto aumenta a percentagem dos diagnosticados até 12 meses no período mais recente, embora sem significado estatístico.

Tabela 23.

Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico

Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico	< 1990 (n=75)	≥1990 (n=330)
Até 6 meses, inclusive (%)	46,7 %	45,3 %
Até 12 meses, inclusive (%)	57,3 %	61,4 %

Quando se olha para esta informação – tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico - sob o prisma da gravidade da doença lúpica, avaliada de acordo com o número de órgãos envolvidos, verifica-se, tabela 24, que existe diferença entre os que têm até dois, usualmente pele e músculo-esquelético, ou mais de dois órgãos envolvidos na doença, globalmente sem significado estatístico (anova $p=0,322$), enquanto é significativa se o limiar for os três órgãos envolvidos (anova $p=0,004$). O terceiro órgão mais envolvido é o hematológico, logo seguido do rim.

Tabela 24.

Tempo para o diagnóstico e número de órgãos envolvidos

	≤ 2 órgãos	> 2 órgãos	≤ 3 órgãos	> 3 órgãos
Doentes / Doentes com a informação disponível (n)	178 / 157	273 / 241	298 / 262	153 / 136
Tempo médio, em meses, entre primeiros sintomas e diagnóstico	32,7 (0-298; dp-50,6)	27,6 (0-286; dp-49,5)	34,8 (0-298; dp-53,7)	19,6 (0-246; dp-40,1)
Doentes diagnosticados entre 0 e 1 mês (%)	17,2	25,7	16,4	33,8
Doentes diagnosticados entre 0 e 6 meses (%)	35	50,2	35,9	60,3
Doentes diagnosticados entre 0 e 12 meses (%)	53,5	64,7	53,1	74,3

Estes dados indicam que os doentes com doença mais severa têm o diagnóstico estabelecido mais cedo no decurso da doença, ou porque chegam mais precocemente ao médico, ou porque o diagnóstico é mais fácil de definir, por um quadro clínico mais característico, ou, ainda, porque os médicos estão mais atentos a esta doença quando vários órgãos estão envolvidos.

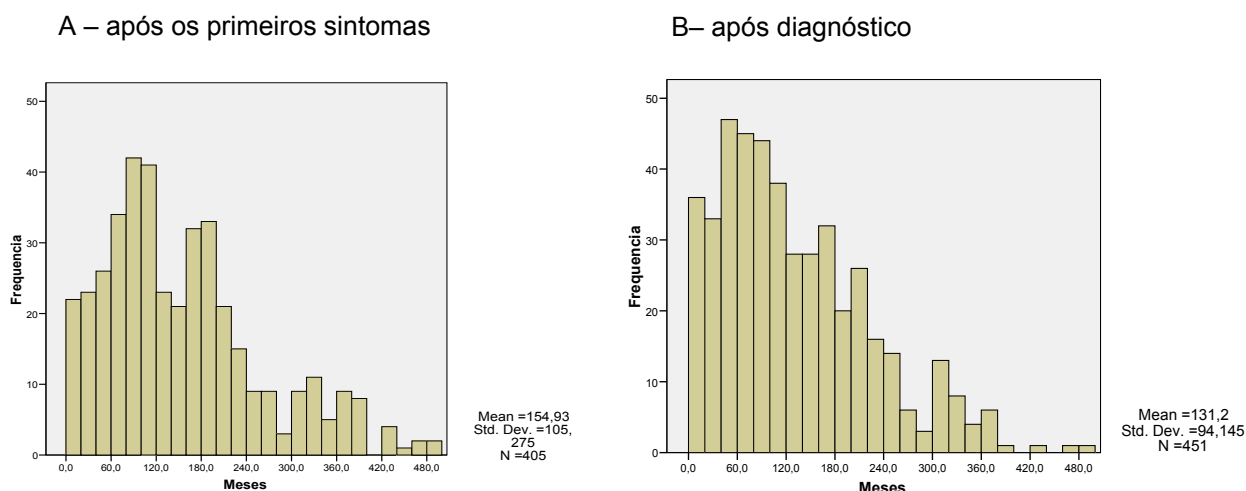
4.3.7. Tempo entre os primeiros sintomas, o diagnóstico e o último contacto

Em 405 registos disponíveis a média de tempo entre os primeiros sintomas e o último contacto é de 154,9 meses (mínimo 1, máximo 498, desvio-padrão 105,9; mediana- 132), figura 13 A.

Em 451 registos disponíveis a média de tempo entre a data de diagnóstico e o último contacto é de 131,2 meses (mínimo 0, máximo 490, desvio-padrão 94,1), figura 13 B.

Figura 13.

Distribuição por tempo de *follow-up*

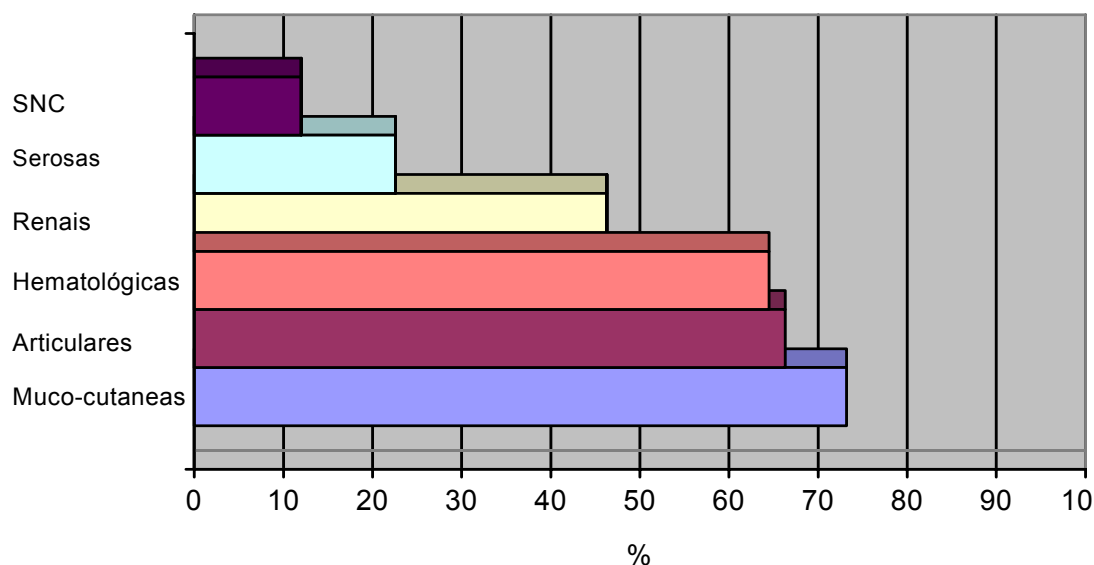


4.3.8. Manifestações clínicas cumulativas

As manifestações clínicas mais comuns nos doentes, figura 14, foram as mucocutâneas 340 doentes, seguidas das articulares 299, das hematológicas 291, das renais, 209, da serosite, 102 e do SNC, 54.

Figura 14.

Manifestações clínicas cumulativas



4.3.9. Manifestações que fazem parte dos critérios do ACR

A média de número de critérios de ACR para o LES apresentados por estes doentes, figura 15 e tabela 25, foi 5,25 (mediana 5, moda 4, mínimo 2, máximo 9), com um desvio padrão de 1,5. Quarenta e quatro doentes (9,8 %) não apresentam os quatro critérios do ACR para classificação como LES.

Figura 15.

Nº de critérios do ACR para LES

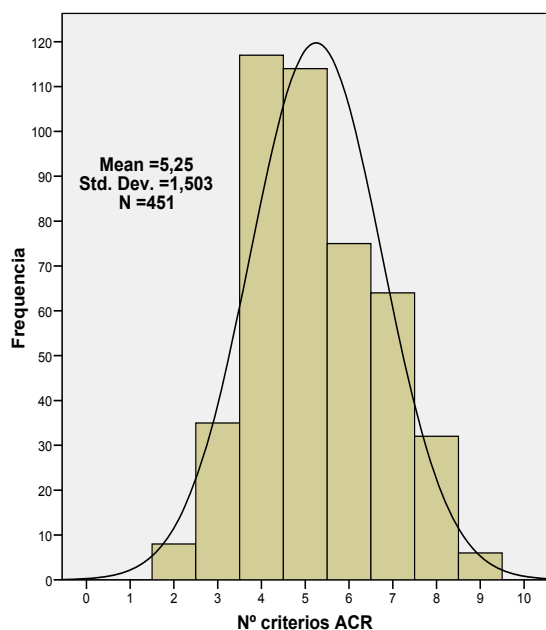


Tabela 25.

Número de critérios do ACR

Nº de critérios do ACR	Frequência (n)	Frequência (%)
2	8	1,8
3	36	8,0
4	117	25,9
5	112	24,8
6	76	16,9
7	64	14,2
8	32	7,1
9	6	1,3
Total	451	100,0

É de admitir a possibilidade de, em alguns processos clínicos, não estarem registados, adequadamente, todos os dados, nomeadamente naqueles casos em que alguma informação foi obtida no exterior, casos que nos foram transferidos, ou os casos diagnosticados há mais tempo.

Destes 44 doentes 23 tinham envolvimento de apenas 1 órgão e 18 de 2 órgãos, enquanto três outros doentes tinham envolvimento de 3, 4 e 5 órgãos, tabela-39.

Entre os oito doentes apenas com dois critérios, todos eram ANA positivos, enquanto apenas 1 cumpria critério imunológico, 4 tinham artrite, 1 LED, dois envolvimento renal e outros 2 tinham SAF. O tempo médio de acompanhamento foi de 125,8 meses (dp- 68,7, mn-34, mx-209) e nenhum doente faleceu.

No que refere aos 36 doentes com três critérios todos eram, igualmente, ANA positivos, 22 cumpriam critério imunológico, 12 apresentavam artrite, 3 eritema malar, 3 fotossensibilidade, 2 LED, 1 úlceras orais, 8 envolvimento renal, 2 neurológico e 12 SAF. O tempo médio de acompanhamento foi de 120,5 meses (dp- 92,2 , mn-19, mx-338) e ocorreram dois falecimentos.

4.3.10. Pele e mucosas

As manifestações cutâneas foram as mais frequentes, tendo ocorrido em 330 doentes (73,2 %), sendo que 263 tiveram o característico eritema malar, isolado ou em

associação, enquanto os restantes 67 tiveram outras manifestações cutâneas. A fotossensibilidade foi igualmente comum, tendo ocorrido em 245 doentes, o lúpus discóide em 66 e o lúpus sub agudo em 25.

Sessenta doentes tiveram úlceras orais, 7 dos quais não tinham outra manifestação muco-cutâneas.

Quando analisado o envolvimento muco-cutâneo na sua totalidade, e não apenas pelos critérios do ACR, verifica-se que ocorreu em 340 doentes, conforme a tabela 26. As manifestações clínicas extra critérios do ACR correspondem a lúpus subagudo e vasculites cutâneas.

Tabela 26.

Envolvimento da pele e mucosas

Doentes (n)	eritema malar	fotossensibilidade	lúpus discóide	úlceras orais	outras
138					
44					
29					
22					
19					
14					
7					
6					
6					
6					
6					
5					
5					
4					
4					
4					
4					

Doentes (n)	eritema malar	fotossensibilidade	lúpus discóide	úlceras orais	outras
3					
3					
2					
1					
1					
1					
Total de manifestações muco-cutâneas n = 340	263	245	66	60	31

4.3.11. Articulações

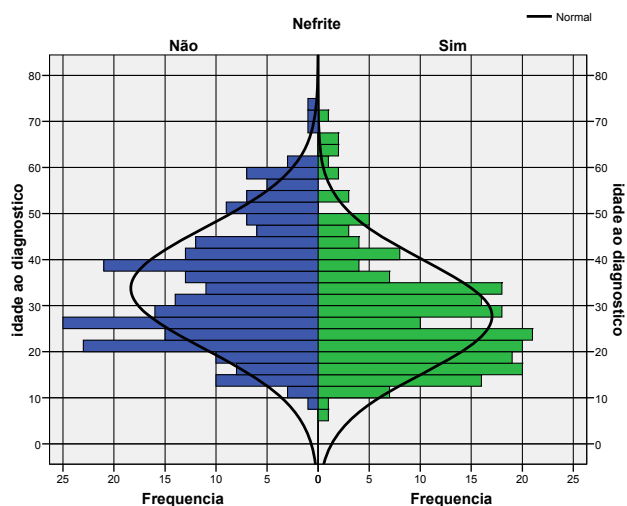
O envolvimento articular ocorreu em 299 doentes, 66,3 %, a quase totalidade sob a forma de artrite. Em 31 doentes a descrição nos processos clínicos apenas permitiu a classificação como artralgias.

4.3.12. Rim

A nefrite lúpica manifestou-se em 209 doentes, 46,3 %, sendo que, entre os 116 em que dispomos dessa informação, 34 (29,3 %) a teve como manifestação inicial, ou entre os primeiros sintomas, ou nos meses seguintes ao diagnóstico.

Figura 16.

Distribuição etária, ao diagnóstico dos doentes com e sem nefrite



Registou-se diferença significativa na idade ao diagnóstico entre os doentes com ou sem nefrite lúpica, figura 16 e tabela 27.

Tabela 27.

Idade média ao diagnóstico nos doentes com e sem nefrite

	com Nefrite média ± dp (n)	sem Nefrite média ± dp (n)	P
Idade média ao diagnóstico	27,7±12,2 (209)	33,9±13,1 (242)	<0,001

Foram efectuadas biopsias renais a 142 doentes, 68 % dos doentes com nefrite, que mostraram glomerulonefrite classe IV, de acordo com a classificação da OMS para a nefrite lúpica, em 64,8 % (92) dos doentes, classe III em 14,1 % (20), classe V em 11,3 % (16), classe II em 4,9 % (7) e classe VI em 1,4 % (2).. Em quatro doentes as biopsias foram inconclusivas e noutro revelou amiloidose, tabela 28.

Quando apenas analisados os doentes que fizeram as biopsias no HGSA, 123 doentes – 12 efectuaram-nas no HSJ e 7 noutros hospitais fora da região norte, antes de passarem a ser acompanhados no HGSA -, verifica-se que se mantêm, sensivelmente, as mesmas percentagens para as diversas classes da OMS, tabela 28 e figura 17.

Tabela 28.

Resultados das biopsias renais

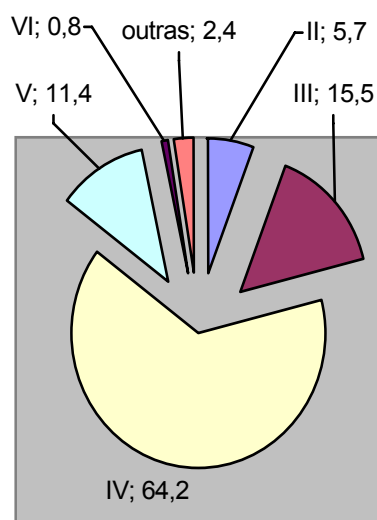
Classe OMS	II	III	IV	V	VI	inconclusivas	outras
No total da amostra (n=142)	7	20	92	16	2	4	1 amiloidose
Doentes HGSA (n=123)	7	19	79	14	1	2	1 amiloidose

HGSA – Hospital Geral Santo António

Alguns doentes tiveram segunda biopsia, cujos resultados não são aqui mostrados. Nos casos em que houve alteração de classe OMS optou-se pela classe mais elevada.

Figura 17.

Frequência (%) das diversas classes (OMS) de nefrite lúpica em 123 doentes do HGSA



A população de doentes com insuficiência renal crónica (IRC) – com creatinina igual ou superior a 1,5 mg/dl - é de 54 doentes, correspondendo a 12 % do total de doentes e 25,8 % daqueles com nefrite. Salienta-se que, a série do HGSA inclui alguns doentes que foram transferidos para o HGSA precisamente pelo problema renal, para eventual transplante e que passaram, desde então, a ser aqui acompanhados.

Quando se foca esta análise apenas nos doentes seguidos no HGSA desde o início da sua doença, a incidência da nefrite é um pouco menor, 40 %, assim como de IRC, 8,4 % do total de doentes e 21 % daqueles com nefrite.

Alguma forma de tratamento substitutivo dialítico foi necessária em 40 doentes – em 4 dos quais apenas episódica -, ou seja em 74,1 % dos doentes com IRC, em 19,1 % dos doentes com nefrite, ou, ainda, 8,9 % do total de doentes. Tal como acima descrito, também uma análise focada nos doentes diagnosticados no HGSA revela valores inferiores: 13 doentes, num dos quais episódico, correspondendo a 56,5, 11,9 e 4,8 %, respectivamente.

Na tabela 29 são identificados quais os factores associados ao desenvolvimento de IRC: o envolvimento do SNC, a pericardite, a serosite, a presença de anticorpo anti-DNA e a anemia hemolítica.

Tabela 29.

Factores associados ao desenvolvimento de IRC

	IRC (n=54)	sem IRC (n=397)	OR	P	IC a 95%
Anti-DNA positivo	40	216	2,2	0,015	1,16 - 4,08
Pericardite	14	49	2,5	0,008	1,26 – 4,89
Serosite	20	81	2,3	0,007	1,25 – 4,19
Anemia hemolítica	12	49	2,0	0,05	1,00 – 4,11
SNC	16	34	4,5	< 0,001	2,27 – 8,88

Analizando a progressão para IRC de acordo com o tipo de nefrite lúpica constata-se que tal aconteceu em 34,8 % dos doentes (32/92) com classe IV, dos quais 20 tiveram necessidade de diálise, em quatro episódica, em 25,0 % dos doentes em classe III, dos quais 4 precisaram de diálise, em 6,3 % dos em classe V (1/16), que teve necessidade de diálise e, por último, um dos dois doentes com classe VI que evoluiu para IRC terminal com tratamento dialítico.

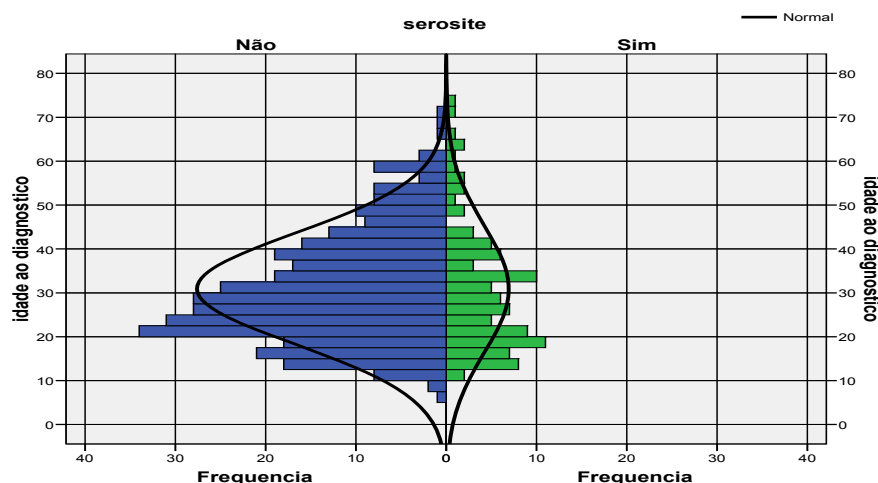
Em 18 doentes em IRC terminal foram efectuados 19 transplantes renais, que se mantêm funcionais em 17.

4.3.13. Serosas

Cento e dois doentes tiveram alguma manifestação de serosite: a pleurite ocorreu em 66 doentes, a pericardite em 63 e a ascite em dois. Vinte e nove doentes tiveram pleurite e pericardite. Não há diferenças significativas nas idades médias ao diagnóstico, entre os doentes que tiveram e os que não tiveram serosite, figura 18.

Figura 18.

Distribuição etária, ao diagnóstico dos doentes com e sem serosite

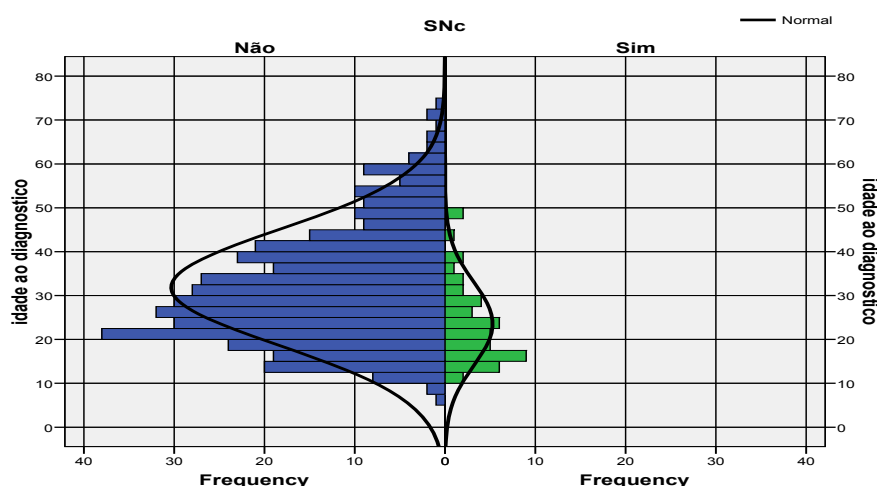


4.3.14. Sistema Nervoso Central

Cinquenta e um doentes tiveram manifestações do SNC: 27 tiveram convulsões, 23 manifestações psicóticas e 4 coreia. Em 2 doentes ocorreram coreia e psicose e num psicose e convulsões. Na figura 19 a distribuição etária dos doentes com e sem envolvimento do SNC.

Figura 19.

Distribuição etária, ao diagnóstico dos doentes com e sem envolvimento do SNC



4.3.15. Manifestações lúpicas que não fazem parte dos critérios

A alopecia foi registada em apenas 19 doentes, correspondendo, muito provavelmente, a um sub registo, tabela 30.

Igualmente, a linfadenopatia foi apenas descrita em 7 doentes, sendo que num deles foi manifestação inicial, correspondendo, seguramente, a sub registo.

A presença de vasculite foi descrita em 36 doentes: 34 com vasculite cutânea, 9 dos quais envolvendo exclusivamente os dedos; dos outros 2 doentes, um apresentava úlcera crónica de perna e, outro, uma mononeurite multiplex.

O envolvimento gastrointestinal foi diagnosticado em 21 doentes (4,7 %), a maioria com doença hepatobiliar: 10 hepatites, 2 colestases, 3 colangites, 4 pancreatites, 1 colite isquémica e 2 com ascite. Não é possível afirmar, na actual revisão a etiologia das hepatites, se relacionada com fármacos, se com a doença lúpica. Foram efectuadas 7 biopsias hepáticas revelando 5 alterações inespecíficas, uma compatível com hepatite autoimune e outra com colangite esclerosante.

Manifestações pulmonares ocorreram em 15 doentes (3,3 %): 6 com envolvimento do parênquima - pneumonites e infiltrados intersticiais -, 4 com hemorragias pulmonares, 2 com hipertensão pulmonar e 2 não especificados.

Ocorreram eventos vasculares / trombóticos em 64 doentes (14,2 %), 52 dos quais no contexto de síndrome antifosfolípido (SAF), abaixo analisado. As 39 trombooses venosas profundas (TVP) foram o evento mais comum, 35 das quais no contexto de SAF, 19 acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquémicos - 15 em doentes com SAF, 4 tromboembolismos pulmonares, todos relacionados com SAF, 3 enfartes agudos do miocárdio - 2 com SAF, 4 com necroses digitais e úlcera crónica de perna, 3 no contexto SAF, 2 doentes com trombooses múltiplas com SAF catastrófico, 1 trombose da artéria pulmonar e 1 nevrite óptica.

Tabela 30.

Outras manifestações lúpicas extra critérios do ACR

Manifestação clínica	Doentes (n)	Observações
Linfadenopatia	7	2 biopsias com “inflamação inespecífica”
Alopécia	19	
Vasculite	36	34 cutânea; 2 úlcera de perna; 1 mononeurite multiplex
Gastrointestinal	21	10 hepatites, 2 colestases, 3 colangites, 4 pancreatites, 1 colite isquémica e 2 ascite
Pulmão, excepto pleurite	15	6 pneumonites e infiltrados intersticiais, 4 hemorragias pulmonares, 2 hipertensão pulmonar e 2 não especificados
Eventos trombóticos n = 71	Total n = 64	Com SAF n = 52 doentes
	39	TVP 35
	19	AVC 15
	4	Tromboembolismo pulmonar 4
	3	Enfarte do miocárdio 2
	4	Necroses digitais e úlcera crónica de perna 3
	2	SAF catastrófico 2
	1	Trombose artéria pulmonar
	1	Nevrite óptica 1
Olho	7	2 vasculite, 1 trombose da veia central da retina, 1 nevrite óptica, 1 amaurose fugax, 2 não especificado
Miosite	6	
Miocardite	2	

O olho foi envolvido em 7 doentes: 2 com vasculite, um com trombose da veia central da retina, 1 nevrite óptica e 1 amaurose fugax. Em dois não estava especificado o tipo de envolvimento.

A miosite estava documentada em 6 doentes.

O envolvimento do miocárdio directamente relacionado com o LES foi diagnosticado em dois doentes.

4.3.16. Manifestações laboratoriais hematológicas

Alguma manifestação hematológica, figura 21, entre leucopenia, linfopenia, trombocitopenia ou anemia hemolítica, ocorreu em 63,8 % dos doentes (288) conforme tabela 31. A leucopenia foi a mais frequente e a anemia hemolítica a menos.

Tabela 31.

Tipo de envolvimento hematológico

	leucopenia	linfopenia	trombocitopenia	anemia hemolítica
Doentes % (n)	40,8 % (18)	29 % (131)	22,2 % (100)	13,5 % (61)

4.3.17. Manifestações laboratoriais imunológicas

Deficiências imunológicas

Em 11 doentes verificaram-se deficiências imunológicas: 8 com deficiência de imunoglobulinas - 6 selectiva de IgA, um de IgM e uma hipogamaglobulinémia -, enquanto os outros 3 apresentavam alguma deficiência de Complemento, 1 de C1q, 1 de C2 e 1 de C4.

Autoanticorpos

A pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA) foi positiva em 98,7 % (n=445) dos doentes e de anticorpos anti-DNA dupla cadeia (anti-DNA) foi positiva em 56,5 % (n=255), figura 20.

A presença dos anticorpos anti-DNA correlacionou-se com a leucopenia ($p<0,001$), com a linfopenia ($p=0,002$), com a anemia hemolítica ($p<0,001$), com a nefrite ($p<0,001$), com as manifestações muco-cutâneas ($p=0,04$), com a serosite ($p<0,001$) - pleurite ($p=0,01$) e pericardite ($p=0,02$) - com o número de órgãos envolvidos na doença ($p<0,001$) e o número de critérios ACR ($p<0,001$) e, ainda, com o sexo masculino

($p=0,04$). Não se correlacionou, significativamente, com os óbitos, aliás como nenhum outro autoanticorpo.

O critério imunológico do ACR foi cumprido em 335 doentes: 255 com anti-DNA positivo, 218 com VDRL falsamente positivo ou presença de anticorpos antifosfolípidos (anti-cardiolipina ou Lúpus anticoagulante - LAC) e 53 com anti-Sm.

Quanto à reactividade face aos antígenos ENA (*extractable nuclear antigens*), o largo espaço temporal compreendido neste coorte associou-se a variações apreciáveis, quer nos métodos da sua avaliação - desde técnicas de aglutinação a diferentes métodos imunoenzimáticos -, quer na diferente composição antigénica dos reagentes. Foram inicialmente utilizados como substrato antígenos nativos purificados, e, mais recentemente, proteínas ou peptídeos recombinantes, tendo como consequência variações na sensibilidade e especificidade inerentes a cada técnica utilizada, e traduzindo-se em resultados que, retrospectivamente, se podem questionar.

Um dos maiores problemas relaciona-se com a reactividade para os antígenos Sm e RNP, que fazem parte do mesmo complexo antigénico, o que, por esse motivo, torna difícil diferenciar as respectivas positivities quando são utilizados antígenos nativos, e que obriga, presentemente, à utilização quase generalizada de proteínas recombinantes.

Outra situação que pode ter como consequência diferentes resultados laboratoriais é relativa à determinação de anticorpos anti-SSA, devido à controvérsia científica quanto à inclusão da fracção Ro52 na composição do antígeno SSA/Ro, originando, nalguns casos, resultados diferentes consoante o método utilizado e, dentro da mesma metodologia, consoante a composição do extracto antigénico.

Apesar de tudo, é correcto fornecer esses resultados tal como foram classificados à época do teste, até porque as diversas séries publicadas utilizavam, então, os mesmos critérios.

Para comparação dão-se, igualmente, os resultados de acordo com a aplicação dos critérios que hoje se acham mais adequados, tabela 32.

Tabela 32.

Positividade para os ENA

n = 403	ENA	Sm	RNP	SS-A	SS-B
Resultados à data do teste (%)	52,7	17,6	21,3	38,9	18,3
Resultados com critérios actuais (%)		7,3	9,9	32,1	10,9

Correlacionando a presença de anticorpos anti-ENA com as manifestações clínico-laboratoriais verifica-se o seguinte:

- relação significativa da positividade para o antígeno Sm com o número de critérios do ACR ($p=0,001$), com as manifestações muco-cutâneas ($p<0,0001$), pulmonares ($p=0,01$) e com o sexo masculino ($p=0,02$),
- relação significativa da existência de anticorpos anti-RNP com o número de critérios do ACR ($p=0,01$), com as manifestações muco-cutâneas ($p=0,002$) e com a leucopenia ($p=0,01$),
- relação marginal da presença de anticorpos anti-SSA com a nefrite ($p=0,05$)
- relação significativa da presença de anticorpos anti-SSB com a nefrite ($p\leq 0,02$).

Nenhum dos anti-ENA se correlacionou significativamente com os óbitos.

Fazendo as mesmas correlações para a presença ou ausência de qualquer anti-ENA, no global, encontrou-se, apenas, relação significativa com as manifestações muco-cutâneas ($p=0,002$) e com a leucopenia ($p=0,02$).

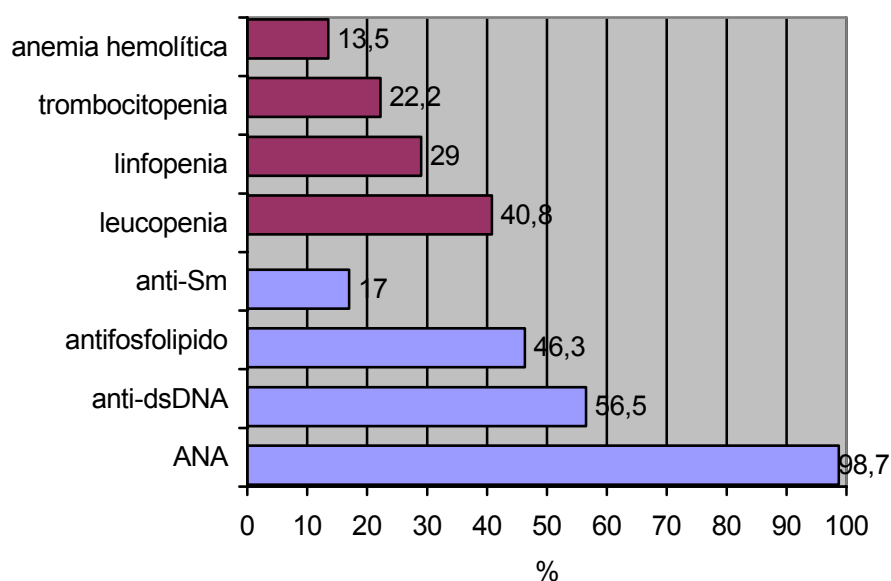
A presença de algum autoanticorpo antifosfolípido, IgM ou IgG anticardiolipina, IgM ou IgG anti Beta2glicoproteína I ou LAC foi positiva em 46,3 % dos doentes (209).

O LAC foi positivo em 54 doentes dos 163 em que estava registado no processo clínico, correspondendo a 33,1 %.

A existência de VDRL falsamente positivo ocorreu em 33 doentes, em que, com excepção de 3, todos tinham reactividade para algum dos anticorpos antifosfolípidos acima referidos.

Figura 20.

Manifestações laboratoriais hematológicas e imunológicas (%)



A presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL) correlacionou-se significativamente com a TVP ($p<0,0001$), e com a ocorrência de AVC ($p<0,03$), mas não com a história de abortamentos.

4.3.18. Outras doenças autoimunes associadas

Síndrome Antifosfolípido (SAF) secundário

O SAF foi diagnosticado em 74 doentes (16,4 %), que tiveram 91 eventos clínicos definidores do síndrome. As manifestações clínicas associadas, tabela 33, com alguns doentes apresentando mais que uma, foram: 35 trombozes venosas profundas em 32 doentes, 15 acidentes vasculares cerebrais, transitórios ou estabelecidos, 3 envolvimento do sistema nervoso central, 3 com coreia, 3 alterações da memória e lesões na substancia branca, 1 nevrite óptica, 6 com abortamentos, 3 com trombocitopenia, 4 tromboembolismos pulmonares, 2 SAF catastróficos, 3 com úlceras e isquemia digital e 2 com enfarte agudo do miocárdio. Em 12 doentes o evento definidor não estava especificado no processo clínico disponibilizado.

Tabela 33.

Eventos definidores de SAF – 74 doentes, 91 eventos clínicos

Eventos	n	Eventos	n
TVP	35	Trombocitopenia	3
AVC	15	Tromboembolismo pulmonar	4
Envolvimento do SNC	3	SAF catastrófico	2
Coreia	3	Úlceras e isquemia digital	3
Lesões na substancia branca	3	Enfarte agudo do miocárdio	2
Abortamentos	6	Nevrite óptica	1
Não especificado	12		

Comparando os doentes com SAF secundário *versus* os doentes sem SAF aqueles tinham menor incidência de lesões muco-cutâneas e maior de envolvimento do SNC, assim como de história de abortos e, em especial, de AVC e TVP, tabela 34.

Tabela 34.

Comparação de doentes com e sem SAF

	com SAF n=74	sem SAF n=377	P
Rim	30	179	NS
Artrite	48	251	NS
Pele e mucosas	48	292	0,02
Serosite	15	87	NS
SNC	15	43	0,05
Hematológico	51	240	NS
AVC	15	5	<0,000
TVP	35	4	<0,000
Abortos	17	49	0,03

Envolvendo a Tiróide

Trinta doentes apresentavam manifestações relacionadas com a tiróide: 12 com hipotireoidismo, 6 com hipertireoidismo, 7 apenas referindo bócio e 5 sem outra especificação do tipo de envolvimento.

Síndrome de Sjogrën

O Síndrome de Sjogrën, com as suas características manifestações de xerostomia e xeroftalmia foi diagnosticado em 13 doentes. Não foram avaliadas, nesta revisão, outras causas possíveis de síndrome seco, tendo, apenas, sido contabilizados os diagnósticos claramente expressos de síndrome de Sjogrën.

Outras

Uma doente apresentava síndrome poliglandular autoimune e 2 outros com síndrome de sobreposição entre esclerodermia, LES e SAF e, outro, esclerodermia, LES e artrite reumatóide.

4.3.19. Neoplasias associadas

Foram detectadas 16 neoplasias nos doentes com LES (n=424), correspondendo a 3,8 %. Os tumores mais comuns foram do útero, dois dos quais in situ, seguidos dos linfomas B, sendo 1 da glândula lacrimal e outro MALT, tabela 35.

Tabela 35.

Neoplasias nos doentes com LES

Neoplasia	Doentes (n)
Útero	5
Linfomas Não Hodgkin B	3
Mama	2
Cólon e recto	2
Timoma	1
Melanoma	1
Espinocelular da pele	1
Medular da tiróide	1
Total	16 (3,8 %)

Os doentes eram todos do sexo feminino, com uma idade média de 51,8 anos (32 – 79). Dois destes doentes tinham tido envolvimento renal e um neurológico.

Em outros dois doentes diagnosticaram-se gamopatias monoclonais de significado indeterminado (MGUS).

4.3.20. Infecções oportunistas

Os efeitos da própria doença e da terapêutica imunossupressora, que muitos destes doentes necessitam de fazer, confere-lhes um risco elevado de contraírem infecções. Para além das infecções correntes na comunidade ou das infecções nosocomiais, quando estão internados, estão sujeitos a infecções ditas oportunistas, ou seja, que não ocorreriam se não existisse imunodepressão, num conceito similar ao da infecção pelo VIH.

As causas de imunodeficiência nos doentes com LES são variadas, desde a própria doença até aos imunossupressores utilizados. Num estudo em 28 doentes, que colheram sangue para avaliação das populações linfocitárias, no contexto de investigação de

infecção ou de linfocitopenia, incluindo seis doentes na investigação ao diagnóstico, verificou-se que 22 (78,6 %) tinham linfopenia CD4 ($< 700 /\text{mm}^3$), sendo que 16 tinham CD4 < 500 (57,1 %) e 9 (32,1%) tinham mesmo profunda linfopenia CD4, menos de 200 / mm^3 . Quando avaliada a relação CD4:CD8, 11 doentes (39,3%) tinham essa relação menor que 1, achado que é característico da infecção estabelecida pelo vírus da imunodeficiência humana.

Salienta-se que 21 das 28 doentes, todas mulheres e com uma idade média de 51,4, não tinham história de uso de imunossuppressores e que 7 destes doentes vieram a falecer. O SLEDAI médio à data da avaliação dos linfócitos CD4 era, em 26 doentes, 9 (0-23), ou seja, envolvendo todo o espectro de gravidade da doença – de ausência de actividade até actividade severa.

Em catorze doentes ocorreu alguma infecção classificada como oportunista, tabela 36, com predominância das Tuberculoses extra-pulmonares. Nenhuma destas infecções oportunistas foi causa de morte.

Tabela 36.

Infecções Oportunistas nos doentes com LES

Infecções Oportunistas	Doentes (n)
Tuberculose Extra-pulmonar	7
Tuberculose Ganglionar	3
Tuberculose Disseminada	1
Tuberculose Renal	1
Tuberculose Genital	1
Tuberculose cutânea	1*
Infecções Fúngicas	3
meningites criptocócicas	2
aspergilose pulmonar	1
Infecções Víricas	2
infecções a citomegalovirus	2
pneumonia por pneumocystis jiroveci	1
salmoneloses sistémicas	3#
Total	14

* em conjunto com criptococose; # 1 em conjunto com tuberculose pulmonar

Destes 14 doentes, em 4 foram avaliadas as populações linfocitárias, na investigação da infecção, verificando-se que todos tinham menos de 500 /mm³; o doente com pneumocistose tinha 324 /mm³ e os outros três tinham menos 200.

A infecção pelo HIV, transmitida sexualmente, foi diagnosticada em duas doentes cuja doença lúpica tem estado estável nos anos subsequentes ao diagnóstico da infecção.

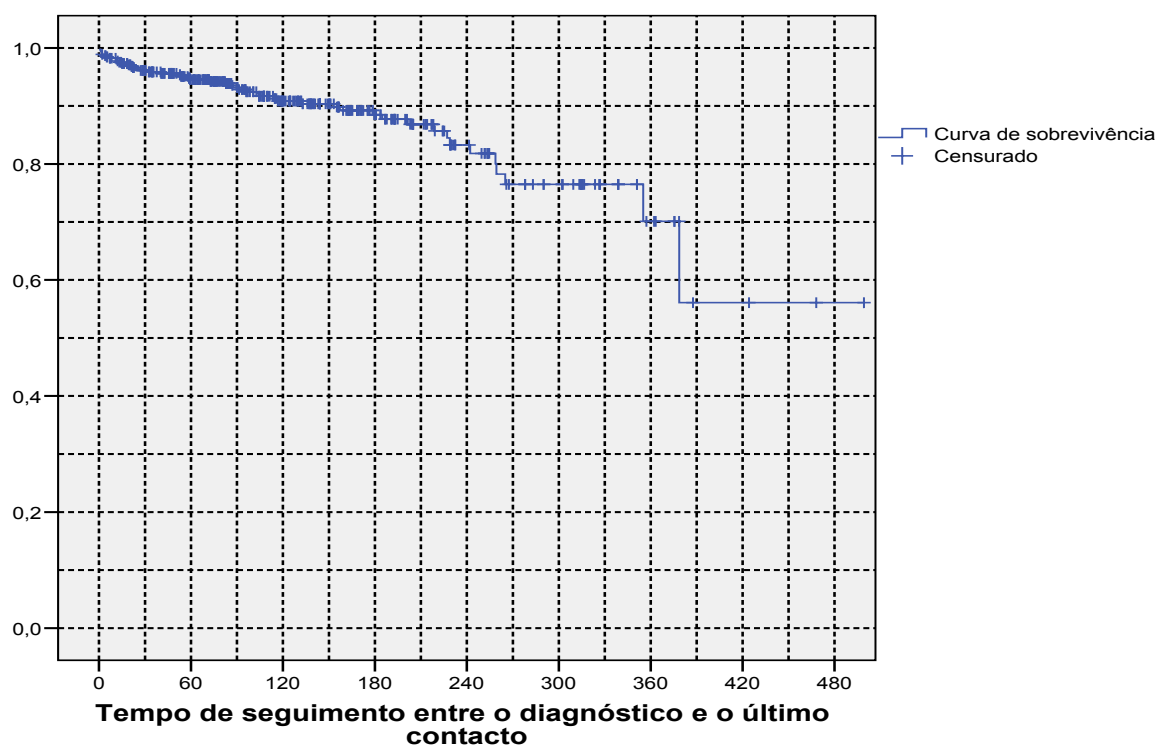
4.3.21. Estado vital ao último contacto

A 31 de Maio de 2006 tinham falecido 48 doentes (10,6 %) e de 15 tinha-se perdido o contacto.

Aos cinco anos 94 % dos doentes estão vivos, 90 % aos 10 anos e 88 % aos 15 anos, figura 21 e tabela 37.

Figura 21.

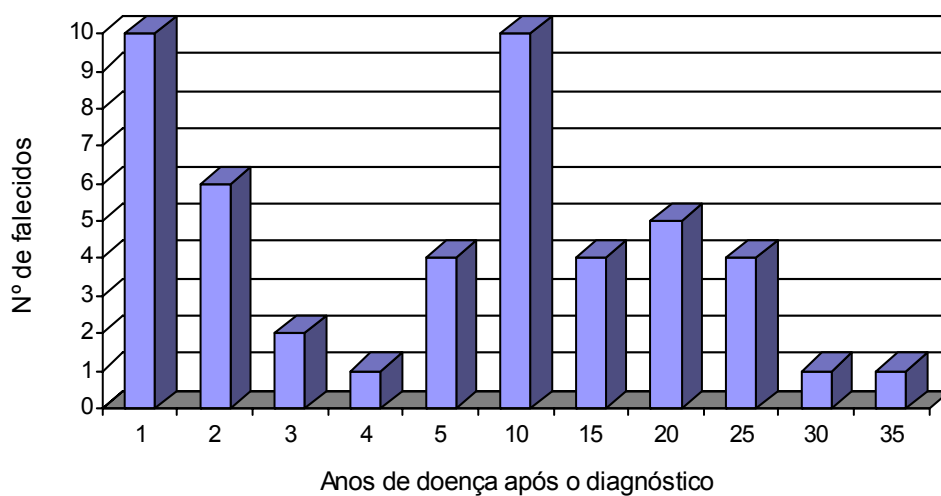
Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos doentes com LES seguidos no HGSA



Existem dois picos de mortalidade - um no primeiro ano, particularmente nos primeiros seis meses, e outro entre os 5 e 10 anos, figura 22.

Figura 22.

Distribuição da mortalidade por anos após o diagnóstico

**Tabela 37.***Life Table* correspondente à curva de sobrevivência dos doentes com LES seguidos no HGSA

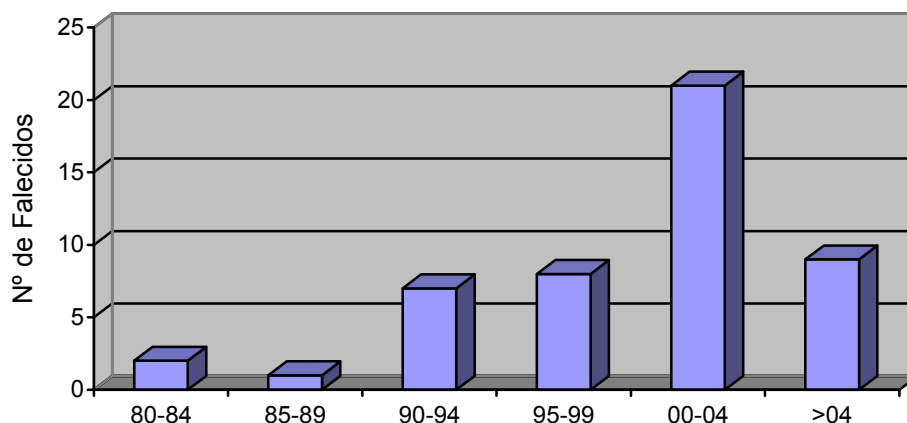
Intervalo em meses	Número dos que entram em cada intervalo	Número dos que saem no intervalo	Número dos expostos ao risco	Número de falecimentos	Proporção cumulativa de sobreviventes no final do intervalo
0	450	10	445	10	0,98
12	430	24	410	6	0,99
24	400	16	392	2	0,99
36	382	19	372	1	1,00
48	362	24	350	4	0,99
60	334	30	319	0	1,00
72	304	30	289	2	0,99
84	272	19	262	4	0,98
96	249	21	238	2	0,99
108	226	17	217	2	0,99
120	207	16	199	0	1,00
132	191	14	184	1	0,99
144	176	16	168	1	0,99
156	159	16	151	1	0,99
168	142	21	131	1	0,99

Intervalo em meses	Número dos que entram em cada intervalo	Número dos que saiem no intervalo	Número dos expostos ao risco	Número de falecimentos	Proporção cumulativa de sobreviventes no final do intervalo
180	120	11	114	1	0,99
192	108	11	102	1	0,99
204	96	16	88	0	1,00
216	80	8	76	2	0,97
228	70	11	64	1	0,98
240	58	4	56	1	0,98
252	53	7	49	2	0,96
264	44	2	43	1	0,98
276	41	4	39	0	1,00
288	37	2	36	0	1,00
300	35	4	33	0	1,00
312	31	10	26	0	1,00
324	21	4	19	0	1,00
336	17	3	15	0	1,00
348	14	3	12	1	0,92
360	10	2	9	0	1,00
372	8	3	6	1	0,85
384	4	1	3	0	1,00
396	3	0	3	0	1,00
408	3	0	3	0	1,00
420	3	1	2	0	1,00
432	2	0	2	0	1,00
444	2	0	2	0	1,00
456	2	0	2	0	1,00
468	2	1	1	0	1,00

Analisando os falecimentos dos doentes pelos anos em que ocorreram, figura 23, constata-se que a grande maioria ocorreu depois de 2000.

Figura 23.

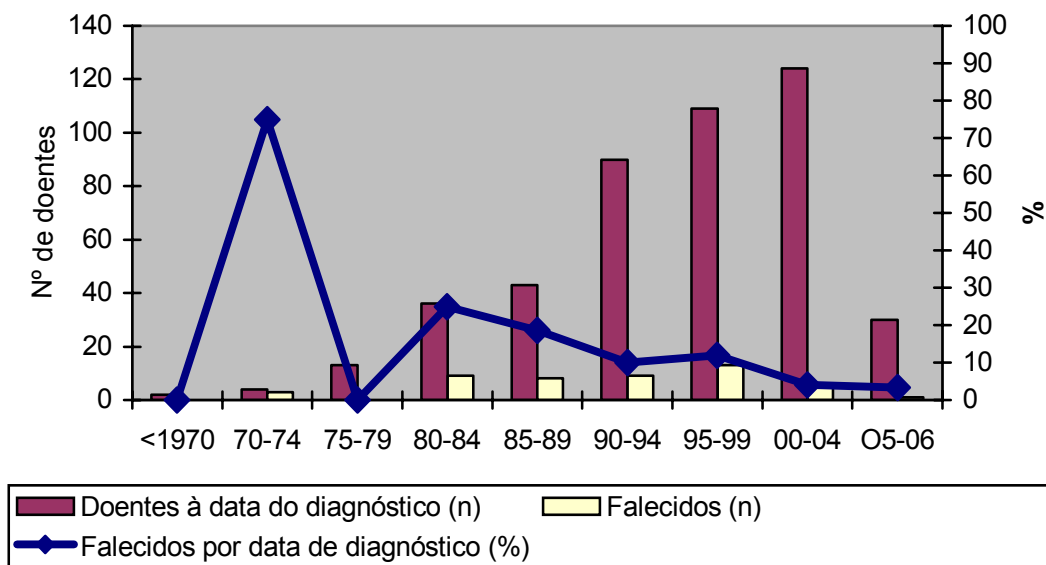
Anos em que ocorreram os óbitos



No entanto, a taxa de falecimentos, em relação ao número de doentes diagnosticados, tem diminuído ao longo dos anos como se pode observar, figura 24.

Figura 24.

Taxa de falecimentos ao longo dos anos



4.3.22. Manifestações clínicas versus anos de diagnóstico

Avaliou-se o tipo de envolvimento orgânico nos doentes que entraram no HGSA em diferentes anos podendo constatar-se, figuras 25 a 32, que as manifestações músculo-esqueléticas, aumentaram, percentualmente, de 50 para 80 % entre 1970 e 1990, para estabilizar, desde então, nos 60 %; as manifestações muco-cutâneas diminuíram, dos 100 %, para os 70 %, na década de 80, mantendo-se estável a partir daí, enquanto o rim

apresenta uma variação entre os 100 % nos doentes mais antigos, em muito menor número, até aos 30 a 40 % actuais. Similar evolução decrescente teve a serosite, e, em menor escala, o envolvimento do SNC, ao contrário das manifestações vasculares / trombose que aumentaram dos 0 aos 30 % na década de 90, com diminuição subsequente. O envolvimento pulmonar e cardíaco, principalmente relacionados com a pleurite e a pericardite, respectivamente, têm, de igual forma, tendencialmente diminuído ao longo dos anos.

Estas variações na incidência do envolvimento orgânico podem ser aparentes, pois estão a comparar-se anos com diferentes acessibilidades ao SNS, que poderão traduzir, muito possivelmente que, nos anos recentes, os doentes com LES acedem em maior número, e mais precocemente, ao hospital do que no passado.

Figura 25.

Envolvimento músculo-esquelético ao longo dos anos

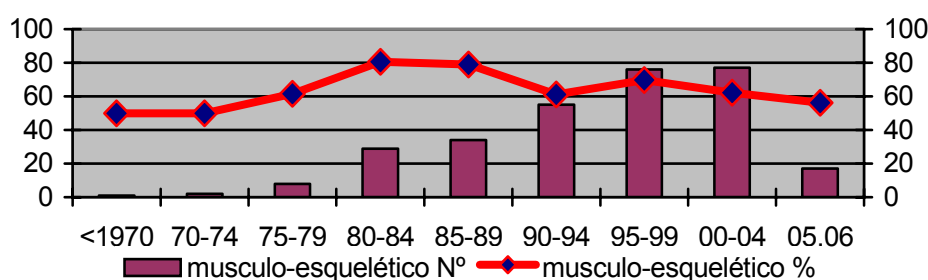


Figura 26.

Envolvimento muco-cutâneo ao longo dos anos

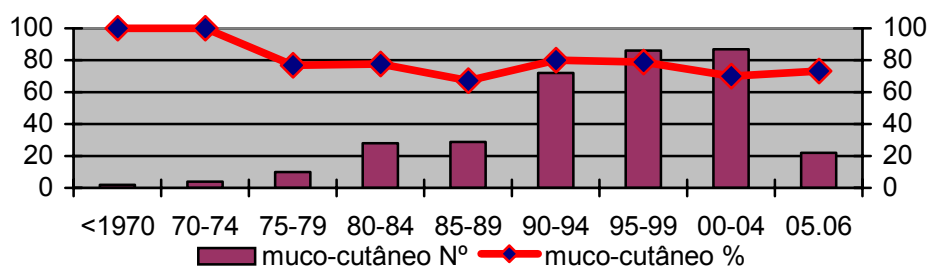


Figura 27.

Envolvimento renal ao longo dos anos

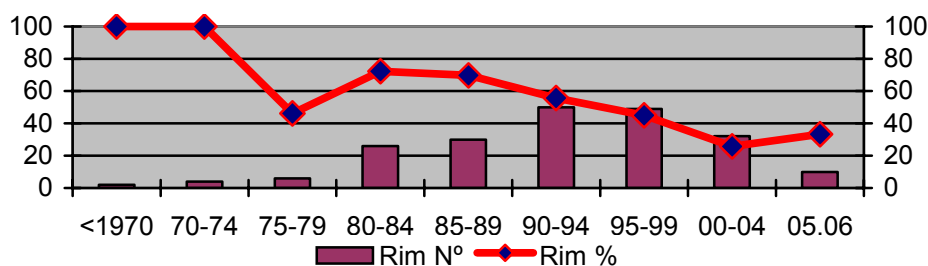
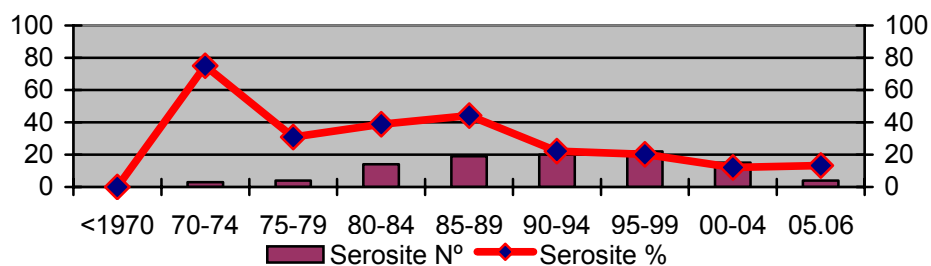
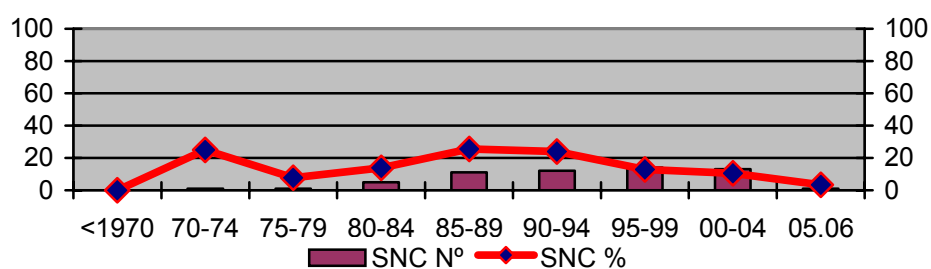


Figura 28.

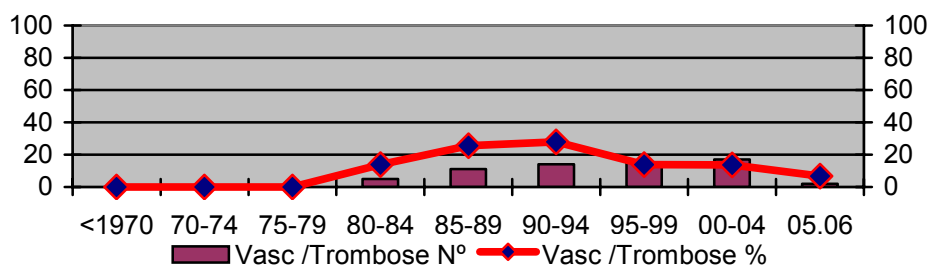
Envolvimento das serosas ao longo dos anos

**Figura 29.**

Envolvimento do SNC ao longo dos anos

**Figura 30.**

Envolvimento vascular / trombose ao longo dos anos

**Figura 31.**

Envolvimento pulmonar ao longo dos anos

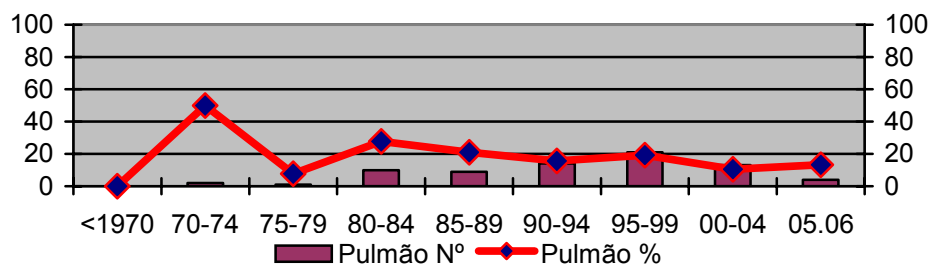
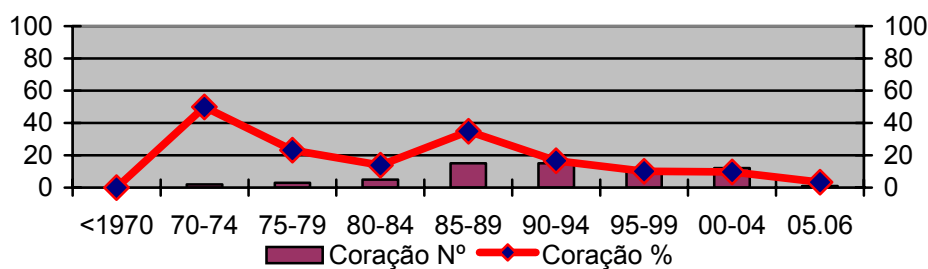


Figura 32.

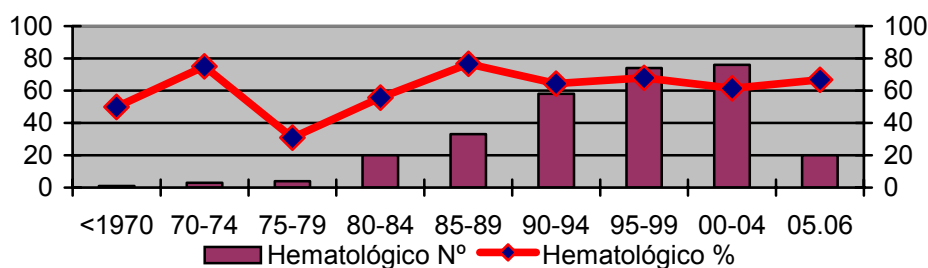
Envolvimento do coração ao longo dos anos



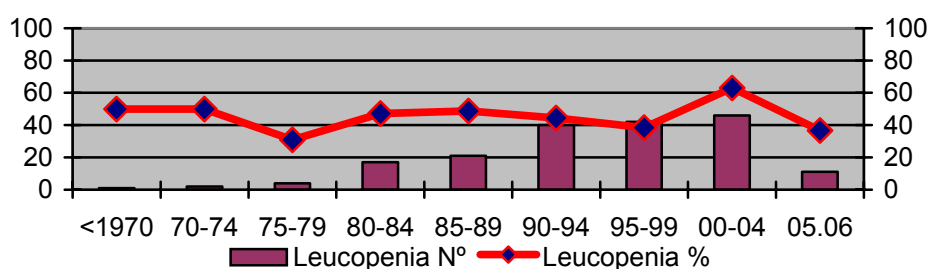
As diversas manifestações do foro hematológico têm-se mantido globalmente estáveis ao longo dos anos, figuras 33 a 36.

Figura 33.

Envolvimento hematológico ao longo dos anos

**Figura 34.**

Leucopenia ao longo dos anos

**Figura 35.**

Trombocitopenia ao longo dos anos

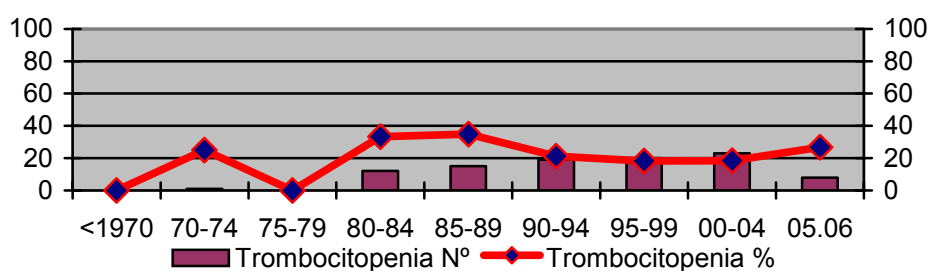
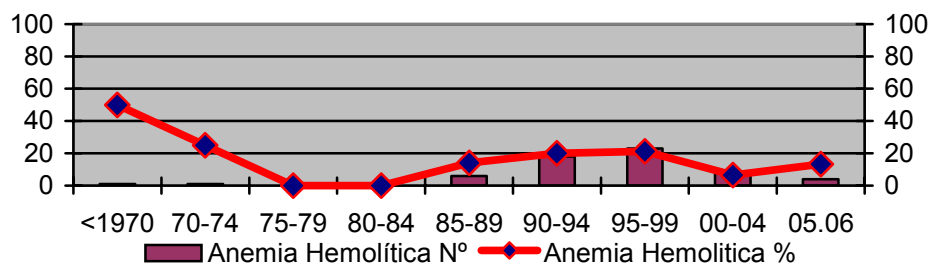


Figura 36.

Anemia hemolítica ao longo dos anos



4.3.23. Distribuição dos doentes por número de critérios do ACR e número de órgãos envolvidos

Conforme dados nas tabelas 38 e 39, mais de 90 % dos doentes têm envolvimento de pelo menos dois órgãos e, em 62,3 %, três ou mais órgãos estão envolvidos na doença lúpica. Salienta-se que apenas 24 doentes, 5,3 %, têm seis ou mais órgãos atingidos pela doença.

No geral, a maior número de critérios ACR corresponde maior número de órgãos envolvidos na doença mas, tal como atrás referido, mesmo doentes sem os quatro critérios mínimos para o diagnóstico de LES, de acordo com o ACR, podem ter 3, 4 ou 5 órgãos envolvidos, tabela-39.

Tabela 38.

Número de órgãos envolvidos

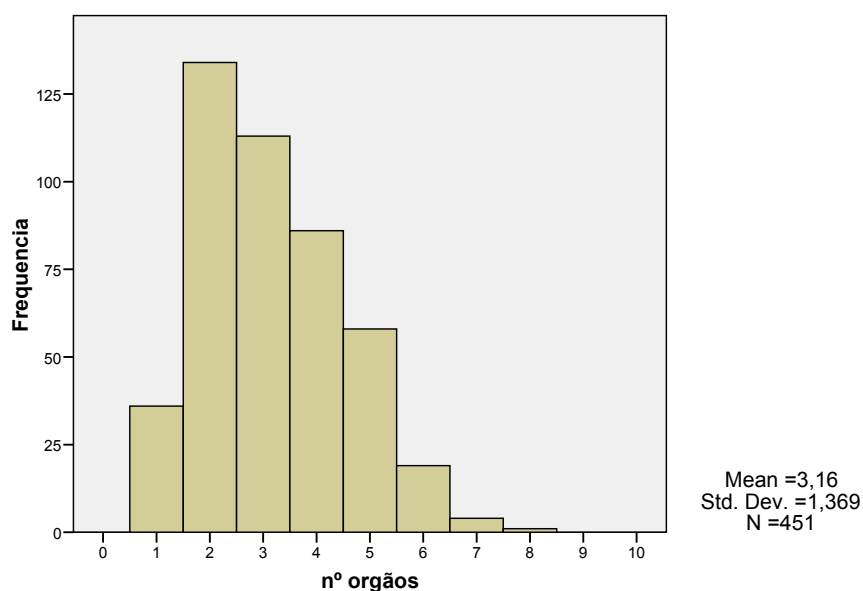
nº de órgãos	frequência (n)	frequência (%)
1	36	8,0
2	134	29,7
3	113	25,1
4	86	19,1
5	58	12,9
6	19	4,2
7	4	0,9
8	1	0,2
Total	451	100,0

Tabela 39.Número de critérios ACR *versus* de número de órgãos

nº de critérios ACR	nº de órgãos								Total (n)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
2	7	0	0	1	0	0	0	0	8
3	16	18	1	0	1	0	0	0	36
4	11	73	24	7	2	0	0	0	117
5	2	31	49	17	11	2	0	0	112
6	0	11	24	30	11	0	0	0	76
7	0	1	13	24	15	8	2	1	64
8	0	0	2	7	17	5	1	0	32
9	0	0	0	0	1	4	1	0	6
Total	36	134	113	86	58	19	4	1	451

Figura 37.

Distribuição dos doentes por nº de órgãos envolvidos



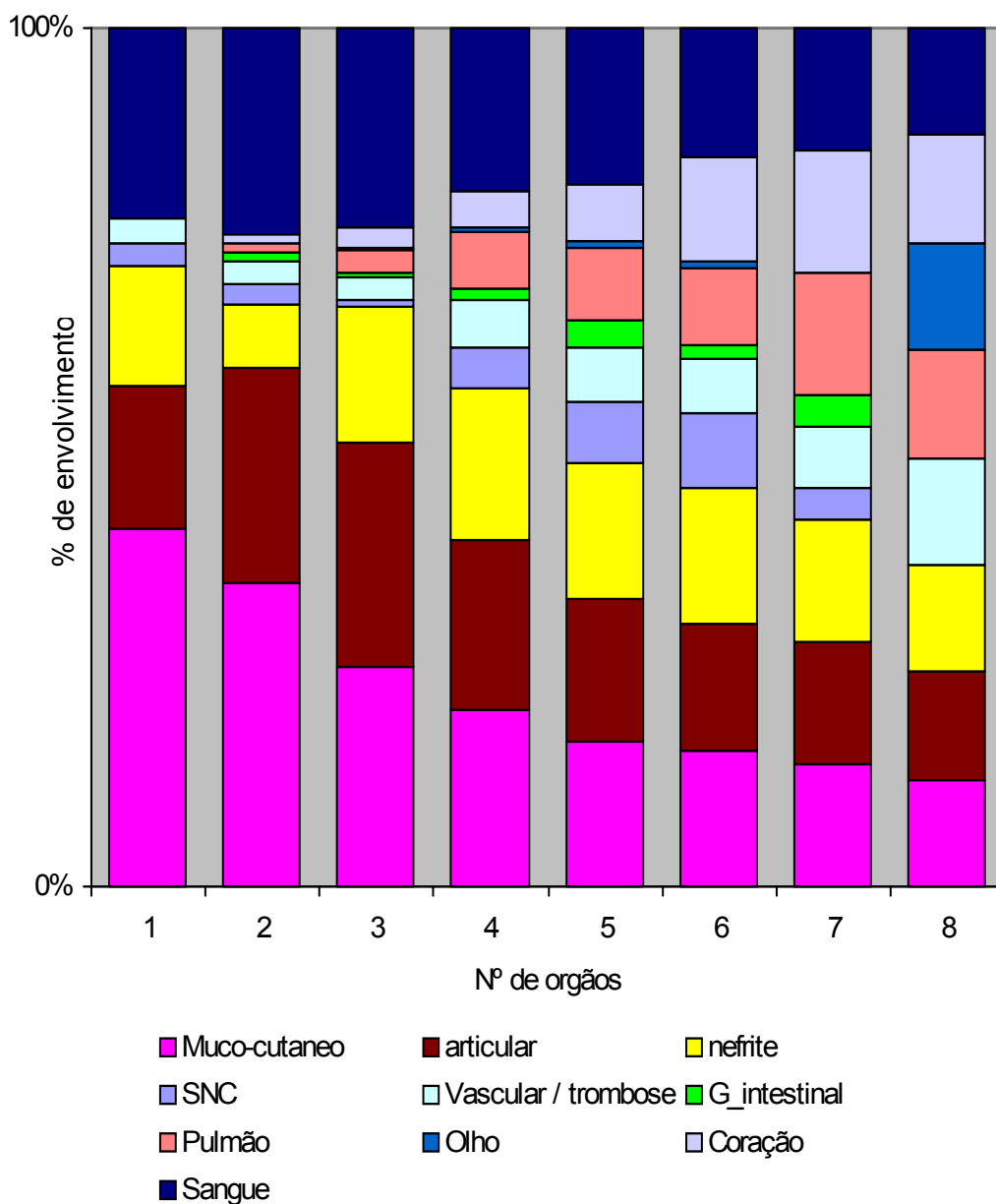
A média de órgãos envolvidos foi de 3,16, com um dp de 1,36, uma mediana de 3 e moda de 2, figura 37.

Tabela 40.

Número e tipo de órgãos envolvidos

Nº de órgãos envolvidos	Pele e mucosas	Músculo esquelético	Nefrite	SNC	Vascular trombose	Gastro- intestinal	Pulmão	olho	Coração	Sangue
1 (n=36)	15	6	5	1	1	0	0	0	0	8
2 (n=134)	95	67	20	6	7	3	3	0	3	64
3 (n=113)	87	88	54	3	9	1	9	1	8	79
4 (n=86)	71	68	61	16	19	5	22	2	15	65
5 (n=58)	49	48	46	21	18	9	25	2	19	53
6 (n=19)	18	17	18	10	7	2	10	1	14	17
7 (n=4)	4	4	4	1	2	1	4	0	4	4
8 (n=1)	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1
TOTAL	340	299	209	58	64	21	74	7	64	291

Numa análise global sobre o número e tipo de órgãos, tabela 40 e figura 38, o atingimento muco-cutâneo e músculo-esquelético, assim como do sangue, têm maior importância nos doentes com menor número de órgãos envolvidos, ao contrário do coração, pulmão e vascular / trombose. O envolvimento do SNC igualmente tende a aumentar de acordo com o número de órgãos, mas não tão significativamente, enquanto o envolvimento renal é o mais constante independentemente do número de órgãos.

Figura 38.Envolvimento orgânico (%) *versus* nº de órgãos envolvidos

4.3.24. Associações de órgãos e padrões clínicos mais frequentes

Globalmente, a associação de órgãos mais comuns é constituída pela pele e mucosas em conjunto com o sistema músculo-esquelético, 230 doentes. Com três órgãos a associação mais frequente é constituída por aqueles dois órgãos e o sistema hematológico, 138 casos, figura 39, logo seguida da associação com o rim, em 116 doentes, figura 40, e com estes quatro órgãos 79 doentes, tabela 41. Apenas dois doentes não têm envolvimento de algum destes quatro órgãos.

Nos gráficos de *Vein*, abaixo reproduzidos, figura 39 e 40, podem observar-se as sobreposições de envolvimento muco-cutâneo e articular com o sistema hematológico e o rim. No primeiro caso, em 442 doentes com algum dos três órgãos envolvidos mais de 30% apresentam sobreposição dos três, enquanto com o aparelho renal, em 433 doentes com alguma destas manifestações clínicas, mais de um quarto dos doentes apresenta envolvimento, em algum tempo de evolução da doença, dos três órgãos.

Figura 39.

Sobreposição do envolvimento dos principais órgãos – I

Pele, articulações e Hematológico (n=138 em 442 com alguma destas manifestações)

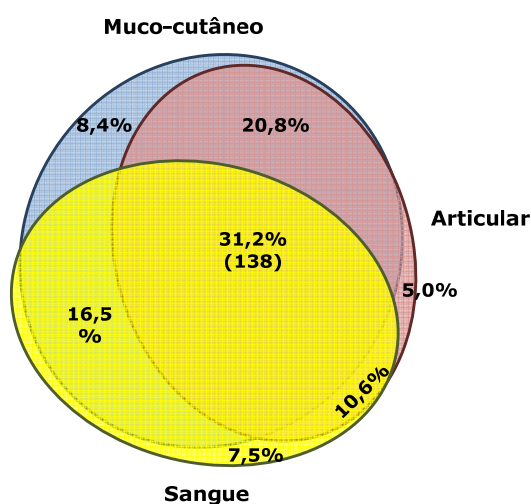
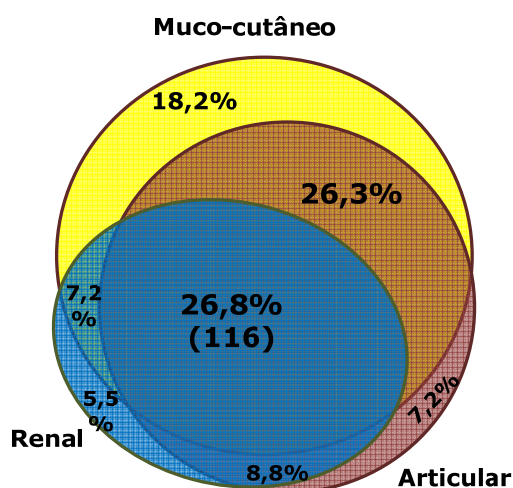


Figura 40.

Sobreposição do envolvimento dos principais órgãos –II

Pele, articulações e rim (n=116, em 433 com alguma destas manifestações)



Numa análise dirigida aos 4 órgãos mais frequentemente envolvidos - pele, articular, hematológico e rim - constata-se que dos 451 doentes, só 2 doentes não apresentam algum destes órgãos atingidos. Nas figuras 41 e 42 e na tabela 41 são apresentadas a distribuição desse envolvimento. No total, são constatadas 16 diferentes combinações de envolvimento destes 4 órgãos.

Figura 41.

Visualização gráfica da presença ou ausência dos principais órgãos envolvidos no LES (N=451)

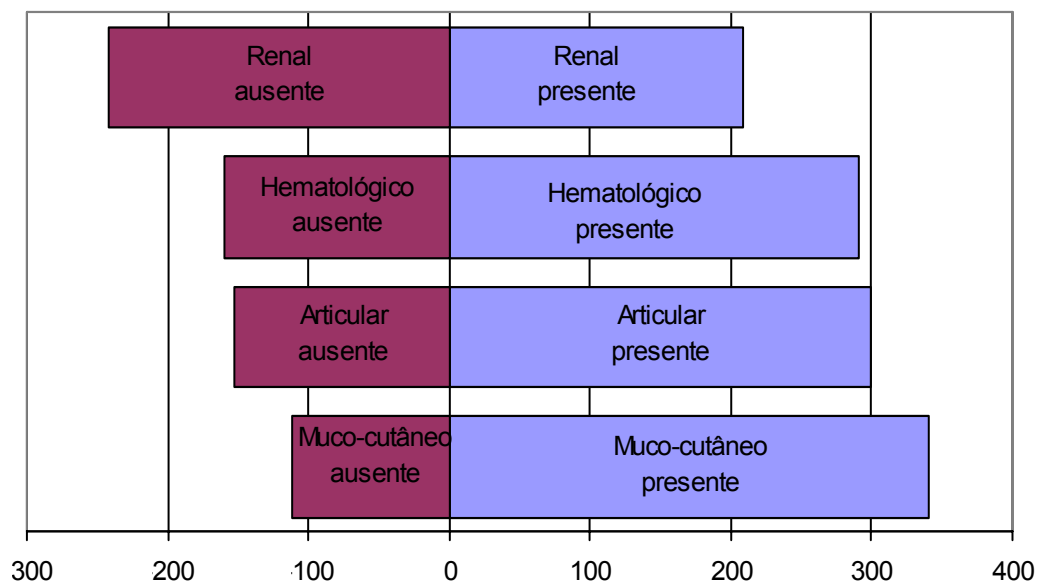


Figura 42.

Envolvimento orgânico no LES – os 4 órgãos mais frequentes

Legenda correspondente à tabela 41

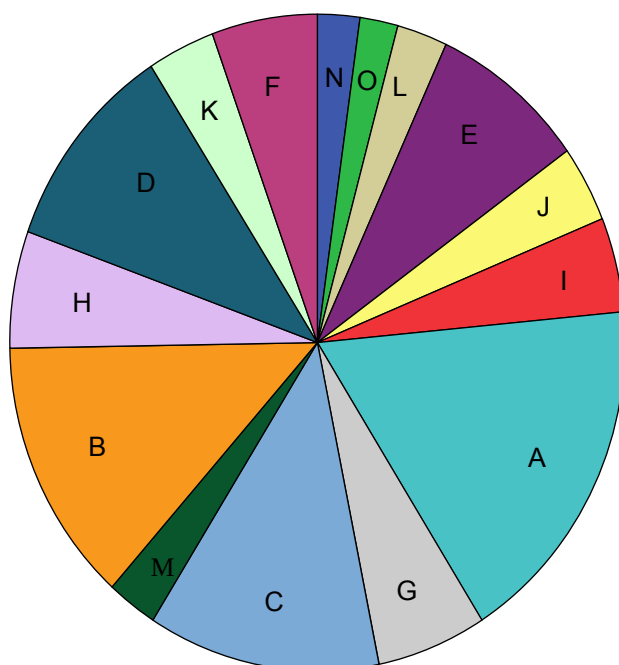


Tabela 41.

Envolvimento orgânico no LES – os 4 órgãos mais frequentes

Doentes (n=451)	Pele n = 340	Articular n = 299	Sangue n = 291	Rim n = 209
79 (A)				
59 (B)				
55 (C)				
47 (D)				
37 (E)				
26 (F)				
26 (G)				
25 (H)				
21 (I)				
17 (J)				
16 (K)				
12 (L)				
12 (M)				
10 (N)				
7 (O)				
2				

Na figura 43 podem visualizar-se os padrões clínicos mais frequentes, de acordo com os quatro órgãos mais atingidos cumulativamente, em comparação com a dimensão da amostra, figura 43-A.

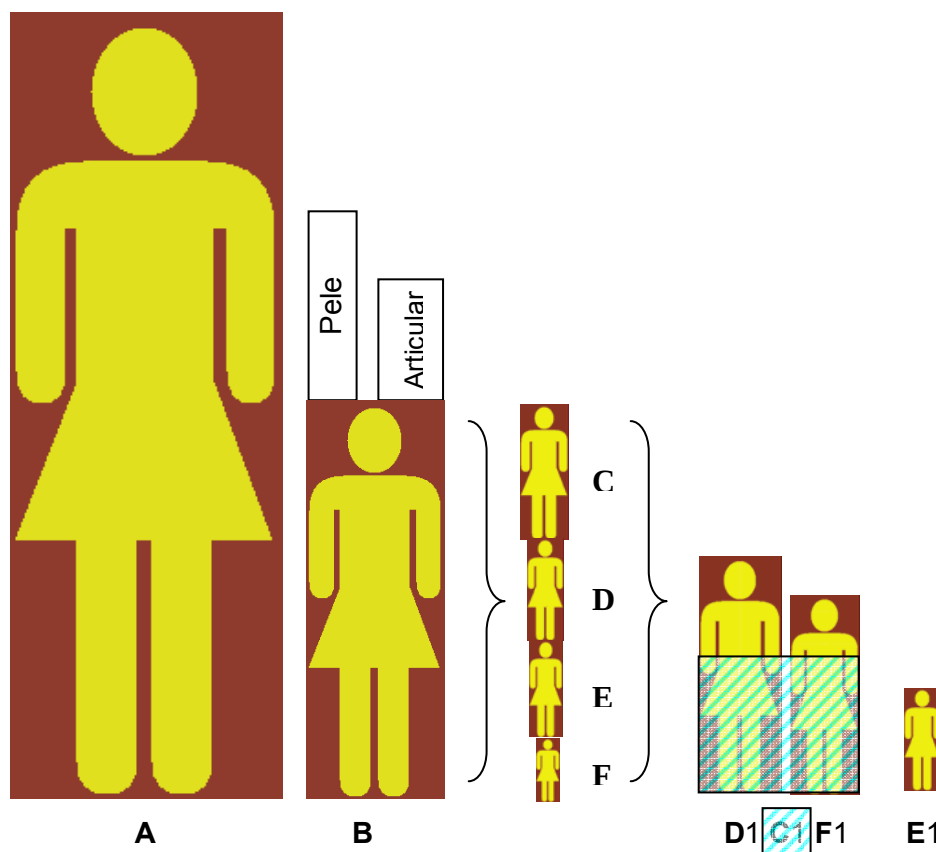
Metade dos doentes, figura 43-B, (51 %) apresentou envolvimento conjunto mucocutâneo e articular. As duas colunas acima da imagem representam a restante proporção de casos com aquelas manifestações isoladas.

Entre os doentes constituintes do padrão B, mais de um terço (34,3%) apresentou, também, atingimento hematológico e renal - padrão C -, cerca de um quarto (25,7%) apresentou, apenas, mais envolvimento hematológico - padrão D -, outro quarto (23,9%)

não apresentou qualquer outro órgão - padrão E -, e, ainda, um outro grupo, menor (16,1%), com concomitante envolvimento renal - padrão F, figura 43-CDEF.

Figura 43.

Visualização gráfica dos padrões clínicos mais frequentes



Alternativamente, e, talvez, mais apropriado - atendendo a que numa perspectiva cumulativa temporal nunca se sabe que órgão, ou que associação de órgãos, aparece primeiro - poderá representar-se os doentes do padrão B com a figura D1, que corresponde aos doentes com envolvimento hematológico total neste grupo, a figura F1, traduzindo aqueles com lesão renal, em C1 doentes com sobreposição hematológica e renal e, por último, a figura E1, sem outros órgãos envolvidos.

Na tabela 42 é apresentada a distribuição das diversas associações de todos os órgãos. No total, 125 diferentes combinações de envolvimento dos diversos órgãos foram constatadas nesta amostra de doentes. No entanto, as cinco associações de órgãos mais comuns correspondem a 38,1 % dos doentes e as dez a mais de metade dos doentes (51,4 %).

Tabela 42.

Envolvimento orgânico no LES – todos os órgãos

Doentes (n)	Pele	Articular	Sangue	Rim	Pulmão	Coração	SNC	Vascular Trombose	Gastro- intestinal	Olho
42										
41										
36										
31										
22										
16										
15										
11										
9										
9										
8										
8										
7										
6										
6										
6										
5										
5										
5										
5										
4										
4										
4										
4										
3										
3										
3										
3										
3										
3										
3										
3										

[illegible]

[illegible]

Nas tabelas seguintes são apresentados os vários padrões clínicos da doença lúpica, decorrentes das diferentes associações de órgãos, em doentes com 3 órgãos envolvidos, tabela 43, com 4, tabela 44 e 5 órgãos, tabela 45. Como seria de esperar, quanto mais órgãos atingidos mais combinações possíveis - com 3 órgãos, 113 doentes e 23 diferentes associações, com 4, 86 doentes e 30 associações e com 5, 58 e 29, respectivamente.

4.3.25. Características por género

Avaliaram-se todos os itens registados no protocolo em função do género, na tentativa de identificar particularidades associadas ao LES em indivíduos do sexo masculino. Na tabela 46 são apresentados os valores referentes às idades médias aos primeiros sintomas e diagnóstico, que mostram terem as mulheres o diagnóstico efectuado, significativamente, em idade mais jovem, enquanto não se registam diferenças significativas nos tempos entre primeiros sintomas e diagnóstico.

Tabela 46.

Idades e tempos de *follow-up* e género

	Homens					Mulheres				
	n	mn	mx	Média	dp	n	mn	mx	Média	dp
idade aos primeiros sintomas	35	13	70	33,1	16,65	370	5	73	28,3	12,07
idade ao diagnóstico	40	12	70	35,1	17,10	411	7	74	30,6	12,55
idade ao último contacto	40	21	79	46,1	16,42	411	11	87	41,4	13,89
tempo (meses) entre primeiros sintomas e diagnóstico	35	0	244	30,3 *	56,35	370	0	302	30,3 **	50,81
tempo (meses) entre diagnóstico e último contacto	40	13	324	133,0	83,24	411	0	490	131,0	95,24

* mediana = 4, moda = 0; ** mediana=10, moda=0

Na tabela 47 apresentam-se as diferentes manifestações clínicas por género, encontrando-se diferenças significativas, apenas, nas manifestações cutâneas, eritema malar e fotossensibilidade, menos frequentes nos homens e, ainda, no anticorpo anti-DNA, mais frequente nestes.

Tabela 47.

Características clínico-laboratoriais e género

	Homens (n = 40)			Mulheres (n = 411)		P
		%			%	
Artrite	28	70		271	65,7	NS
Eritema Malar	16	40		247	60,1	0,01
Fotossensibilidade	12	30		233	56,7	0,001
Lúpus Discóide	6	15		60	14,6	NS

	Homens (n = 40)	%	Mulheres (n = 411)	%	P
Úlceras Orais	4	10	56	13,6	NS
Nefrite	24	60	185	45	NS
IRC	5	12,5	49	11,9	NS
Serosite	12	30	90	21,9	NS
Psicose	2	5	21	5,1	NS
Convulsões	2	5	25	6,1	NS
Coreia	0	0	4	0,9	NS
Pulmão	9	22,5	65	15,8	NS
Coração	7	17,5	57	13,9	NS
Miosite	0	0	6	1,5	NS
gastrointestinal	2	5	19	4,6	NS
hematológico	29	72,5	262	63,7	NS
ANA+	39 / 40	97,5	406 / 409	99,2	NS
Anti-DNA	29	72,5	226	55	0,04
anti-Sm+	9	22,5	43	10,4	NS
antifosfolípidos	22	55	196	47,7	NS
SAF 2º	5	12,5	69	16,8	NS
AVC	0	0	19	4,6	NS
TVP	4	10	35	8,5	NS
nº critérios ACR					
2	0		8		
3	6		30		
4	9		108		
5	11		101		
6	4		72		
7	5		59		
8	4		28		
9	1		5		NS
nº órgãos					
1	4		32		
2	10	25	124		
3	8		105		
4	7		79		
5	8		50		
6	2		17		
7	0		4		
8	1		0		NS
Óbitos	4	10	44	10,7	NS

4.3.26. Características por grupos etários

Analisando os dados obtidos por grupos etários à data do diagnóstico, de acordo com o que tem sido publicado - juvenil definido por menos de 14 anos, adultos entre 14 e 50 anos e com mais de 50 - encontram-se algumas diferenças significativas, especialmente em relação ao mais frequente envolvimento renal, ocorrência de convulsões, anticorpo anti-DNA e, ainda, ao maior número de critérios de ACR e de órgãos atingidos na doença, nos mais jovens, enquanto nos mais idosos se encontra mais envolvimento pulmonar, com pleurite, e mais AVC, conforme tabela 48 .

Tabela 48.

Características do LES de acordo com os grupos etários ao diagnóstico

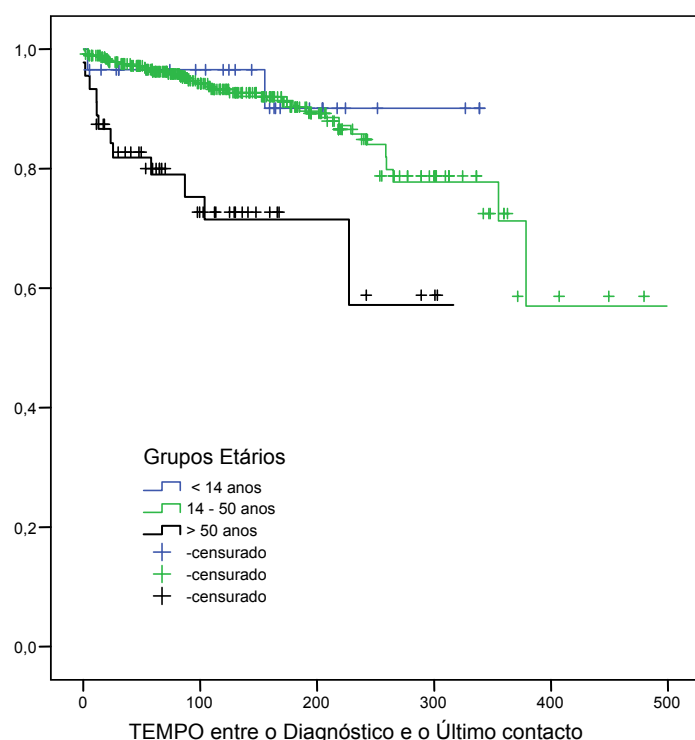
		Grupos etários (n=450)						
		< 14 anos		14 a 50 anos		> 50 anos		
		n= 29	%	n= 377	%	n= 45	%	P
sexo	F	27		346		37		NS
	M	2		30		8		NS
Artrite		19	65,5	249	66,2	30	66,7	NS
Eritema		23	79,3	220	58,5	20	44,4	0,01
Fotossensibilidade		18	62,1	206	54,8	20	44,4	NS
Lúpus Discóide		8	27,6	52	13,8	6	13,3	NS
Nefrite		18	62,1	179	47,6	11	24,4	0,003
IRC		5	17,2	44	11,7	4	8,9	NS
Serosite		6	20,7	83	22,1	12	26,7	NS
Psicose		1	3,4	22	5,9	0	0,0	NS
Convulsões		6	20,7	21	5,6	0	0,0	0,001
Coreia		0	0,0	4	1,1	0	0,0	NS
Critério neurológico		7	24,1	44	11,7	0	0,0	0,005
Úlceras Orais		3	10,3	51	13,6	6	13,3	NS
ANA		29	100,0	371	98,7	44	97,8	NS
Anti-DNA		24	82,8	213	56,6	17	37,8	0,001
antifosfolípidos		15	51,7	186	49,5	16	35,6	NS
Sm		5	17,2	46	12,2	2	4,4	NS

Grupos etários (n=450)							
	< 14 anos		14 a 50 anos		> 50 anos		P
	n= 29	%	n= 377	%	n= 45	%	
Critério imunológico	26	89,7	283	75,3	25	55,6	0,002
Critério hematológico	21	72,4	236	62,8	33	73,3	NS
SAF	2	6,9	64	17,0	8	17,8	NS
Pulmão	2	6,9	9	2,4	4	8,9	0,03
Pulmão com pleurite	4	13,8	57	15,2	13	28,9	0,05
AVC	0	0,0	14	3,7	5	11,1	0,03
TVP	1	3,4	33	8,8	5	11,1	NS
Gastrointestinal	2	6,9	17	4,5	2	4,4	NS
Nº critérios ACR		0,0		0,0		0,0	
2	1	3,4	6	1,6	1	2,2	
3	0	0,0	30	8,0	6	13,3	
4	3	10,3	96	25,5	18	40,0	
5	8	27,6	93	24,7	11	24,4	
6	3	10,3	68	18,1	5	11,1	
7	8	27,6	53	14,1	2	4,4	
8	4	13,8	26	6,9	2	4,4	
9	2	6,9	4	1,1	0	0,0	0,01
Nº de órgãos		0,0		0,0		0,0	
1	3	10,3	32	8,5	1	2,2	
2	6	20,7	109	29,0	19	42,2	
3	4	13,8	95	25,3	14	31,1	
4	6	20,7	77	20,5	3	6,7	
5	6	20,7	46	12,2	6	13,3	
6	3	10,3	14	3,7	1	2,2	
7	1	3,4	3	0,8	0	0,0	
8	0	0,0	0	0,0	1	2,2	0,01
Óbitos	2	6,9	34	9,0	12	26,7	0,001

Na figura 44 constata-se a diferença significativa de mortalidade entre os três grupos ($\text{Log rank} < 0,0001$), superior nos doentes com LES diagnosticado depois dos 50 anos.

Figura 44.

Curvas de Sobrevivência (Kaplan-Meier) nos jovens, adultos e adultos com >50 anos



4.3.27. Características dos doentes falecidos e causas de morte

A idade média, aos primeiros sintomas, dos doentes que faleceram – 48 doentes, 10,6 % - era 35,6 (mn – 8, mx – 70, dp -16,8) e ao diagnóstico era 37,7 (mn- 12, mx – 70, dp -16,8).

O tempo médio de *follow-up* após o diagnóstico foi de 101,5 meses (mn - 0, mx - 379, dp - 100,4).

Quanto às causas de morte, tabela 49: em 14 deveram-se a infecção, 16 a eventos cardiovasculares e 6 directamente relacionadas com o LES. Em 10 doentes houve outras causas, sendo que em 3 estas causas foram concomitantes com alguma das prévias: 1 com timoma metastizado, 1 doente com hipercaliémia em doente em diálise, 3 com hemorragia digestiva, 1 hematoma subdural após queda (TCE), 2 suicídios, 1 relacionado com intervenção cirúrgica cardíaca e 1 doença hepática crónica alcoólica. Em 5 a causa de morte é desconhecida.

Tabela 49.

Causas de morte (n= 48)

Causas de Morte	Doentes (n) (%)
LES Activo	6 (12,5)*
Multissistêmico	2
Renal	
Cardio-pulmonar	2
Hematológico	
Neurológico	1
Abdominal	1
Infecções	14 (29,2)
Sepsis Bacteriana	8 (16,7)
Pulmonar	4
Abdominal	2
Urinária	1
Desconhecida	2
Eventos cardio - vasculares	16 (33,3)
Tromboses	6 (12,5)
Cerebral	3
Pulmonar	
Coronária	2**
Outra	1
Hemorragia cerebral	3
Morte súbita	3
Insuficiência cardíaca	4
Neoplasias (Timoma)	1 (2,1)
Hemorragia digestiva	3 (6,3)
Suicídio	2 (4,2)
Cirúrgica	1#

Causas de Morte	Doentes (n) (%)
TCE	1
Hipercaliémia em doente em diálise	1
Doença hepática crónica alcoólica	1
Desconhecida	5
Total	48 (100)

* 1 também com sepsis; ** 1 também com urosepsis; # também com insuficiência cardíaca

O tempo médio de seguimento do doente até ao óbito foi, significativamente, menor nos doentes que faleceram por LES activo, 20,8 meses (0-87), em comparação com os eventos cardiovasculares, 117,4 (19-355) e infecção 124,3 (2-379).

4.3.28. Número e tipo de órgãos envolvidos, número de critérios do ACR e taxa de falecimentos

Quando se avaliam o número de órgãos envolvidos verifica-se que a mortalidade aumenta, proporcionalmente, com este número, tabela 50 e figura 45, sendo a mortalidade significativamente superior nos doentes com mais de 3 órgãos envolvidos ($p < 0,0001$).

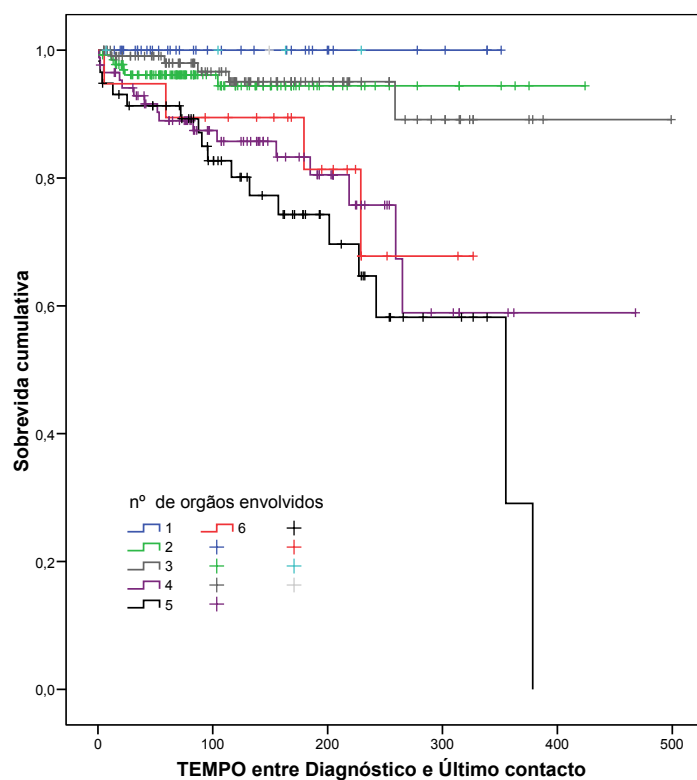
Tabela 50.

Número de órgãos envolvidos e taxa de óbitos

Nº de órgãos	Doentes (n)	Falecidos (n)	Falecidos (%)
1	36	0	0,0
2	134	6	4,5
3	113	5	4,4
4	86	17	19,8
5	58	16	27,6
6	19	4	21,1
7	4	0	0
8	1	0	0

Figura 45.

Curvas de Sobrevivência e número de órgãos envolvidos (Kaplan-Meier)



Quanto à relação entre o número de critérios do ACR e a mortalidade, igualmente se verifica um aumento da mortalidade proporcional ao número de critérios ACR, tabela 51.

Tabela 51.

Número de critérios do ACR e taxa de óbitos

nº de critérios ACR	Doentes (n)	Falecidos (n)	Falecidos (%)
1	-		
2	8	0	0
3	36	2	5,6
4	117	8	6,8
5	112	13	11,6
6	76	10	13,2
7	64	6	9,4
8	32	8	25,0
9	6	1	16,7

Correlacionando o tipo de órgãos envolvidos na doença lúpica e a mortalidade, tabela 52, a pele e o sistema músculo-esquelético são aqueles menos associados a mortalidade, enquanto o envolvimento pulmonar, excluindo ou incluindo a pleurite, a serosite e o vascular /trombose estão associados a maior taxa de óbitos.

Tabela 52.

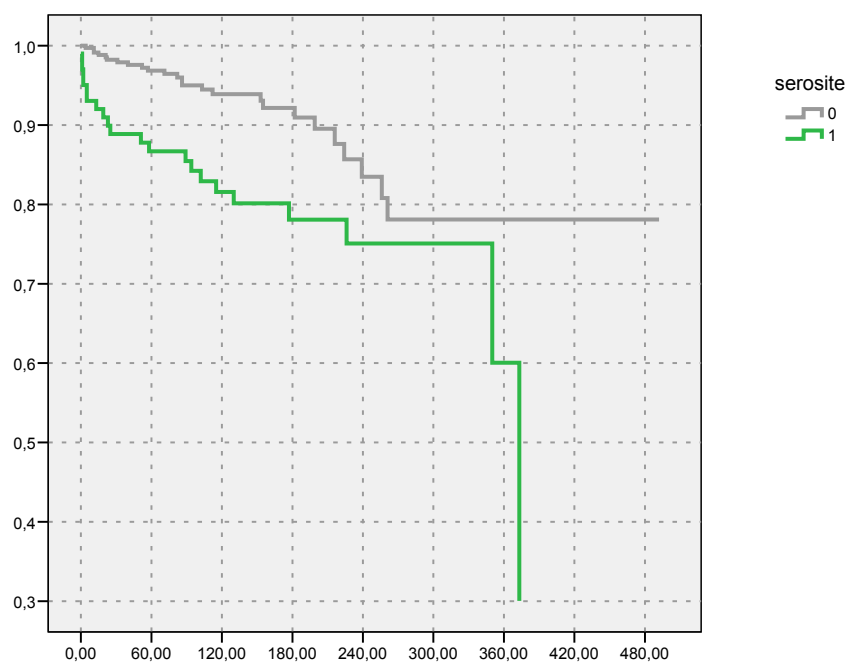
Tipo de órgão envolvido e óbitos

Órgão	Doentes (n)	Falecidos (n)	Falecidos (%)
Pele e mucosas	340	33	9,7
Músculo-esquelético	299	34	11,4
Hematológico	291	38	13,1
Nefrite	209	30	14,4
Olho	7	1	14,3
Gastrointestinal	21	4	19,0
SNC	58	13	22,4
pericardite	64	13	20,3
Coração excluindo pericardite	2	1	50
Pulmão excluindo pleurite	14	6	42,9
Pulmão incluindo pleurite	74	19	25,7
Serosite	102	23	22,5
vascular / trombose	64	14	21,9

Numa análise univariada, tabela 53, o envolvimento músculo-esquelético e cutâneo continuam a não ter associação com a mortalidade, assim como o envolvimento gastrointestinal e do olho, enquanto o renal tem associação marginalmente significativa. Já a serosite, pleurite e ou pericardite, apresenta uma significância, de elevada dimensão, superior a qualquer dos dois itens isoladamente, figura 46.

Figura 46.

Curvas de Sobrevivência e serosite, presente (1) / ausente (0) (Kaplan-Meier)



O envolvimento do sistema nervoso apresenta significância, mas menor que a variável convulsões, isoladamente, figura 47, traduzindo a ausência de significância das variáveis psicose e coreia individualmente. O envolvimento vascular / trombose é predictivo de mortalidade, embora sem associação individual com a TVP e AVC.

Tabela 53.

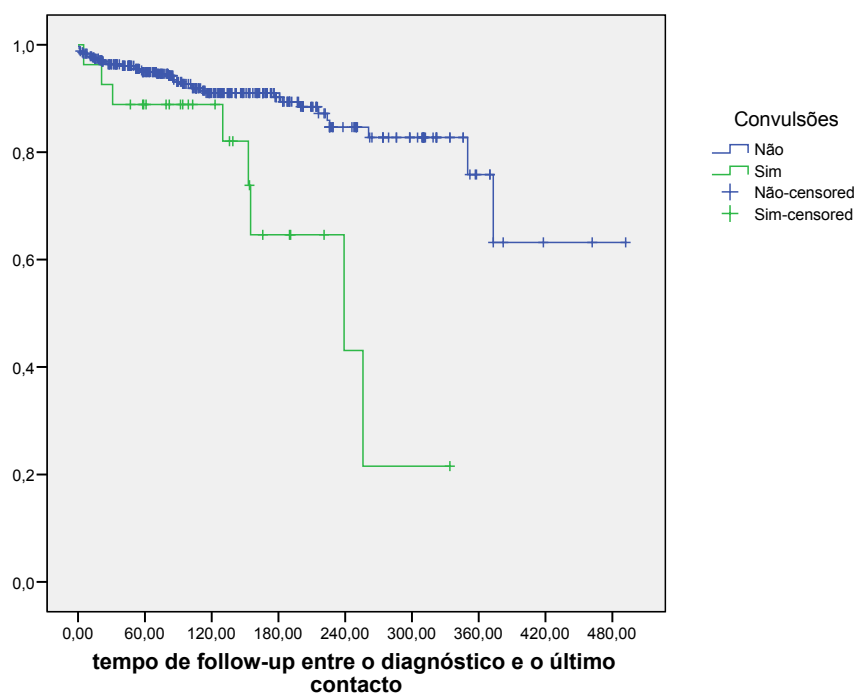
Tipo de órgão envolvido e prognóstico

Órgão	P	OR	IC95 %
Músculo-esquelético	NS		
Pele e Mucosas	NS		
Nefrite	0,028	2,00	1,07-3,72
Serosite	< ,0001	3,62	1,94-6,75
SNC	0,05	2,94	1,45-5,9
AVC	NS		
TVP	NS		
Vascular / Trombose	0,001	3,27	1,66-6,46
Gastrointestinal	NS		

Órgão	P	OR	IC95 %
Pulmão incluindo pleurite	< ,0001	3,85	2,01-7,40
Pulmão excluindo pleurite	< ,0001	7,24	2,39-21,89
Olho	NS		
Coração incluindo pericardite	0,007	2,64	1,31-5,34
Hematológico	0,014	2,57	1,21-5,47
nº órgãos	< ,0001	1,66	1,33-2,07

Figura 47.

Curvas de Sobrevivência em função da presença ou ausência de convulsões (Kaplan-Meier)



O envolvimento pulmonar mostra forte associação com mortalidade, maior ainda quando avaliado este envolvimento excluindo as pleurites. O envolvimento cardíaco é igualmente significativo, à custa exclusiva das pericardites.

O envolvimento hematológico, no seu conjunto, é significativo e consegue mesmo melhores resultados que as duas variáveis que, individualmente, tinham significado - a trombocitopenia e a anemia hemolítica.

Quanto ao número de órgãos envolvidos o risco de morte aumenta proporcionalmente com este número como atrás referido.

4.3.29. Factores de prognóstico

Numa análise univariada, constata-se que não há diferença significativa de mortalidade entre os sexos, tabela 54 e figura 48, e que, para cada incremento na idade aos primeiros sintomas ou ao diagnóstico há um risco acrescido de morte, como atrás se tinha já descrito, a propósito da análise por grupo etários.

Tabela 54.

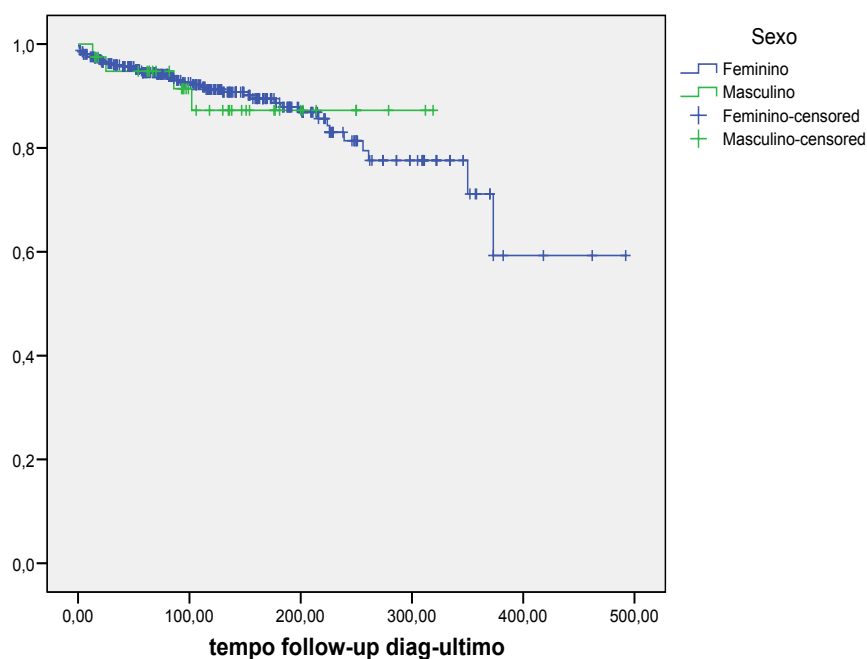
Factores de prognóstico no LES

Variável clínica	P	OR	IC95 %
Sexo	NS		
Idade aos primeiros sintomas	< ,0001	1,043	1,02-1,07
Idade ao diagnóstico	< ,0001	1,041	1,02-1,06
Artrite	NS		
Eritema Malar	NS		
Fotossensibilidade	NS		
Lupus discóide	NS		
Rim	0,028	2,00	1,07-3,72
IRC	0,001	3,385	1,65-6,92
Pericardite	0,006	2,707	1,33-5,47
Pleurite	0,001	3,244	1,64-6,40
Psicose	NS		
Convulsões	0,002	4,157	1,71-10,11
Coreia	NS		
Úlceras Orais	NS		
Síndrome Antifosfolípido	NS		
ANA	NS		
Anti-DNA	NS		

Variável clínica	P	OR	IC95 %
Falso VDRL	NS		
Lupus anticoagulante	NS		
antifosfolípidos	NS		
Anti-Sm	NS		
Leucopenia	NS		
Linfopenia	NS		
Trombocitopenia	0,017	2,192	1,15-4,16
Anemia Hemolítica	0,040	2,163	1,03-4,52

Figura 48.

Curvas de Sobrevivência e sexo (Kaplan-Meier)

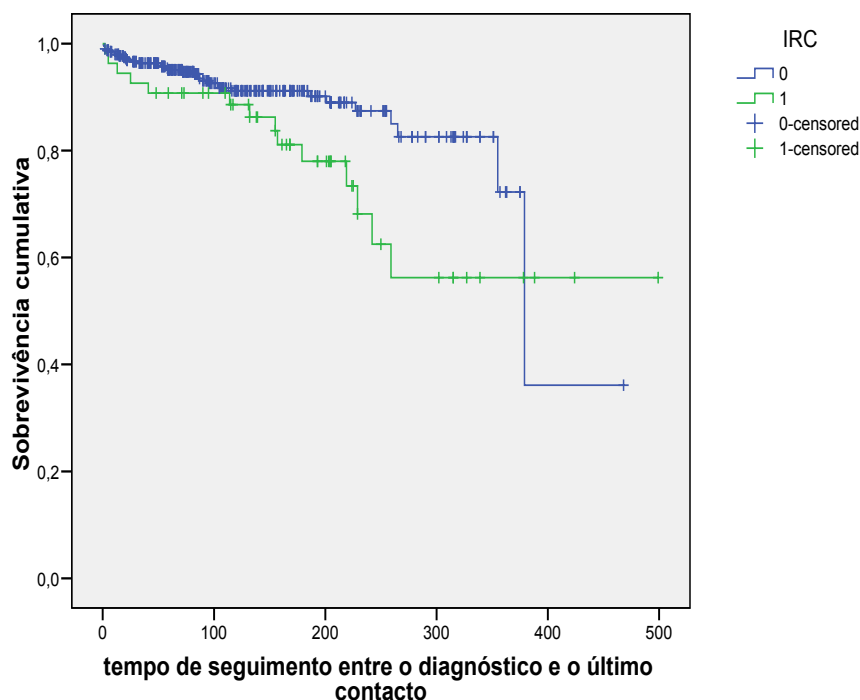


Quanto às variáveis clínicas, a presença de artrite, o eritema, a fotossensibilidade, o lúpus discóide, a psicose, a coreia, as úlceras orais, o SAF e o acidente vascular cerebral (AVC) não mostraram associação significativa com a mortalidade, tabelas 53 e 54. Pelo contrário, a presença de nefrite - e com maior significância os doentes que atingiram a insuficiência renal crônica (figura 49) -, a pericardite, a pleurite, as convulsões e o envolvimento vascular / trombose - incluindo no mesmo grupo as TVP e AVC que não

tiveram significância isoladamente, em conjunto com outros eventos como enfartes do miocárdio, etc. -, tiveram uma associação significativa na análise univariada, tabelas 53 e 54.

Figura 49.

Curvas de sobrevivência de acordo com a presença ou ausência de IRC (Kaplan-Meier)



Na análise multivariada, eliminando potenciais confundidores, quer a IRC, quer a serosite constituem factores de prognóstico relevantes para a mortalidade.

Relativamente às variáveis laboratoriais a presença do autoanticorpo ANA não se correlaciona significativamente com a mortalidade.

O anticorpo anti-DNA foi positivo em 57,4 % (27 /47) e não mostra correlação significativa com a mortalidade, assim como a presença anti-Sm, de falso positivo VDRL, de Lúpus anticoagulante e de anticorpos antifosfolípidos. Igualmente a leucopenia e a linfopenia não demonstraram associação significativa com a mortalidade. Associação significativa apenas foi verificada com a trombocitopenia e a anemia hemolítica, esta marginalmente.

4.3.30. Padrões de doença. Subgrupos (Clusters) com significado prognóstico

Procurou-se efectuar algumas análises de grupos para os 450 doentes incluídos na matriz de dados, com auxílio do programa "*Two step cluster analysis*" do SPSS, fazendo variar de cada vez o número de manifestações apresentadas por tais doentes.

Quando se consideraram as quatro manifestações mais frequentes, muco-cutâneas, articulares, hematológicas e renais obteve-se como resultado 15 grupos, um dos quais é o grupo de 79 doentes com as quatro manifestações cumulativamente presentes, já apresentado na tabela 41.

Ao juntar a essas manifestações a da serosite e a do sistema nervoso central, ou seja, quando passámos a considerar seis variáveis em vez de quatro, o resultado obtido passou a ser de 6 grupos. Por outro lado, adicionando às seis referidas variáveis mais duas, a idade ao diagnóstico e a ocorrência ou não de morte, o número de grupos obtido na análise diminuiu para 3. Estes grupos diferenciam-se em especial pela tendência à associação da serosite e envolvimento do SNC com mau prognóstico.

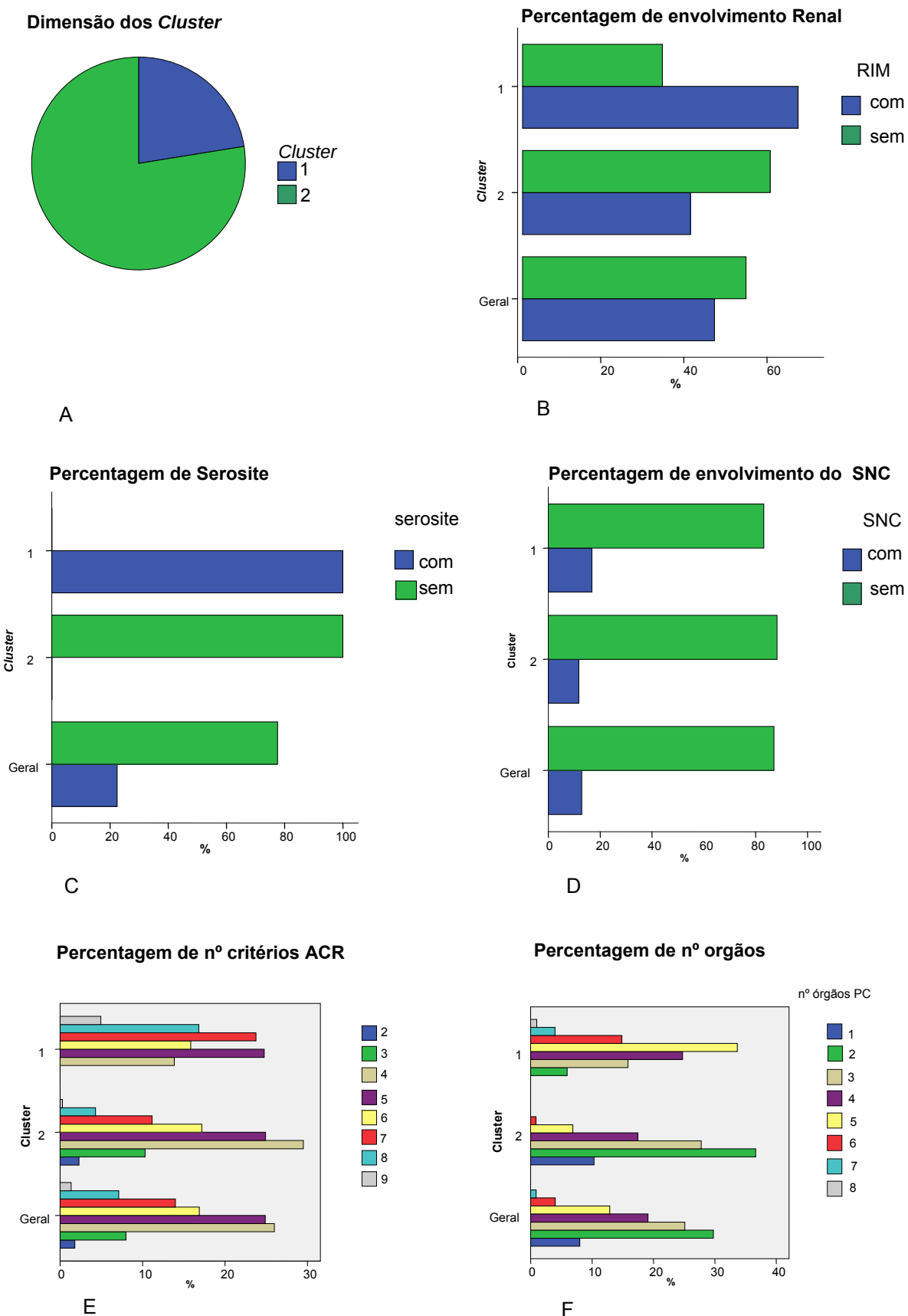
Por último, juntando ainda as variáveis sexo, número de critérios do ACR e número de órgãos envolvidos, ou seja, fazendo uso de onze variáveis, o número de grupos é reduzido a dois:

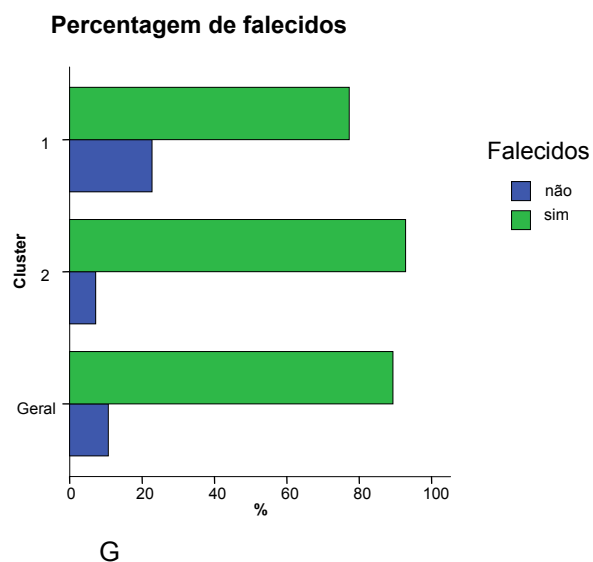
- o grupo 1 com 101 doentes e 22,8 % de mortes,
- o grupo 2 com 349 doentes e 7,8 % de mortes.

As características que diferenciam o grupo 1 são:

- mais frequente, significativamente, envolvimento das serosas, do rim, maior número de critérios ACR e de órgãos envolvidos, assim como maior mortalidade, figura 50 e tabela 55.

A idade ao diagnóstico, o sexo e os outros envolvimento orgânicos não foram significativamente diferentes.

Figura 50 A a G.Subgrupos (*clusters*) definidos com 11 variáveis pela “Two step cluster analysis” (SPSS)

**Tabela 55.**

Subgrupos (*clusters*) de doentes definidos com 11 variáveis pelo “*Two step cluster analysis*” (SPSS)

	Grupo 1 (n=101)	Grupo 2 (n=349)	P
Sexo Feminino / Masculino	89/12	321/28	NS
Pele	68	271	0,03
Artrite	73	225	NS
Rim	67	141	<0,000
Serosite	101	0	<0,000
SNC	17	41	NS
Hematológico	74	216	0,04
Nº critérios ACR			
2	0	8	
3	0	36	
4	14	103	
5	25	87	<0,000
6	16	60	
7	24	39	
8	17	15	
9	5	1	

	Grupo 1 (n=101)	Grupo 2 (n=349)	P
Nº órgãos			
1	0	36	
2	6	128	
3	16	97	
4	25	61	<0,000
5	34	24	
6	15	3	
7	4	0	
8	1	0	
Morte	23	25	<0,0001

4.3.31. História genésica

Em 288 mulheres existia informação sobre as suas histórias genésicas: 109 não tinham tido nenhuma gravidez, 4 eram inférteis e 175 tinham tido pelo menos uma gravidez. Destas, 67 (38,3 %) tiveram, pelo menos 1 abortamento e, entre estas ainda, 24 tiveram mais que 1 aborto, de acordo com o descrito na tabela 56. No total entre as 175 mulheres que gravidaram ocorreram 305 gravidezes e 217 partos.

Tabela 56.

História genésica em 175 doentes – 305 gestações e 217 partos

Doentes (n)	108	6	7	15	2	3	14	1
Nº de gestações	1g	1g	2g	2g	3g	3g	3g	4g
Nº de partos	1p	0p	0p	1p	0p	1p	2p	1p
Doentes (n)	5	8	1	2	1	1	1	
Nº de gestações	4g	4g	5g	5g	6g	6g	7g	
Nº de partos	2p	3p	2p	3p	4p	1p	5p	

4.3.32. História familiar

Esta informação foi disponível em 260 doentes. Destes, 140 desconhecem outras doenças autoimunes na família, enquanto em 120, 46,1 %, alguma doença autoimune possível foi referida, sendo as mais comuns as relacionadas com a tiróide, artrite

reumatóide e diabetes insulino-dependente. Dado não se ter procedido à confirmação activa desta informação deve a mesma ser avaliada com algum cuidado.

Quarenta e sete doentes, 18,1 % referiram algum caso de Lúpus entre os familiares de primeiro, segundo e terceiro grau de acordo com a tabela seguinte.

Onze doentes, 4,2 % referiram antecedentes familiares de psoríase.

Tabela 57.

Relação familiar entre casos de LES

	Irmã : Irmã	Irmã : Irmão	Mãe : Filha	Mãe : Filho	Tia : Sobrinha	Primos	Total
Doentes com casos de LES na família (n)	4 *	2 #	7	1	7 &	11 \$	33
Doentes do HGSA (n)	6	4	9	1	9	18	47

* 1 com 3 irmãs; # 1 família com 2 irmãos + 1 irmã; & 1 caso com tia e 2 primos; \$ 5 casos com 3 primos

4.4. Subgrupo de doentes com avaliação mais completa

Foram seleccionados, aleatoriamente, 144 doentes - 31,9% do total da amostra e 52,7 % dos doentes diagnosticados no HGSA - entre os que tiveram o diagnóstico efectuado no HGSA e revistos de acordo com o protocolo definido por Michelle Petri do Hospital John Hopkins, Baltimore, EUA. Este protocolo, refere-se a uma das coorte de doentes mais conhecidas no mundo e tem proporcionado, em conjunto com outras, como a do Euro-Lupus, conhecimentos de grande utilidade para esta área da medicina.

As principais diferenças entre este protocolo e a revisão geral anteriormente apresentada, resumem-se no seguinte:

- a) as manifestações clínicas estão datadas pelo seu início, desde que registado no processo clínico,
- b) o registo das manifestações clínicas é mais completo, sendo um dos exemplos mais marcantes o que se refere às manifestações neurológicas, muito mais completo do que o avaliado apenas pelos critérios do ACR.

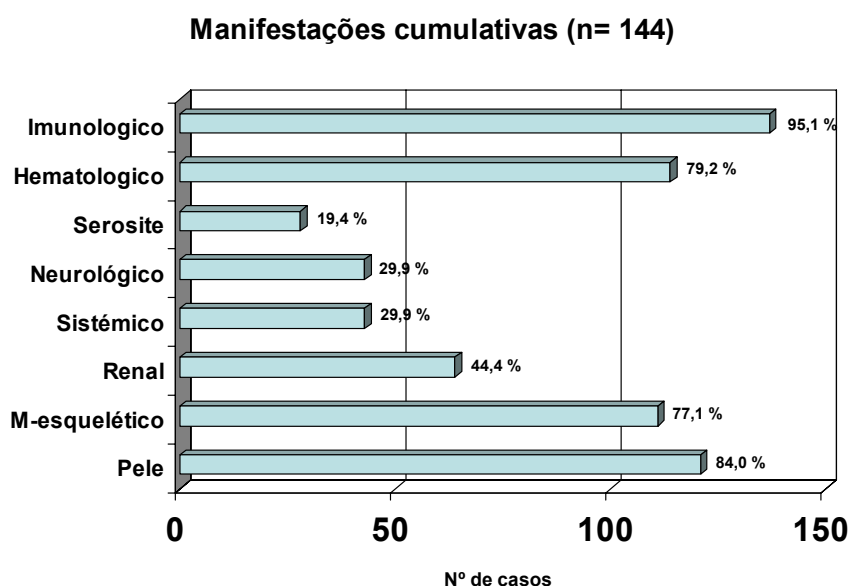
Esta amostra de 144 doentes não difere significativamente da amostra geral:

- relação mulher : homem - 13:1
- número de falecidos – 13 (9,1%); perdido o contacto num doente.

Na figura 51 apresentam-se as manifestações cumulativas desta amostra, em que as diferenças mais significativas se referem aos 30 % dos doentes com manifestações sistémicas - valor superior ao da revisão geral mas, seguramente, ainda correspondendo a sub registo - e aos 30 % das manifestações neurológicas, superior ao registado na amostra global, pelas razões relacionadas com a metodologia, acima expostas.

Figura 51.

Manifestações cumulativas numa amostragem de 144 doentes



4.4.1. Manifestações clínicas ao longo do tempo

Na figura 52 e 53 vêem-se o tipo de manifestações clínicas que apareceram ao longo do tempo nesta amostragem de doentes, de que se salienta o seguinte:

- a) as manifestações cutâneas e músculo-esqueléticas aparecem predominantemente no primeiro ano de doença, embora em cerca de 10 % dos doentes (9,1 % para a pele e 10,8 % para músculo-esquelético) possam aparecer após os cinco anos de doença;
- b) cerca de metade dos doentes (43,8 %) que têm envolvimento renal, o mesmo é manifesto no primeiro ano de doença. No entanto, em 25 % dos casos, tal só ocorre após os primeiros 5 anos de doença, mostrando que as manifestações renais podem ocorrer ao longo de toda a evolução da doença.

Figura 52.

Manifestações clínicas ao longo do tempo de seguimento

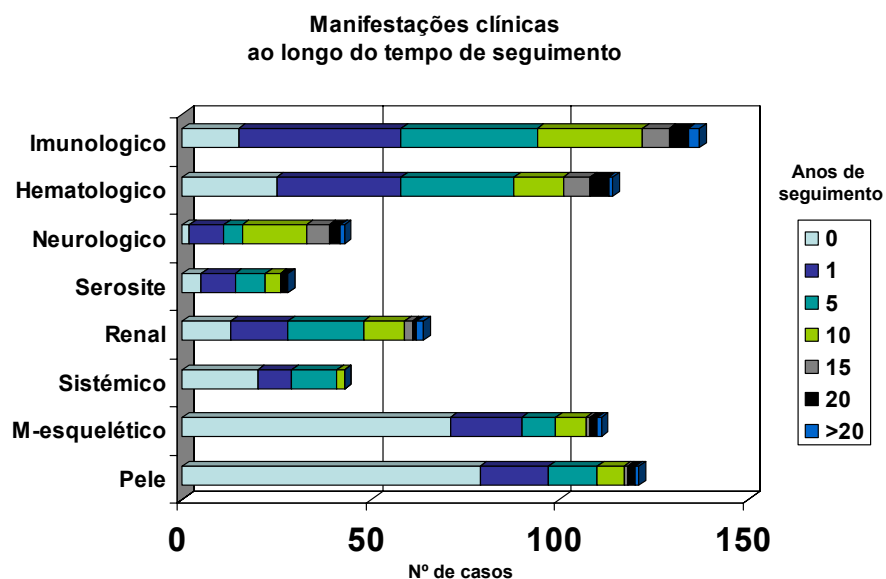
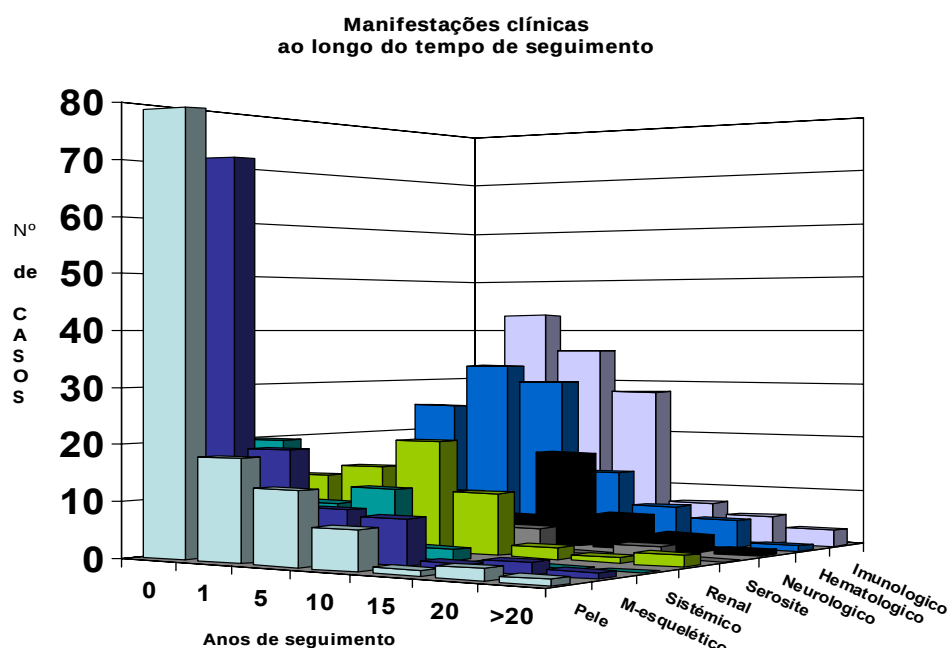


Figura 53.

Manifestações clínicas ao longo do tempo de seguimento – 2



4.4.2. Gravidade da doença – índices de actividade (SLEDAI) e de dano (SLICC)

Em 85 doentes, 59 %, desta amostragem de 144, aleatoriamente seleccionados, foram avaliados, retrospectivamente os índices de SLEDAI (Bombardier C et al 1992). Este índice foi criado em Toronto para avaliação da actividade inflamatória a cada

momento. A sua avaliação retrospectiva tem sido utilizada, embora o ideal seja a avaliação prospectiva, dependendo os resultados da qualidade do registo clínico. Em comparação com outro índice – o ECLAM criado na Europa – este último parece adaptar-se melhor à avaliação retrospectiva.

O tempo de seguimento destes doentes foi de 96,1 meses em média, com um mínimo de 12 e um máximo de 345 meses (mediana – 82, moda -101 meses). O número de avaliações registadas variaram entre 3 e 37, com um média de 12,6, mediana de 11 e moda de 9. O espaço entre as avaliações variou entre um mínimo de 2,7 e um máximo de 17 meses, com uma média de 7,5 meses e moda de 5,8 meses.

A pontuação mínima do SLEDAI foi zero, na maioria dos doentes, tabela 58, mas em 33 % dos doentes foi igual ou superior a 2, ou seja, um terço dos doentes manteve sempre alguma actividade da doença. A média da pontuação SLEDAI mínima nesta população de doentes foi 0,91 (mn-0, mx-8).

Tabela 58.

Pontuação mínima do SLEDAI nos 85 doentes

Doentes (n)	57	20	1	5	1	1
SLEDAI Mínimo	0	2	3	4	6	8

Analisando a pontuação máxima registada em algum ponto da evolução da doença nestes 85 doentes, tabela 59, quatro mantiveram-se sempre em remissão (4,7 %), ou sem actividade da doença pontuável nesta escala, enquanto a maioria teve doença activa moderada (54,1 %) ou severa (41,2 %), de acordo com a classificação aceite – sem actividade 0, actividade ligeira a moderada 1 – 10 e actividade severa >10 (Becker-Merok A 2006). A média da pontuação SLEDAI máxima nesta população de doentes foi 10,16 (min-0, Max-33).

Tabela 59.

Pontuação máxima do SLEDAI nos 85 doentes

Doentes (n)	4	1	6	1	10	7	2	11	8	7	3	4
SLEDAI máximo	0	1	2	3	4	6	7	8	10	12	13	14
Doentes (n)	1	9	1	2	2	1	1	1	1	1	1	
SLEDAI máximo	15	16	17	18	20	21	22	23	25	29	33	

Quanto ao índice de dano SLICC (Gladmann D et al 1996), 37 % dos 84 doentes avaliados apresentaram dano, em média aos 51 meses (0-201) após o início da doença. Entre os doentes com dano 32,3 % tiveram subsequentes episódios de dano que ocorreram, em média, aos 114, 158 e 269 meses de evolução da doença.

Clinicamente o dano envolveu mais frequentemente o rim, seguido do sistema vascular periférico e das neoplasias.

4.5. Prevalência e incidência do LES no norte de Portugal

Para o cálculo da prevalência e incidência do LES no norte de Portugal foram utilizados os seguintes métodos:

- os números de doentes acompanhados nos diversos centros hospitalares,
- os números de doentes com LES internados na região norte e no HGSA,
- os números das biopsias renais efectuadas na região norte, e
- a proporção de doentes com nefrite lúpica e dos que fizeram biopsia renal no coorte do HGSA.

Solicitou-se a todos os serviços de medicina interna, reumatologia, nefrologia e alguns de pediatria, o número de doentes com LES acompanhados nas respectivas consultas à data de 31 de Maio de 2006.

Não tendo sido recebido resposta de todos os centros é apenas possível uma estimativa da prevalência e incidência do LES na região norte, passível de algum erro.

Foram-nos comunicados 257 doentes nos serviços de medicina e pediatria e 81 no serviço de reumatologia de Ponte de Lima o que somado aos doentes, vivos a 31 de Maio de 2006, acompanhados no HGSA, corresponde a 741 doentes. A este número deveremos adicionar os doentes acompanhados no HSJ, nos serviços de reumatologia, nefrologia, medicina e pediatria, que deverão ser, muito provavelmente, dada a dimensão do hospital, em número equivalente ao do HGSA - em 2002 o serviço de reumatologia, isoladamente, comunicou o acompanhamento de 178 doentes nos dez anos prévios, 4 dos quais tinham falecido (Bernardes M et al 2002), enquanto o HGSA registava no final de 2001, tabela 60, 318 doentes. No total, esta informação aponta para cerca de 1100 doentes no final de Maio de 2006, traduzindo uma prevalência de 29,5 doentes por 100.000 habitantes.

Com a disponibilização, pela ARS Norte, dos números dos doentes internados por LES nos hospitais da região norte do país, entre 2000 e 2005, tabela 60, é possível

calcular a prevalência do LES nesta região, utilizando metodologia recentemente descrita (Chakravarty EF et al 2007; Ward MM 2005) como adequada para este cálculo.

Dividindo este número – de doentes com LES internados na região norte em determinado ano – pela proporção de doentes com LES, de um centro com representatividade, que são internados no mesmo ano temos uma estimativa do número total de doentes acompanhados na região. A prevalência pode, então, ser calculada para o número de habitantes.

Para o cálculo da proporção de doentes com LES internados em cada ano, utilizou-se a informação disponível da UIC – HGSA, com muita probabilidade o centro hospitalar português que acompanha regularmente o maior número de doentes com LES, entre 2000 e 2005, inclusive.

A tabela 60 mostra que a prevalência do LES no norte de Portugal variou, nos anos de 2000 a 2005, entre 13,1 e 27,1 doentes por 100.000 habitantes, com uma prevalência média anual de 18,8 por 100.000 habitantes.

Este cálculo está sujeito a enviesamentos nomeadamente, o de que a taxa de internamentos dos doentes com LES nos diversos centros seja similar. Para além de eventuais diferentes estratégias de cada centro, basta lembrar o potencial desvio ao internamento representado pelo hospital-de-dia, que alguns hospitais têm, outros não e que não foram contabilizados como internamento.

Tabela 60.

Prevalência de doentes com LES por 100.000 habitantes na região norte de Portugal

	HGSA: doentes vivos à data 31.12 (n)	HGSA: doentes com LES internados no ano (n)	HGSA: doentes com LES internados no ano (%)	Norte: doentes internados no ano* (n)	Prevalência de doentes com LES / 100.000 **
2000	288	38	13,8	120	24,4
2001	318	36	11,8	114	27,1
2002	341	60	18,3	113	17,2
2003	360	59	17,1	130	21,3
2004	374	72	20,1	94	13,1
2005	398	77	20,1	106	14,7
média			16,1	112	18,8

* Fonte: ARS Norte; ** censo de 2004: Norte = 3.727.310 habitantes

Com a disponibilização do número de nefrites lúpicas diagnosticadas por biopsia renal no norte do país foi possível o cálculo da incidência daquela, de acordo com o que tem sido feito noutros países. O número disponibilizado corresponde seguramente a mais de 95 % do total das biopsias renais avaliadas nesta área do país, tabela 61, ficando de

fora, apenas, o mui escasso número das efectuadas na clínica privada (comunicação pessoal do Dr. Silva Caspurro) e as do IPO por indisponibilidade das datas da sua realização.

Tabela 61.

Número de nefrites lúpicas por ano, identificadas por biopsia renal, excluídas as re-biopsias

Ano	HSJ (n)	HGSA (n)	CHVNG (n)	Total de biopsias (n)
1977		2		2
1978	2			2
1979	3	2		5
1980	1	1		2
1981	5	3		8
1982	4	1	1	6
1983	7	2		9
1984	6	2		8
1985	4	2		6
1986	4	1		5
1987	4	3		7
1988	10	5		15
1989	7	3		10
1990	5	8		13
1991	10	6	2	18
1992	14	7	1	22
1993	21	7		28
1994	17	4	3	24
1995	20	5	2	27
1996	15	3		18
1997	10	9		19
1998	14	9		23
1999	13	5	1	19
2000	16	3		19
2001	17	8	2	27
2002	22	5	2	29
2003	25	7	3	35
2004	18	2	2	22
2005	16	5	5	26
2006	10	3	2	15
Total (n)	320	123	26	469

HSJ – Hospital S. João; HGSA – Hospital Geral Santo António; CHVNG – Centro Hospitalar de Gaia

Atendendo a que o período de observação é demasiado largo, optou-se por limitar o cálculo da incidência de nefrite lúpica, demonstrada por biopsia renal, aos 10 anos decorridos entre 1996 e 2005. Durante esse período foram identificados 237 doentes, o que nos traduz uma incidência média de 6,4 casos por milhão de habitantes, por ano, no norte de Portugal (amplitude entre 4,8 e 9,4), calculada para uma população média de 3.727.310 habitantes, de acordo com o censo de 2004, tabela 62.

Tabela 62.

Incidência de nefrite lúpica com biopsia renal por 1 000 000 / ano

Ano	Total de biopsias (n=237)	Incidência de nefrite lúpica com biopsia renal por 1 000 000 / ano
1996	18	4,8
1997	19	5,1
1998	23	6,2
1999	19	5,1
2000	19	6,2
2001	27	7,2
2002	29	7,8
2003	35	9,4
2004	22	5,9
2005	26	7,0
média		6,4

A partir destes dados – incidência da nefrite lúpica no norte de Portugal - procedeu-se a um cálculo da incidência do LES, para esta área do país, através da informação decorrente de um coorte representativo, como o do HGSA.

Assim, tomando apenas os casos cujo diagnóstico foi de certeza efectuado no HGSA, sabendo-se que 40 % tiveram nefrite e destes 69 % foram sujeitos a biopsia renal, o total de 237 doentes com nefrite lúpica identificados na região norte no período entre 1996 e 2005 corresponderão a 27,6 % (40 x 69) do total de doentes com LES no mesmo período.

Com este valor é possível calcular a incidência média anual de LES no norte de Portugal em 2,3 casos por 100.000 habitantes e por ano, com uma variação, nestes últimos 10 anos, entre 1,8 e 3,4.

Este cálculo da incidência está, no entanto, sujeito a enviesamentos: o de inferir que os doentes com nefrite lúpica diagnosticados cada ano representam adequadamente o número de novos casos de LES no mesmo ano, o de que a incidência de nefrite lúpica

é similar entre os diversos hospitais, assim como a percentagem de biopsias a que esses doentes são sujeitos.

4.6. Imunogenética dos doentes com LES do Norte de Portugal

Foram estudados, no serviço de Imunogenética do ICBAS (dir. Prof. Berta Martins da Silva) os antígenos HLA da classe I e II de 190 doentes com LES seguidos no HGSA, aleatoriamente seleccionados. Os resultados, tabela 63, mostram que o HLA DR3 é significativamente mais frequente nos doentes com LES, enquanto o contrário se passa com o HLA DR13. Portanto, o HLA DR3 é um marcador de susceptibilidade para o LES, enquanto o HLA DR13 parece ser um factor protector.

Tabela 63.

Frequências fenotípicas dos alelos de HLA-DRB1 em doentes com LES e controlos

HLA-DRB1	LES (n=190)		Controlos (n=282)					
alelo	n	frequência	n	frequência	OR (95% CI)		P	P _{CORR}
*01	39	(20,5%)	66	(23,4%)	0,85	(0,54-1,32)	NS	NS
*03	60	(31,6%)	44	(15,6%)	2,50	(1,60-3,89)	0,00004	0,0005
*04	40	(21,1%)	69	(24,5%)	0,82	(0,53-1,28)	NS	NS
*07	51	(26,8%)	72	(25,5%)	1,07	(0,70-1,63)	NS	NS
*08	17	(8,9%)	24	(8,5%)	1,06	(0,55-2,02)	NS	NS
*09	2	(1,1%)	14	(5,0%)	0,20	(0,05-0,91)	0,021	NS
*10	8	(4,2%)	11	(3,9%)	1,08	(0,43-2,74)	NS	NS
*11	31	(16,3%)	55	(19,5%)	0,80	(0,50-1,31)	NS	NS
*12	2	(1,1%)	9	(3,2%)	0,32	(0,07-1,51)	NS	NS
*13	35	(18,4%)	84	(29,8%)	0,53	(0,34-0,83)	0,005	0,07
*14	4	(2,1%)	17	(6,0%)	0,34	(0,11-1,01)	0,043	NS
*15	50	(26,3%)	56	(19,9%)	1,44	(0,93-2,23)	NS	NS
*16	14	(7,4%)	13	(4,6%)	1,65	(0,76-3,59)	NS	NS

Numa análise mais detalhada, no que refere ao sexo e ao envolvimento orgânico, incluindo a presença ou ausência de SAF ou de nefrite, não foram encontradas diferenças significativas.

Quando se analisou a frequência de antígenos HLA e a gravidade da doença lúpica, de acordo com o número de órgãos envolvidos, igualmente não se encontraram diferenças significativas, excepto, marginalmente, para o grupo de doentes com mais de 4 órgãos envolvidos, em que o HLA DR1 é mais frequente, Tabela 64.

Tabela 64.

Frequências fenotípicas dos alelos de HLA-DRB1 e nº de órgãos envolvidos

<i>HLA</i>	> 4 órgãos		≤ 4 órgãos		OR	95% CI	95% CI	P	P_{corr}
<i>Alelo</i>	n	(%)	n	(%)					
DRB1*01	11	35,5%	28	17,6%	2,57	1,11	5,97	0,024	0,315
DRB1*03	11	35,5%	49	30,8%	1,23	0,55	2,77	0,60914	7,9188
DRB1*04	4	12,9%	36	22,6%	0,51	0,17	1,54	0,224	2,909
DRB1*07	8	25,8%	43	27,0%	0,94	0,39	2,26	0,887	11,530
DRB1*08	1	3,2%	16	10,1%	0,30	0,04	2,33	0,222	2,892
DRB1*09	2	6,5%	0	0,0%				0,001	0,017
DRB1*10	3	9,7%	5	3,1%	3,30	0,75	14,60	0,098	1,268
DRB1*11	6	19,4%	25	15,7%	1,29	0,48	3,46	0,617	8,017
DRB1*12	1	3,2%	1	0,6%	5,27	0,32	86,54	0,195	2,535
DRB1*13	4	12,9%	31	19,5%	0,61	0,20	1,88	0,386	5,022
DRB1*14	0	0,0%	4	2,5%	0,00			0,372	4,837
DRB1*15	5	16,1%	45	28,3%	0,49	0,18	1,35	0,159	2,069
DRB1*16	2	6,5%	12	7,5%	0,84	0,18	3,98	0,831	10,801

5. DISCUSSÃO

O Lúpus Eritematoso Sistémico é a doença protótipo de uma área da medicina – a Autoimunidade e as Doenças Autoimunes – em crescendo na sua incidência, nos seus custos, sociais e económicos, associados, assim como no interesse que médicos de várias especialidades, e até o público em geral, têm vindo a demonstrar.

Entre os internistas o interesse por esta área vem de longe (Dutschmann L 2006, Vasconcelos C et al 1994), sendo de salientar uma dissertação ao grau de Doutor apresentada pelo Prof. Carlos Ferreira em 1998 (Ferreira C 1998).

Na Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, o Núcleo de estudos de doenças autoimunes (NEDAI) tem-se mostrado muito activo e lançado vários projectos nesta área, nomeadamente sobre a epidemiologia, que poderão vir a contribuir com excelente informação para a comunidade científica (Abreu T et al 2006).

Um dos objectivos desta dissertação era definir a incidência e prevalência do LES no norte de Portugal, possibilitando, assim, a comunidade científica de valores que pudessem ser comparáveis com outras séries, noutros países.

Não tendo sido possível reunir toda a informação necessária, como, aliás, acontece em muitos trabalhos publicados nesta área, foi necessário definir estimativas a partir de outras fontes. Foram, para este efeito, utilizados o número dos internamentos por LES no norte de Portugal, através de metodologias recentemente publicadas (Chakravarty EF et al 2007) e o número de nefrites lúpicas diagnosticadas por biopsia renal (Rychlik I et al 2004).

A análise deste coorte retrospectivo tem alguns enviesamentos potenciais que devem ser tidos em consideração. A natureza retrospectiva da revisão, o facto de os doentes serem acompanhados em consultas distintas, da medicina e nefrologia, a ausência de um protocolo uniforme e sistematizado de registo, excepto nos últimos anos, constituem limitações no estudo que originaram ausência de informação sobre alguns dos itens, tal como descrito nos resultados.

Entre os aspectos positivos deve salientar-se a homogeneidade do coorte, que inclui doentes nos diferentes graus de gravidade e de envolvimento orgânico da doença lúpica. De facto, em muitos dos estudos publicados as diferenças entre os diversos envolvimento orgânicos podem ser originadas pelo enviesamento decorrente da selecção de doentes pelo serviço clínico, ou especialidade clínica que apresenta a revisão. Por exemplo, algumas revisões apresentadas por serviços de reumatologia tendem a ter menor percentagem de nefrite lúpica (Miranda et al 2002, Ribeiro JS et al 2004). Outra das vantagens do presente estudo tem a ver com a homogeneidade étnica

da amostra: apenas dois dos doentes não eram caucasianos, um da América do Sul, outro asiático.

Igualmente positivo é, muito seguramente, estarmos a receber os doentes com LES em todo o seu espectro clínico, ou seja não só os doentes graves que, habitualmente, eram os predominantes nas séries hospitalares, mas também aqueles com doença mais benigna. Tal, pelo menos em parte, é devido ao apoio constante que a UIC dá à Associação de doentes com LES, de quem é consultora e traduz-se no aumento significativo de novos casos observados no HGSA nos últimos anos.

Prevalência e Incidência

As doenças autoimunes são um problema crescente e não adequadamente avaliado. Num estudo de 1997 (Jacobson DL et al) referente aos EUA é salientado que estas doenças são frequentemente avaliadas isoladamente e incluídas no grupo das doenças raras, o que não é verdade, se forem olhadas em conjunto. No ano de 1996, de acordo com os referidos autores, 237.203 americanos terão desenvolvido alguma doença autoimune, com um risco superior 2,7 vezes para as mulheres. A análise foi efectuada com base nos estudos sobre a prevalência e incidência disponíveis em 24 doenças autoimunes bem definidas.

As doenças com maior incidência foram a artrite reumatóide 23,7 / 100.000, a tiroidite, a doença de Graves e a diabetes insulino dependente que, no seu conjunto, constituem 78 % da população referida. Ao LES foi atribuída uma incidência de 7,3 / 100.000.

Noutro estudo americano (Cooper GS et al 2003) os autores referem as doenças autoimunes como uma das principais causas de morte entre mulheres jovens. A incidência das doenças autoimunes varia entre menos de 1 caso por 100.000 até mais de 20 /100.000, enquanto a prevalência varia entre menos de 5 /100.000 para a hepatite crónica activa e uveíte, por exemplo, e mais de 500 /100.000 para a doença de Graves, artrite reumatóide e tiroidite.

A incidência e prevalência do LES variam imenso entre os diversos países (Danchenko N et al 2006), parecendo existir uma tendência para maior incidência e prevalência na Europa - particularmente na Suécia, Islândia e Espanha - e Austrália (Bossingham D 2003) em comparação com os EUA.

Por outro lado, apesar de metodologias diferentes, quatro estudos em Inglaterra mostraram taxas de prevalência similares, 24 – 27.7 / 100.000. (Patel M et al 2006), enquanto estudos nos EUA revelam taxas muito superiores, cerca de 10 vezes. Todos os estudos mostram maior incidência do LES nos indivíduos de raça não-caucasiana.

A incidência em Inglaterra é de 3.8 / 100.000 (D'Cruz et al 2007).

Na mesma região da Suécia foi avaliada a incidência em diferentes períodos, 1981-82 (Nived et al), 1981-86 (Jonsson et al 1989), tendo-se encontrado as incidências de 4,8 e 4,0 por 100.000 habitantes. Entre 1987-91 Stahl-Hallengren et al (2000) reportaram, para a mesma região, uma incidência ajustada para a idade de 4,8 e 4,5, respectivamente para 1986 e 1991.

Em Espanha não há estudos nacionais de incidência / prevalência mas existem estudos parcelares. Lopez P. et al (2003) calcularam uma incidência de 2,2 /100.000 / ano e uma prevalência de 34,1 por 100.000 habitantes, através de registos clínicos hospitalares. Nas Astúrias, um estudo retrospectivo, baseado na revisão de processos clínicos de 363 doentes, a quem foi pedido uma pesquisa de anticorpo antinuclear a partir de 1992 (Gomez J et al 2006), detectou, possivelmente, todos os doentes da região.

Há suficiente informação para poder afirmar a existência de diferenças na frequência da doença, nas manifestações da doença lúpica e prognóstico, relacionadas com a diversidade étnica (Lau CS et al 2006). A questão, recorrente, é se tais diferenças são devidas às variações genéticas ou às diferenças ambientais, status socio-económico, tipo de infecções (Bossingham D 2003), etc., ou, ainda, se reflectirão verdadeiras diferenças entre as diversas populações ou problemas metodológicos. É possível que todos estes factores tenham responsabilidade nos resultados.

O número de casos diagnosticados com LES tem vindo a aumentar no HGSA de uma forma clara nas últimas décadas. Certamente reflectirá, por um lado, o melhor acesso aos cuidados de saúde e, por outro, um real aumento da sua frequência.

Favorável ao primeiro argumento é a evidente diminuição da mortalidade que, não deixando de estar associada a melhores cuidados de saúde, não deixará de reflectir, também, o acesso à consulta não apenas dos doentes com doença mais severa mas também dos doentes menos graves. Quanto ao segundo argumento vários estudos, mas não todos, apontam nesse sentido. Por exemplo nos EUA documentou-se um aumento da incidência de LES nas últimas décadas (Petri M 2002), mas não na Suécia (Stahl-Hallengren et al 2000).

O aumento da incidência do LES e de outras doenças autoimunes pode encontrar justificação na "*Hygiene hypothesis*" (Bach JF 2002), que correlaciona a higienização crescente no mundo ocidental e subsequente diminuição das doenças infecciosas, com o aumento das doenças autoimunes. O autor, que não está só a defender esta teoria, revela informação sobre a diminuição de várias doenças infecciosas, na Europa nas últimas décadas e, em correlação inversa, um aumento de doenças autoimunes, como a

diabetes insulino dependente e doenças alérgicas, no mesmo período. Este e outros estudos apontam para o papel fundamental que as infecções terão no desenvolvimento harmonioso do sistema imune, com a sua vasta amplitude de actuação, que vai da tolerância ao *self*, à resposta eficaz aos antígenos exógenos capazes de pôr em perigo o organismo.

Por outro lado e, aparentemente paradoxal, sabe-se serem as infecções um dos principais factores de agudização da doença lúpica e, muito provavelmente, um dos seus indutores.

O aumento nítido do número de casos de LES no HGSA não reflecte, necessariamente, o que se passa na comunidade, porque esse aumento pode estar enviesado pela relação especial com a Associação de Doentes com Lupus e que, certamente, estimulou a vinda de mais doentes para a consulta do que o que seria esperado.

A taxa de mortalidade nos internamentos por LES na região norte foi, na globalidade dos sete anos avaliados, 1,7 % dos 1172 internamentos, ou 2,4 % dos 849 doentes a que correspondem. Ambos os valores são inferiores à taxa de 3,1 % encontrada para os internamentos por LES nos EUA (Krishnan E 2006) o que poderá argumentar, tal como outros estudos, a favor da menor gravidade da doença lúpica na Europa em comparação com os EUA (Cervera R et al 1993).

Os números obtidos neste trabalho permitem estimar, pela primeira vez e de forma fiável, a prevalência média anual do LES, no norte de Portugal, nos anos de 2000 a 2005 em 18,8 casos por 100.000 habitantes (13,1 a 27,1 /100.000). Por outro lado, através da estimativa do número de casos de doentes com LES seguidos nos diversos centros hospitalares a prevalência, a 31.05.2006, era de 29,5 por 100.000.

Igualmente foi possível, através da informação disponibilizada sobre as biopsias renais no norte do país, estimar a incidência média anual de novos casos de LES, no período entre 1996 e 2005, em 2,3 casos / 100.000 / ano, com uma variação entre 1,8 e 3,4. Esta incidência é similar à encontrada em Espanha e um pouco menor que a dos estudos na Inglaterra, Suécia e França, tabela 65.

Enquanto não for disponível um registo de doenças autoimunes a nível da região – que poderá fornecer números mais precisos – as estimativas apresentadas deverão constituir elementos de orientação para um adequado planeamento da saúde nesta área da medicina.

Tabela 65.

Incidência e prevalência do LES no mundo

		Incidência por 100 000 por ano	Prevalência por 100 000
EUA	todas as raças	5,1	52,2
	brancos	1,4	7,4
	negros	4,5	19,5
Canada	brancos	1,6	20,6
Finlandia		NR	28,0
França		5,0	40,0
Islândia		3,3	35,9
Italia		NR	71,0
Irlanda do norte		NR	25,4
Espanha	todas as raças	NR	91,0
	brancos	2,2	34,1
Suécia		4,7	42
Inglaterra	todas as raças	3,8	26,2
	brancos	3,0	20,5
Australia	brancos	NR	19,3
	aborígenes	11	63,1
Japão		2,9	28,4
Martinica		4,7	64,2
Portugal (série actual)		2,3 (1,8 a 3,4)	18,8

Fonte: adaptada de D'Cruz D et al 2007

A incidência média de 6,4 casos de nefrite lúpica por milhão de habitantes – com uma variação entre 4,8 e 9,4 - e por ano encontrada no norte de Portugal é elevada e similar à registada em Espanha, 5,6, (Rivera F et al 2002), mas maior que a reportada em Itália, 2,6 (Schena FP 1997)), na república Checa, 3,2 (Rychlik I et al 2004) e na Inglaterra, 4,0 (Patel M et al 2006).

Sexo e Idade

Algumas doenças autoimunes ocorrem preferencialmente na adolescência ou idades mais jovens, como a diabetes de tipo 1, ou em idade jovem adulta como a miastenia gravis, a esclerose múltipla e o LES ou, em idades mais adultas, como a artrite reumatóide e vasculites primárias. Ou seja, como escrevem Cooper GS e Stroehla BC (2003), existem características comuns entre as diversas doenças autoimunes, mas também importantes diferenças demográficas.

Na actual série, a relação entre sexos é similar às descritas, tanto no geral, 10,3 mulheres para 1 homem, como quando analisada a idade fértil da mulher, 11,5:1. No entanto, destaca-se, em relação a outras séries, o ratio mulheres : homens de 36:1 no grupo etário entre os 20 e 29 anos. Igualmente salientável é este ratio, nos doentes com LES diagnosticados em idade juvenil, 13,5:1, superior aos 11,5:1 na idade adulta.

O espectro de idades ao diagnóstico também é idêntico (7 a 74 anos), estando descrita a doença em crianças de 2 anos e de idosos com mais de 80 anos.

No estudo realizado em Portugal, através de inquéritos aos associados da Associação de doentes com Lúpus (Moriarty T et al 2003), a idade média dos que responderam foi mais alta, 36 anos, do que a dos doentes do HGSA, 31 anos, podendo a explicação estar relacionada com a metodologia daquele estudo.

No coorte do euro-lupus o ratio M:H foi de 10:1, diminuindo nos doentes jovens, com menos de 14 anos ao diagnóstico, para 7:1 e nos doentes com mais de 50 anos 5:1.

Um estudo australiano (Bossingham D 2003) mostra uma relação mais baixa, 6,2:1, sendo de referir que a percentagem de indígenas era de 24 %, com um ratio ainda mais baixo, 5,5:1. Não se registaram diferenças na idade de início nesse estudo.

Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico

O tempo médio decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico encontrado na presente avaliação, 30 meses, está entre os descritos em vários estudos (10 a mais de 100 meses), mas superior ao encontrado no, já referido, realizado entre os membros da Associação portuguesa de doentes com Lúpus (Moriarty T et al 2003), 16 meses, tabela 66.

Tabela 66.

Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico

País	Nº de casos	Tempo para o diagnóstico	Referência
		Mediana / média (amplitude)	
Portugal	451	9,3 m / 30 m (0-302)	Presente estudo
Portugal	510	5 m / 16 m (0-248)	Moriarty T et al 2003
Australia	24	4-6 m / 10,8-13,3 m (1-72)	Segasothy M et al 2001
Irlanda	96	6,5 m / 27 m (1-239)	Corcoran D et al 1999
Dinamarca	513	24 m / 55,2 m (0-396)	Jacobsen S et al 1998
Senegal	30	NR / 24 m (1-96)	Ka et al 1998
Reino Unido	147	NR / 61 m (0-518)	Hopkinson ND et al 1994
Europa	1000	NR / 24 m (NR)	Cervera R et al 1993
Islândia	76	NR / 105,6 m (0-600)	Gudmundsson et al 1990
Suécia	86	36 / NR (0-396)	Jonsson H et al 1990
Holanda	110	84 m / NR (1-144)	Swaak AJ et al 1989
Suécia	57	36 m / NR (0-720)	Nived O et al 1985

Fonte: adaptada de Moriarty T et al 2003; m=meses

O estudo de Moriarty et al revela estabilidade no tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico, no período entre 1970 e 2001 e uma maior atenção e reconhecimento da doença nos últimos anos.

Na presente série existe uma maior diferença entre a percentagem de doentes com diagnóstico efectuado até 12 meses após os primeiros sintomas, no período antes de 1990, 42%, *versus* após esta data, 61%, em comparação com o estudo atrás referido, 73 e 77 % respectivamente. A explicação para estas diferenças pode apenas residir na metodologia aplicada.

O diagnóstico de LES e os critérios do ACR

Dez por cento dos doentes da série do HGSA não cumprem os 4 critérios do ACR para LES. Tal facto não é de admirar já que a sensibilidade desses critérios para o diagnóstico de LES variou, em diversos estudos, entre os 80 e 90 % e a especificidade entre 90 e 99 % (Tutuncu Z et al 2007). Têm sido reportadas taxas tão díspares como 3 a

69 % de doentes com LES que não preenchem esses critérios (Calvo-Allen J et al 1995, Fries JF e Siegel RC 1973, Levin RE et al 1984).

Por estas razões, é frequentemente sublinhado que os critérios do ACR são de classificação, úteis para comparação entre séries, e não para diagnóstico de casos individuais, devido à heterogeneidade das apresentações iniciais.

Por um lado, a homogeneidade dos casos, traduzida pelos critérios do ACR, é muito importante para os estudos sobre a etiologia e factores de risco, por outro, nomeadamente para a avaliação do impacto socio-económico e de saúde pública, todos os casos, inclusive aqueles sem os quatro critérios do ACR, devem ser incluídos.

Num estudo sobre estes doentes com lúpus sem os critérios mínimos do ACR o grupo de Dafna Gladman, de Toronto (Ganczarczyk L et al 1989), mostrou que 7 de 22 doentes acabaram por ter, no seguimento, estes critérios. Em termos comparativos com os outros doentes com LES, estes, sem os critérios de ACR, mostraram ausência de envolvimento renal ou do SNC, correspondendo, portanto, a LES de gravidade ligeira ou moderada. Os autores consideram estes casos de LES latentes, como casos de gravidade ligeira, no espectro da doença lúpica, ou uma fase evolutiva do LES clássico, eventualmente aguardando outros factores desencadeantes de maior gravidade.

Como referido atrás, nos resultados, é possível que um deficiente registo nos processos clínicos possa explicar, em parte, estes achados. O facto de 14 destes doentes, 31 %, terem SAF associado pode, igualmente, ser uma explicação, até porque alguns foram diagnosticados em anos em que o SAF era pouco ou, mesmo, não conhecido. A explicação do pouco tempo de seguimento pode argumentar a favor de alguns casos, mas não de todos, dado o tempo de acompanhamento médio de cerca de 10 anos, com uma variação entre os 19 e os 338 meses.

Do que não há dúvida é que nem todos estes doentes eram de gravidade ligeira, já que entre eles se encontravam dois com envolvimento do SNC e dez do rim.

É esta, aliás, a oportunidade para salientar o escasso peso que os achados histopatológicos renais, frequentemente tão característicos, têm nos critérios de diagnóstico do LES.

Outros critérios têm aparecido como os de Boston (Costenbader K et al 2002) com uma sensibilidade de 93 % e especificidade de 69 %, mas, sem dúvida, são os critérios do ACR os mais usados em todo o mundo.

Essencial no diagnóstico dos doentes com LES é o clínico ter presente a importância da variável T - de Tempo - que a doença pode levar a manifestar-se com as características necessárias para o seu diagnóstico e que a saiba explicar,

sistematicamente, aos doentes, para que não se sintam confundidos com alterações de diagnóstico, aparentemente, díspares.

Outro ponto fundamental tem a ver com a pressão que os clínicos e os doentes sentem em estabelecer um diagnóstico, um “rótulo”, para a doença. Novamente se salienta a importância da variável T. Felizmente, os médicos dispõem, hoje, de uma entidade nosológica que possibilita o “rótulo da doença” sem comprometer o potencial diagnóstico futuro: a Conectivite Indiferenciada (LeRoy EC 1980).

Para Daniel Wallace a definição de Conectivite Indiferenciada, “*Undifferentiated Tissue Connective Disease*” (UTCD), tem, obrigatoriamente, de incluir doentes com: a) artrite, ou fenómeno de Raynaud ou síndrome seco, b) ANA, ou factor reumatóide ou anti-CCP positivos e, c) três de várias outras manifestações clínico-laboratoriais (Wallace D 2007). Estes doentes podem evoluir, ou não, para outras doenças autoimunes bem caracterizadas, como o demonstraram, claramente, os estudos do grupo de Graziela Alarcon: aos 10 anos de evolução cerca de um terço dos doentes remitiu espontaneamente, outro terço mantém o diagnóstico de UTCD e os outros doentes evoluíram para artrite reumatóide, principalmente, LES ou Esclerodermia (Williams HJ et al 1999).

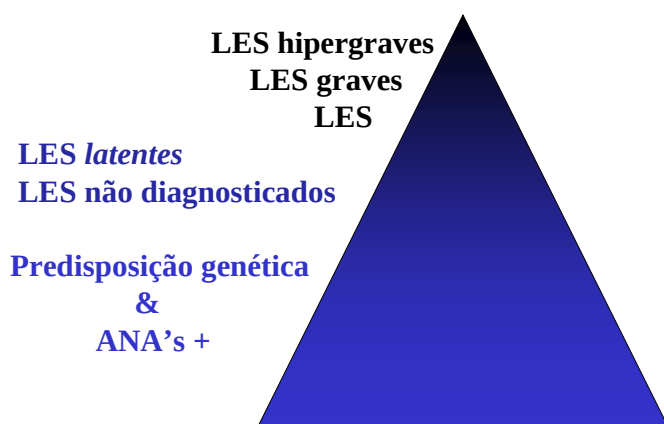
Muitos dos doentes que foram excluídos da presente série e que estavam listados nalguma das bases de dados disponíveis, eram casos de conectivites indiferenciadas.

Envolvimento orgânico

A abordagem da doença LES na população pode ser olhada numa perspectiva de acordo com a figura 54: entre os indivíduos geneticamente predispostos, alguns, por factores desencadeantes, vão apresentar doença mais ou menos grave.

Figura 54.

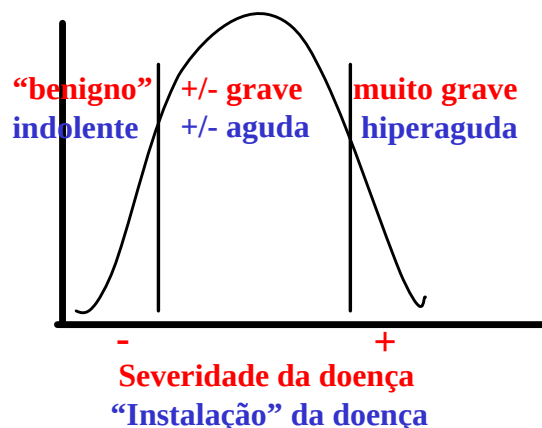
LES: a pirâmide clínica e genética



Naqueles que apresentam doença lúpica - Edmund Dubois (1964) foi dos primeiros a chamar a atenção para a existência de um espectro clínico do LES -, esta pode apresentar-se indolente, com manifestações clínicas pouco graves, ao longo do tempo, ou com uma apresentação hiper aguda e de grande gravidade, num espectro clínico envolvendo o tempo de apresentação clínica e a gravidade, figura 55.

Figura 55.

LES: padrões de apresentação e de gravidade da doença



Esta distribuição teórica tem paralelo na distribuição real dos casos da presente série, de acordo com o número de critérios do ACR ou o número de órgãos envolvidos, atrás mostrada – figura 37 e tabela 38 -, mas não com a distribuição temporal entre primeiros sintomas e diagnóstico, figura 12. É possível especular que esta possa corresponder não ao tempo após os primeiros sintomas mas, sim, ao tempo entre a primeira manifestação de perda de tolerância ao *self* (Arbuckle MR 2003) e o diagnóstico.

Há diferenças nas percentagens do variado envolvimento orgânico entre as diversas séries publicadas, como exemplificado na tabela 66. A questão crucial é se são diferenças reais, dependentes de diferentes terrenos genéticos e diferentes factores ambientais, ou se, apenas, se devem a problemas metodológicos relacionados com os protocolos de revisão dos casos.

As diferenças metodológicas são bem evidentes, bastando avaliar um pequeno número de séries publicadas para o demonstrar. Mesmo na presente série esse problema é manifesto: quando se analisa o envolvimento do SNC pelos critérios do ACR ele foi apenas de 12,8 %, enquanto que, quando se utilizam as definições publicadas pelo mesmo ACR em 1999, mais completas, se verifica que, num subgrupo de cerca de um terço dos mesmos doentes, esse envolvimento é mais do dobro, 30 %.

O problema da avaliação correcta da prevalência e incidência do envolvimento cerebral não é fácil: um estudo recente, prospectivo, utilizando as definições do ACR para

estas manifestações, mostra que aquando do período do diagnóstico do LES, 28 % dos doentes apresenta alguma destas manifestações mas, apenas, uma minoria pode ser atribuída ao LES (Hanly JG et al 2007).

É, ainda, de ter em conta, na análise do envolvimento orgânico e factores de prognóstico que a história natural dos doentes é alterada por acção dos fármacos, em especial os imunossuppressores. Assim, existem LES muito graves desde o início cuja história natural acabou por ser diferente, nomeadamente em termos de sobrevivência e até de dano, por acção da terapêutica agressiva logo de início, enquanto outros doentes com LES, aparentemente menos graves, foram acumulando dano e, eventualmente tiveram menor sobrevivência, por ausência de critérios, pelo menos nos primeiros tempos da doença, para introdução da referida terapêutica.

Comparando o coorte do HGSA com outras séries internacionais publicadas, tabela 66, salienta-se a aparente menor gravidade dos doentes das séries europeias, em relação às americanas e asiática. Particular relevo assume a incidência da nefrite, muito maior na amostra chinesa, seguida da americana, de cujo valor se aproxima a presente série.

No coorte europeu de 1000 LES (Cervera R et al 1993) menos de metade dos doentes apresentavam no início da doença o típico eritema malar, predominando as manifestações articulares e gerais, como a febre. Este coorte foi iniciado em 1990 com 1000 doentes, 90,8 % mulheres e 97,1 % caucasianos, provenientes de sete países europeus, tendo entre as manifestações cumulativas predominado as articulares, 48.1 %, seguidas do eritema malar, 31,1 %, da nefrite, 27,9 %, envolvimento neurológico, 16,6%, serosite (pleurite e / ou pericardite), 16 %, trombocitopenia 13 % e trombose 9,2%.

Estas percentagens de envolvimento orgânico contrastam com a série do HGSA, com maior envolvimento de todos os órgãos referidos, excepto do sistema nervoso. Os próprios autores comentam a baixa incidência de manifestações clínicas em comparação com séries americanas e asiáticas, que, no seu entender, poderão reflectir diferentes terrenos genéticos ou ambientes ou, ainda, diferentes cuidados médicos. Deve salientar-se que este coorte europeu envolve sete países, não sendo, por isso, uma amostra homogénea.

Noutra série europeia multinacional (Vitalli C et al) envolvendo, exclusivamente, centros reumatológicos, as manifestações principais são as articulares, mas o envolvimento cutâneo é similar ao do presente coorte, assim como o renal se aproxima dos valores registados, tabela 67.

Comparando com uma série de 600 pacientes acompanhados num único centro, o Hospital Clinic de Barcelona, recentemente publicada (Font J et al 2004), a presente

amostra inclui mais mulheres, 10,3:1 *versus* 8:1 e o início dos sintomas, assim como o diagnóstico, foram mais precoces, 28,7 e 31, respectivamente, *versus* 31 e 33 anos.

O envolvimento articular foi o mais comum, 83 %, seguido do hematológico, 75 %, cutâneo, 59 % e renal, 34 %.

Contrastam com a presente série o maior envolvimento articular e neurológico, assim como menores envolvimento cutâneo e renal.

Tabela 67.

Comparação do envolvimento orgânico no LES entre várias séries

Autores	Petri et al	Wang et al	Alarcón et al	Cervera et al	Vitalli et al	Font et al	Presente série
Nº de doentes (% de doentes)	574 (100)	539 (100)	555 (100)	1000 (100)	704 (100)	600 (100)	451 (100)
Área Geográfica	América	Ásia	América	Europa	Europa	Catalunha	Norte de Portugal
Pele						354 (59 %)	340 (75.4 %)
Eritema Malar	331 (57.7)	410 (76.1)	322 (58)	311 (31.1)	408 (58)		255 (58.3)
Lúpus Discóide	162 (28.2)	30 (5.6)	107 (19.3)	78 (7.8)	70 (10)		66 (14.6)
Fotossensibilidade	335 (58.4)	222 (41.2)	334 (60.2)	229 (22.9)	317 (45)		245 (54.3)
Úlceras Orais	219 (38.2)	185 (34.3)	293 (52.8)	125 (12.5)	169 (24)		60 (13.3)
Artrite	NR	272 (50.5)	489 (88.1)	481 (48.1)	591 (84)	498 (83)	299 (66.3)
Nefrite	319 (55.6)	399 (74)	223 (40.2)	279 (27.9)	275 (39)	204 (34)	209 (46.3)
Envolvimento Neurológico	NR	123 (22.8)	67 (12.1)	194 (19.4)	190 (27)	108 (18)	58 (12.9)

Autores	Petri et al	Wang et al	Alarcón et al	Cervera et al	Vitalli et al	Font et al	Presente série
Trombocitopenia	NR	161 (29.9)	NR	134 (13.4)	155 (22)		100 (22.2)
Anemia Hemolítica	NR	102 (18.9)	NR	48 (4.8)	56 (8)		61 (13.5)
Envolvimento Hematológico						450 (75)	291 (64.5)

Fonte: Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al; Font J., R. Cervera, M. Ramos-Casals et al; Vitali C et al

Os autores encontraram, nos doentes diagnosticados antes de 199, maior frequência de envolvimento cerebral (27 *versus* 10 %, $p < .001$), de eventos trombóticos (7 *versus* 9%, $p = .003$) e de alterações hematológicas (85 *versus* 66 % , $p < .01$), mas menos articulares (79 *versus* 86 %, $p = .038$), variações, estas, que relacionam com melhor estratégia terapêutica nos últimos anos.

É de ressaltar que, apesar das diferenças na incidência e prevalência da doença, assim como na sua gravidade, o estudo australiano (Bossingham D) atrás referido, não mostra diferença, quer na idade de início, quer no tipo de envolvimento orgânico ou serológico.

Na recente reedição do livro *Dubois's Lupus Erythematosus*, 2007, um dos editores, Daniel Wallace, no capítulo sobre a apresentação clínica do LES, apresenta a percentagem cumulativa das diversas manifestações em 2000 doentes, por ele registadas a partir de diversas publicações desde 1975, conforme tabela 68.

Tabela 68.

Manifestações clínicas cumulativas em 2000 doentes

Manifestação clínica	%
Músculo-esquelético	80
Cutâneas	71
Disfunção cognitiva	51
Pleurite /Pericardite	12
Proteinúria	42

Fonte: adaptada de Daniel Wallace. *The clinical presentation of SLE. in Dubois Lupus Erythematosus*, 2007.

Num estudo retrospectivo, nas Astúrias, a artrite foi a manifestação mais frequente (Gomez J et al 2006), assim como no coorte de 600 doentes do Hospital Clinic de Barcelona (Font J et al 2004), enquanto que foi a segunda na série que aqui se apresenta. Curiosamente, a pele foi apenas o terceiro órgão mais frequentemente envolvido no coorte do Hospital Clinic de Barcelona (Font J et al 2004) a seguir ao articular e hematológico, enquanto na presente série as manifestações cutâneas são as mais frequentes, de acordo com o observado nalguns estudos (Piette J et al 2004).

O lúpus discóide ocorreu em 13,3 % dos doentes, muito similar ao descrito por Piette (Piette J et al 2004).

Na série do HGSA, cerca de um quarto dos doentes (121) não apresentou nenhuma das características manifestações cutâneas do LES, enquanto cerca de 50 % (233) tinha mais de dois critérios do ACR para a pele, o que, provavelmente, traduz o excesso de importância destas manifestações para o diagnóstico da doença.

O rim pode atingir até 2/3 dos doentes no curso evolutivo da doença, mas existem grandes variações que podem ser explicadas pelo tipo de especialidade clínica que recebe os doentes. Por exemplo, os serviços de reumatologia tendem a ter menor incidência de doença renal. Esta explicação não justifica a diferença entre a incidência de envolvimento renal na presente série e o coorte do Hospital Clinic de Barcelona, já que esta série de doentes envolve, também, os doentes acompanhados no serviço de nefrologia, tal como acontece na presente série.

Comparando com séries europeias, as 137 biopsias renais, demonstrativas de nefrite lúpica, da presente série correspondem a um bom número. Num recente estudo (Rychlik I et al 2004) sobre o registo das 4000 biopsias renais efectuadas entre 1994 e 2000 na república Checa, país com uma população idêntica à portuguesa, a nefrite lúpica foi diagnosticada em 228 doentes, correspondendo a uma incidência de nefrite lúpica com biopsia renal de 3,2 por milhão de pessoas (pmp). Esta incidência foi considerada relativamente alta e comparável aos dados de Itália, 2,6 pmp/ano e de Espanha 5,6 pmp/ano.

Um estudo recente (Patel M et al 2006) efectuado no noroeste de Inglaterra (Manchester e Liverpool) revelou uma prevalência de nefrite lúpica, demonstrada por biopsia renal, de 4,4 por 100.000 habitantes, 208 casos, 176 mulheres e 32 homens, correspondendo a 7,1 / 100.000 e 1.4 /100.000, respectivamente. A taxa de incidência anual foi de 0,4 / 100.000 habitantes. Estes autores não encontraram benefícios no método de captura - recaptura, para identificação dos casos.

No Japão a incidência e prevalência da nefrite lúpica aumentou muito entre 1972 e 1991, de 16 pmp e 66 pmp, respectivamente, para 46,7 e 683,3 nas mulheres e de 4,2 pmp e 8,3 pmp para 8,3 e 70 pmp, respectivamente, nos homens (Iseki et al 1999).

Numa série Tailandesa (Parichatikanond P et al 2006) correspondente a 3,555 biopsias renais consecutivas realizadas num período de 23 anos, entre 1982 e 2005, a nefrite lúpica foi a causa mais frequente de glomerulonefrite secundária, com 992 biopsias, 88,5 % do total destas.

Num subgrupo do coorte do HGSA constatou-se que quase metade (43 %) dos doentes com o envolvimento renal o apresentavam no primeiro ano da doença, no entanto, um quarto apresentou-o após 5 anos de evolução, o que está de acordo com algumas publicações (Dooley MA 2007).

Na presente série 12 % dos doentes com LES tiveram IRC e 8,9 % tiveram necessidade de tratamento dialítico. Quando avaliada a incidência para IRC apenas nos doentes diagnosticados no HGSA, 8 %, esse valor está entre o descrito actualmente, noutras séries, 5 a 10 % (Houssiau F 2004).

No HGSA, entre Janeiro de 1987 e Junho de 2005, foram realizados 23 transplantes em 20 doentes com LES (Pedroso S et al 2005), envolvendo doentes acompanhados no HGSA e outros que apenas passaram a ser seguidos após o transplante efectuado neste hospital.

Os resultados foram comparados com os 1208 transplantes efectuados a doentes sem LES, não se tendo verificado diferenças quer em relação ao prognóstico dos doentes, quer do enxerto renal, quer, ainda, da incidência de rejeições agudas. Em 6 doentes a doença manteve-se activa mas com actividade ligeira a moderada. A rejeição crónica foi a causa mais comum de perda do enxerto.

A vasculite foi diagnosticada em 36 dos doentes (8%) desta série, em todos com expressão cutânea, particularmente a nível digital, excepto em um, com mononeurite multiplex. Em pelo menos uma doente houve a suspeita de vasculite abdominal mas os exames não foram conclusivos.

Em 670 doentes do Hospital Clinic de Barcelona (Ramos-Casals M et al 2006) os autores encontraram vasculite em 11% dos doentes, a grande maioria cutânea, tendo, apenas, diagnosticado vasculite visceral isolada em 8. De salientar que, aproximadamente, 60 % dos casos não cumpriam os critérios de classificação das vasculites de *Chapel Hill*.

Numa revisão da literatura, Calamia e Balbanova (2004) calcularam em 4 % a incidência de vasculite nos doentes com LES.

O envolvimento gastrointestinal ocorreu em apenas 4,7 % dos doentes desta série. De acordo com Hallegua e Wallace (2007) os sintomas e sinais gastrointestinais são muito comuns mas pouco registados no processo clínico, dependendo muito do interesse do serviço clínico onde são acompanhados os doentes.

A pancreatite constitui um envolvimento pouco frequente e de grande gravidade. Na série europeia publicada por Vitalli foram reportadas 7 pancreatites em 704 doentes (Vitalli C et al 1992), percentagem idêntica à encontrada na actual série, em que dois dos quatro doentes com pancreatite faleceram.

As alterações das transaminases são frequentes no LES e a sua causa é múltipla, desde fármacos, infecções, até, menos comum, a própria doença. Outras doenças autoimunes podem estar associadas, como a hepatite autoimune – incidência de 4,7 % para o grupo de Daniel Wallace (Hallegua e Wallace 2007) -, a cirrose biliar primária – apenas 10 casos descritos - ou a colangite esclerosante – apenas 4 casos publicados (Hallegua e Wallace).

Na série europeia atrás citada (Vitalli C et al 1992) 2,4 % dos doentes apresentavam hepatite.

Na presente série foram efectuadas 7 biopsias hepáticas que revelaram achados inespecíficos em 5, uma compatível com hepatite autoimune e, outra, com colangite esclerosante em uma doente que faleceu no evento agudo que a trouxe ao hospital e quando foi efectuado o diagnóstico de LES. Outra doente apresentou um quadro que evoluiu de um aparente clássico LES para uma colangiopatia anticorpo antimitocondrial positivo, com perda da positividade do ANA.

O envolvimento pulmonar extra pleural foi descrito em 3,3 % dos doentes deste coorte, tendo sido reportado em 20 % no estudo europeu de Vitalli C et al. É possível, também, estarem, apenas, registadas as alterações clinicamente mais significativas. É sabido que estudos prospectivos de avaliação da função pulmonar encontram uma grande percentagem de doentes com alterações (D'Cruz D et al 2007).

Apenas em 7 dos doentes desta série foi descrito envolvimento ocular, o que está dentro do observado noutras grandes séries (Wallace D 2007).

Quanto ao envolvimento hematológico, os valores encontrados para as diversas citopenias estão dentro da amplitude dos encontrados nos diversos estudos. Especificamente para a anemia hemolítica, os 13,5 % de doentes diagnosticados, estão entre os 7 e 15 % reportados em grandes séries, tal como os 22 % de trombocitopenias autoimunes (Quismorio F 2007).

O sistema hematológico foi o segundo órgão mais envolvido no coorte do Hospital Clinic de Barcelona (Font J et al 2004), enquanto que foi o terceiro na actual série.

Comparação com outras séries portuguesas

Foram revistas as publicações e comunicações publicadas em revistas indexadas no sítio português *Índex Médico de Portugal*. Esta última fonte de informação apresentou várias limitações no tipo de informação fornecida. Igualmente, como referido na metodologia, foram pesquisados os livros de resumos dos principais congressos das especialidades envolvidas no acompanhamento destes doentes, medicina interna, reumatologia e nefrologia. Na tabela 69 é resumida a informação recolhida.

A série mais antiga publicada em Portugal data de 25 anos atrás (Dutschmann et al 1984) e a maior, até há pouco tempo, era a do serviço de reumatologia do HSM (Santos MJ et al 1992).

Muito recentemente, cinco serviços de reumatologia, todos da área de Lisboa - Hospital Garcia de Orta, de Almada, Hospital Santa Maria, Egas Moniz e Instituto Português de Reumatologia, de Lisboa -, menos um, Hospital Infante D. Pedro, de Aveiro, publicaram a maior série de doentes com LES em Portugal, 544 doentes (Santos MJ et al 2007). Entre as manifestações clínicas, cumulativamente apresentadas por esses doentes, predominaram as articulares, seguidas das cutâneas e hematológicas, tendo o rim sido envolvido em cerca de um terço dos casos, tabela 69.

As principais diferenças entre esta série multicêntrica e a do HGSA, ambas retrospectivas, resumem-se em maior idade ao diagnóstico, maior número de não caucasianos, maior envolvimento articular, de úlceras orais e vasculite cutânea na primeira. Por outro lado, menor envolvimento renal, de LED e de SAF. Não foi possível comparar a mortalidade, dada a elevada taxa de perda para *follow-up* na série multicêntrica, 36 %.

Curiosamente, em todas as outras séries de centros de reumatologia, tabela 69, observa-se uma muito maior frequência de úlceras orais, o que pode apontar para diferentes critérios, diferentes sensibilidade / especificidade para o seu diagnóstico como manifestação lúpica. Aliás, mesmo na série do HGSA, constatou-se diferenças muito apreciáveis na frequência das úlceras orais entre um ou dois médicos e os restantes, apontando, possivelmente, para o mesmo problema.

O número de doentes com nefrite lúpica desta série corresponde a uma boa amostragem tendo em conta as publicações nacionais.

Na série multicêntrica recém-publicada (Santos MJ et al 2007) são reportadas as biopsias renais de cerca de um terço dos 201 doentes que tiveram nefrite (36 %), mostrando predominância da classe IV, 41 %, logo seguida da classe II, 29 %, classe III, 14 % e classe V, 4 %. Estes valores diferenciam-se dos encontrados nas biopsias

efectuadas a cerca de dois terços dos doentes com nefrite do HGSA, pelas menores frequências das classes IV e V e maior de classe II.

Na grande amostragem de biopsias correspondentes a nefrites lúpicas disponibilizada pelo serviço de nefrologia do HSJ, envolvendo doentes de outros hospitais, a classe IV predomina igualmente, com 46 %, seguida da classe V, 16 % e das classes II e III, com 12 %.

Num estudo recente (Afonso N et al 2005) do Centro hospitalar de Coimbra, os autores comunicaram o resultado de 17 biopsias renais de doentes com LES diagnosticados entre 1990 e 2004, correspondentes a 5,6% das biópsias efectuadas.

Noutro estudo, também retrospectivo entre 2000 e 2005, dos Hospitais Universitários de Coimbra (Romãozinho C et al 2005) foram comunicados os resultados de 70 dos 99 doentes acompanhados na consulta de nefrologia nesse período, em que um em cada 10 dos doentes, tinha tido a sintomatologia renal a preceder o diagnóstico de LES.

Na presente série em cerca de um quarto dos doentes em que dispomos dessa informação, o envolvimento renal atingiu quase 30 % no primeiro ano de doença.

Uma publicação do Hospital Maria Pia, Porto, (Santos F et al 2001) revela uma série pediátrica de 18 crianças com envolvimento renal, entre 1/88 e 12/99, todas, excepto uma, do sexo feminino, tendo sido efectuada biopsia renal em 15: classe IV em 9 doentes, classe II em 3, classe III em 2 e 1 com classe V.

Tabela 69.

LES: séries portuguesas comunicadas ou publicadas

LES	HSJ Bernardes et al	HSM Castelão et al	HSM Dutschmann et al	IPR Ribeiro J et al	HSM Santos et al	Multicêntrico Santos et al	Presente série
Ano comunicação	2002	2001	1984	2004	1992	2007	2007
Anos do estudo	1992-2002	NR	NR	NR	1978 – 1991	1976 - 2006	<1970 - 5/2006
Nº doentes	142*	25 LES juvenil	49	100	232	544	451
Sexo feminino (%)	95	92	94	97	91	93	91
Raça caucasiana (%)	100	NR	100	NR	96	89	99,5

LES	HSJ Bernardes et al	HSM Castelão et al	HSM Dutschmann et al	IPR Ribeiro J et al	HSM Santos et al	Multicêntrico Santos et al	Presente série
Idade início	27 ± 12	11,8 ± 3,6	31,5 ± 12,4	36,04	30		28,7 ± 12,5
Idade diagnóstico	32 ± 13	12,9 ± 3,6				35 ± 15,4	31 ± 13
Tempo de seguimento	6 ± 4 anos	6,5 ± 3,5 anos		120,15 ± 96,3 meses		3.326 anos- pessoa	131 ± 94 meses
Evolução: rim (%)	42	56	69,4	12	46,1	37	40
IRC (%)		5					8,4
Hemodiálise (%)	5						4,8
Artrite (%)		84	97,9	95	96,1	91	66,3
Eritema malar (%)		76	47	64	96,1	45	58,3
Fotosensibilidade (%)		44	10,2	79	96,1	52	54,3
Lúpus Discóide (%)				7		9	14,6
Úlceras orais (%)		52		45		45	13,3
Envolvimento SNC (%)		36	32,7	10	41,8	18	12,9
Envolvimento pulmão / coração (%)			40,8 / 89,8	20	26 / 36,2	3 / 0,2	3,3 / 0,4
Serosite (%)	> 11					25	22,6
Pericardite (%)		20	38,8			18	14
Pleurite (%)			36,7			12	14,6
Ascite (%)						1	0,4
SAF 2º (%)	1,4	28				12	16,4

LES	HSJ Bernardes et al	HSM Castelão et al	HSM Deutschmann et al	IPR Ribeiro J et al	HSM Santos et al	Multicêntrico Santos et al	Presente série
Síndrome Sjogrén (%)		4		24 xerostomia			2,8
Vasculite Cutânea (%)	32	52		6		18	8
Infecções (%)	18						
Óbitos (n)	4				20 Infecção em 35 %	9 óbitos 196 (36%) perdidos para follow-up	48 óbitos 15 (3,3%) perdidos para follow-up

HSJ – Hospital São João, Porto; HSM – Hospital Santa Maria, Lisboa; IPR – Instituto Português de Reumatologia, Lisboa.

* os autores comunicaram 178 doentes, mas recolheram informação, apenas, de 142 doentes

Manifestações Imunológicas

Deficits imunológicos

Na presente série, foram identificados 3 deficits do Complemento, C1q, C2 e C4. É conhecido que os deficits de Complemento aumentam a probabilidade de ocorrência de LES: no deficit de C1q - publicados no mundo 39 doentes - a probabilidade é de 90 %, de C4 – publicados 21 doentes - é de 80 % e de C2 – publicados 24 doentes - 30 % (Liu CC e Ahearn J 2007). Estes dados demonstram a importância dos genes do Complemento, cujo *loci* está situado junto dos *loci* do HLA, na génese do LES.

Quanto ao C4, a sua deficiência completa, deficit homozigótico de C4A e C4B é muito rara, enquanto a deficiência heterozigótica de C4A e/ou C4B é relativamente frequente (Liu CC e Ahearn J 2007), como o demonstra, igualmente, um estudo em 107 doentes pertencentes à série do HGSA (Pereira Mónica, Oliveira José e Cabeda José 2000).

Nesse estudo constatou-se que 66,4 % de 107 doentes apresentavam alguma deficiência de C4: 59 apresentavam deficiência parcial (54) ou total (5) de C4A, com

diferença significativa em relação aos controlos, tabela 70, e 12 apresentavam deficiência total (6) ou parcial (6) de C4B.

Tabela 70.

Genotipagem dos isotipos C4A / C4B de 107 doentes com LES do HGSA

Genótipo		Doentes com LES (n=107)	Controlos (n=95)	P
Deficiência em C4A	Total	5	1	0.1304
	Parcial	54	20	0.0000
Total de deficiências em C4A		59	21	0.0000
Deficiência em C4B	Total	6	3	0.3997
	Parcial	6	14	0.0301
Total de deficiências em C4B		12	17	0.1766
Nº total de indivíduos com deficiências de C4		71	38	0.0002

Fonte: Relatórios de estágio de Mónica Pereira e José Oliveira; orientador Doutor José Cabeda, Unidade de Biologia Molecular, HGSA, 2000.

A deficiência de Complemento traduz-se em diminuição ou ausência de actividade lítica e diminuição da *clearance* dos complexos imunes e células apoptóticas, importante factor na imunopatogénese do LES.

Identificaram-se 6 casos de imunodeficiência selectiva de IgA (< 5mg/dl), o que claramente excede o descrito na população geral, de 1 para 400 a 1 para 3800, mas está de acordo com o observado noutras séries de doentes com LES (Wallace D 2007). Numa recente revisão da casuística da UIC - HGSA constatou-se uma incidência de pouco mais de 10 % de casos de LES nas 82 imunodeficiências selectivas de IgA revistas.

A hipogamaglobulinemia é uma situação rara no LES, assim como a deficiência de IgM, que se encontrou, isoladamente, num doente.

A gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), que se detectou em dois doentes, está dentro do esperado, já que até 2 a 4 % podem apresentar esta alteração, sabendo-se que, algumas, podem evoluir para mieloma múltiplo ou outras discrasias linfo-plasmocitárias, em especial naqueles doentes com Síndrome de Sjögren concomitante.

Autoanticorpos

A taxa de positividade do autoanticorpo antinuclear (ANA) está no habitualmente observado. Já, em relação ao anti-DNA, algumas séries apresentam valores marcadamente superiores, como por exemplo a do hospital Clinic de Barcelona (Font J et al 2004), 90 %, em comparação com os 56,5 % da presente série, tabela 72. Wallace D. (2007) aponta a percentagem de 46 %, tabela 71.

Tabela 71.

Manifestações Imunológicas cumulativas em 2000 doentes

Manifestação Imunológicas	%
ANA	97
Anti-DNA	46
Antifosfolípidos	35

Fonte: adaptada de Daniel Wallace. *The clinical presentation of SLE. in Dubois Lúpus Erythematosus*, 2007.

A diferença não foi tão grande com o anti-Sm, sendo bem possível que, pelo menos, parte da explicação para as diferenças esteja relacionada com as já atrás referidas variações dos métodos.

No coorte do Euro-Lupus os anticorpos anti-Sm associaram-se a maior prevalência de úlceras orais e miosite, enquanto os anticorpos anti-DNA a maior prevalência de nefrite, anemia hemolítica e febre.

Tabela 72.

Manifestações imunológicas em várias séries

Autores	Petri et al	Wang et al	Alarcón et al	Cervera et al	Vitalli et al	Font et al	Presente série
Nº de doentes	574	539	555	1000	704	600	451
ANA (%)	94	93	97	96	96	99	98,7
Anti-DNA (%)	NR	68	NR	78	78	90	56,5
Anti-Sm (%)	15	NR	NR	10	10	12	7,3 - 17,6

Autores	Petri et al	Wang et al	Alarcón et al	Cervera et al	Vitali et al	Font et al	Presente série
Anti-RNP (%)	NR	NR	NR	25	13	14	9,9 - 21,3
Anti-SSA (%)	25	NR	NR	13	25	22	32,1 - 38,9
Anti-SSB (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10,9 - 18,3
Antifosfolípidos (%)	69	NR	NR	NR	NR	24	46,3

Anticorpos antifosfolípidos e Síndrome Antifosfolípido

Num recente estudo sobre o prestigiado coorte da universidade de John Hopkins, coordenado por Michelle Petri (Danowsky A et al 2006) constatou-se que 54,3 % dos doentes apresentavam algum anticorpo positivo – em 73,7 % dos doentes anti-B2GPI, anticardiolipina, nos restantes LAC) e que 17 % apresentavam síndrome antifosfolípido (SAF). Estes valores são muito similares aos que se encontraram na presente série, 46,3 e 16,4 %, respectivamente. A incidência de SAF nos doentes com LES e aPL positivos foi de 33,9 %.

Valores superiores encontraram os autores de um estudo recente num coorte de 362 doentes húngaros (Tarr T et al 2007): presença de aPL em 61,6 %, dos quais cerca de metade desenvolveu SAF. No total o SAF ocorreu em 30 % dos seus doentes com LES.

Pelo contrário, o coorte de Barcelona (Font et al) multicêntrico europeu apresenta uma taxa de anticorpos antifosfolípidos mais baixa, 24 %. Estas diferenças podem ter explicação nas diferentes metodologias laboratoriais utilizadas para avaliação.

No global, a impressão a reter é que estes autoanticorpos ocorrem frequentemente no LES e podem associar-se a patologia trombótica importante, no contexto do SAF. É de salientar a importância destas manifestações clínicas, em crescendo desde que o SAF foi descrito, há cerca de 20 anos.

Comparação com outras séries portuguesas

Na tabela 73 apresenta-se um resumo dos achados hematológicos e imunológicos nas várias séries portuguesas.

A comparação entre a presente amostragem e a maior série portuguesa mostra uma grande similaridade entre os dois coortes, com maior taxa de anti-DNA, anti-Sm e

anti-RNP na série multicêntrica dos serviços de reumatologia e a maior percentagem de doentes com anticorpos antifosfolípidos no coorte do HGSA.

Nas outras séries é de ressaltar a similar taxa de anti-DNA na publicação dos doentes do HSJ e muito mais baixa nos doentes do IPR. É, igualmente, de salientar a baixa positividade para os antifosfolípidos.

Tabela 73.

LES: manifestações laboratoriais em séries portuguesas

LES	HSJ Bernardes et al	HSM Castelão et al	HSM Dutschmann et al	IPR Ribeiro et al	HSM Santos et al	Multicêntrico Santos et al	Presente série
Ano comunicação	2002	2001	1984	2004	1992	2007	2007
Anos do estudo	1992- 2002	NR	NR	NR	1978 - 1991	1976 - 2006	<1970 - 5/2006
Nº doentes	142**	25 LES juvenis		100	232	544	451
Leucopenia (%)			46,9	15			40,8
Linfopenia		76	28,6 (83,6)*	9	(83,2)*	(57,9)*	29 (63,8)*
Trombocitopenia			4,1	8		20,2	22,2
Anemia hemolítica (%)	21		8,2	1		13,2	13,5
ANA (%)	96	100	93	95	92	99	98,7
Anti-DNA (%)	59	86	50	31	66	76	56,5
Anti-SSA (%)	17	16		28	16	33	32,1 - 38,9
Anti-SSB (%)	12	12		9	13	20	10,9 - 18,3
Anti-Sm (%)	14	16		7	19	22	7,3 - 17,6
Anti-RNP (%)	20	16		11	36	26	9,9 - 21,3
Anti-centrómero (%)	10						

LES	HSJ Bernardes et al	HSM Castelão et al	HSM Dutschmann et al	IPR Ribeiro et al	HSM Santos et al	Multicêntrico Santos et al	Presente série
Antifosfolípidos (%)				20,7	21		46,3
Anticardiolipina (%)	35	24				31	
Lúpus anticoagulante (%)	7	20				21	33,1

* Manifestações hematológicas globais; HSJ – Hospital S. João, Porto; HSM – H. Santa Maria, Lisboa; IPR – Instituto Português Reumatologia, Lisboa.

** os autores comunicaram 178 doentes, mas recolheram informação, apenas, de 142 doentes

Subgrupos de doentes com LES

Doentes do sexo masculino

No coorte do Euro-Lupus, 9 % dos doentes eram homens (92) e apresentaram, no início da doença menos artrite e mais serosite, padrão clínico atípico este que, de acordo com os autores (Cervera R et al 2006), poderia justificar um atraso no diagnóstico. Durante a evolução não encontraram diferenças clínicas ou laboratoriais, excepto menor incidência de artrite.

No estudo asturiano, os doentes do sexo masculino tiveram mais serosite e doença neurológica do que as mulheres (Gomez J et al 2006).

Num estudo chinês, (Mok CC et al 1999) a análise de 51 homens com LES mostrou algumas diferenças clínicas: menos alopecia, Raynaud e anti-Ro, mas com a mesma prevalência de envolvimento orgânico e com dano similar, de acordo com a avaliação pelo SLICC. Um maior número de homens tem insuficiência renal, mas a incidência de diálise é similar (4 % versus 2 %).

Numa visão global dos trabalhos publicados, não existe consistência nos resultados observados, com as taxas de sobrevivência descritas, desde pior a melhor, como revisto por Aranow A et al (2002). Estes autores, numa análise caso-controlo, não encontraram maior gravidade nos doentes lúpicos masculinos, tendo, no entanto, encontrado mais casos de cerebrites e de eventos trombóticos associados a aPL nos homens.

Na actual série, que inclui 40 doentes do sexo masculino (8,9 %) não se encontrou maior mortalidade nos doentes masculinos e as únicas diferenças encontradas foram

respeitantes a menor envolvimento cutâneo e maior percentagem de positividade para o autoanticorpo anti-DNA.

LES em idade juvenil

As crianças tiveram mais eritema malar e envolvimento renal no estudo das Astúrias (Gomez J et al 2006).

No coorte do Euro-Lupus (Cervera R 2006) 8% dos doentes (76) desenvolveram a doença antes dos 14 anos, com maior frequência de envolvimento orgânico severo, em especial a nefrite. Na apresentação clínica, encontraram maior frequência de envolvimento neurológico ou hematológico, trombocitopenia e anemia hemolítica, mas o padrão clínico durante a evolução foi muito similar.

Na presente série, 29 doentes (6,4 %) tiveram o diagnóstico de LES antes dos 14 anos e, também se encontrou mais frequente envolvimento renal - em mais de dois terços dos doentes, tal como descrito na maioria dos estudos (Lehman T 2007) -, neurológico, em especial no que se refere às convulsões, pulmonar, de anticorpo anti-DNA, assim como maior gravidade da doença traduzida por maior número de critérios de ACR e de órgãos atingidos na doença.

Na série portuguesa apresentada por Castelão W et al (2002), as crianças com LES igualmente apresentavam elevada taxa de envolvimento renal e cerebral.

Doentes com diagnóstico depois dos 50 anos

Os doentes com LES diagnosticados em idade igual ou superior a 50 anos correspondem a 6 a 20 % do total de LES (Stevens M 1986).

Numa série espanhola, das Astúrias, os doentes com início da doença em idade superior a 50 anos tiveram menos frequentemente eritema malar, doença neurológica, alopecia e linfadenopatia do que doentes mais jovens (Gomez J et al 2006).

Noutra série, italiana (Padovan M et al 2007), os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas, quer nos doentes com mais de 50 anos, quer nos com mais de 64, embora encontrassem maior frequência de envolvimento do sistema nervoso periférico.

No coorte do Euro-Lupus (Cervera R et al 2006) 9 % dos doentes (90) tinham, ao diagnóstico, idade superior a 50 anos e apresentavam menos eritema malar, fotossensibilidade, artrite e nefrite e, por outro lado, mais síndrome seco.

Em França (Boddaert J et al 2004) identificaram, entre 1980 e 2000, 47 doentes com LES diagnosticado aos 50 ou mais anos de idade e verificaram menor ocorrência de

artrite, eritema malar e nefropatia. Neste grupo de doentes ocorreram mais óbitos, com uma sobrevivência aos 10 anos de 71% *versus* 95 %, sendo de salientar que as causas de morte não se relacionavam com LES.

Os mesmos autores, numa análise de 714 doentes com diagnóstico em idade ≥ 50 e 4700 doentes mais jovens, recolhida da literatura médica publicada, constataram um menor ratio mulher : homem, uma maior ocorrência de serosite e envolvimento pulmonar. Com menor frequência ocorreram fotossensibilidade, eritema malar, púrpura / vasculite cutânea, alopecia, Raynaud, manifestações neuropsiquiátricas, linfadenopatia, síndrome nefrótico e nefrite. Os autores concluíram pela menor gravidade da doença lúpica nos doentes mais idosos e que a maior mortalidade resultava das consequências da maior idade.

Num estudo recente (Cooper GS et al 2002) os autores constataram que a prevalência das úlceras orais ou nasais e a presença de anticorpos anti-DNA declinavam com a idade.

Também na actual série, com 10 % de LES diagnosticados em idade ≥ 50 anos, se constatou menor ocorrência de eritema malar e de outro envolvimento orgânico, excepto pulmonar, especialmente relacionado com a pleurite. Os AVC foram mais frequentes, não explicados por relação com maior incidência de anticorpos antifosfolípidos. Apesar da menor gravidade da doença lúpica a mortalidade foi, significativamente, maior neste grupo.

Padrões de doença, história natural

Actividade da doença e Dano estrutural

O LES é uma doença crónica com agudizações imprevisíveis e remissões espontâneas ou induzidas pela terapêutica. Muito interesse se tem dedicado à tentativa de avaliação da actividade da doença, tendo sido propostos ao longo dos anos mais de 60 escalas (Liang MH et al 1988). As mais usadas na clínica e ensaios terapêuticos são o SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* - (Bombardier C et al 1992), a mais divulgada na prática clínica, o BILAG – *British Isles Lupus Assessment Group Index* - (Symmons DP et al 1988), em especial na Inglaterra e o ECLAM – *European Consensus Lupus Activity Measure* – (Bencivell W et al 1992) na Europa.

No subgrupo de cerca de 30 % dos doentes da presente série pode avaliar-se, mais aprofundadamente, os padrões de doença e história natural, assim como a actividade da doença e dano estrutural induzido pela doença e pela terapêutica.

As escalas de actividade da doença mostraram neste grupo de doentes que alguns se mantêm persistentemente em remissão, enquanto outros apresentam sempre alguma actividade, elevada num grupo de doentes.

Ao longo da evolução da doença 37 % destes doentes apresentaram algum dano, o que parece corresponder a uma percentagem baixa em relação ao reportado por outras séries, principalmente norte-americanas (Ibanez D et al 2005), 56 %, ou mesmo europeias, 54 % (Becker-Merok A 2006, Nossent H 2007). Poderá ter existido algum enviesamento na população seleccionada, que só o alargamento da amostra poderá mostrar. Ou poderá existir alguma explicação relacionada com a diversidade étnica ou com o tratamento. Curiosamente, a série multicêntrica portuguesa (Santos MJ et al 2007) também mostrou dano em menos de 50 % dos doentes (42 %).

Igualmente de salientar o não aparecimento do sistema músculo-esquelético nos três órgãos e sistemas mais envolvidos. É sabido ser este um dos mais frequentes, embora tenda a aumentar ao longo do tempo (Gladman D et al 2003). O carácter retrospectivo da análise e o eventual deficit no registo clínico podem justificar algumas destas diferenças.

Infecções oportunistas

Os doentes com LES estão sujeitos às infecções mais comuns como as urinárias e respiratórias. E estão mais sujeitos às infecções nosocomiais, nomeadamente a sepsis, quando são internados. Os factores de risco para estas infecções são a própria doença lúpica e a terapêutica crónica com corticóides e imunossupressores.

As infecções, no seu global, são uma importante causa de morte, mesmo a principal em algumas séries. Numa avaliação de vários centros, em 1982, incluindo 1103 doentes, a infecção foi a principal causa de morte, 33% (Rosner S et al 1982) e noutro estudo cerca de um terço, 29%, dos internamentos eram devidos a infecções (Chan J et al 1984). Numa análise da causa de morte de 44 doentes (Rosner S et al 1982) os autores concluíram que 35 % estavam associadas a infecção oportunista e que, no total, 23 % das mortes foram devidas a infecção oportunista. Os agentes identificados foram a *Candida albicans* em 6 casos, o *Pneumocystis carinii*, agora *jiroveci*, em 3, *Aspergillus* em 2, *Toxoplasma* em 2, Citomegalovírus também em 2, *Nocardia* 1 e Herpes zooster disseminado noutro.

Na série actual, catorze doentes tiveram infecções oportunistas que, no entanto, não foram causa de morte. Registou-se, também, uma sacroileíte a estafilococos.

O risco de infecção por *Pneumocystis jiroveci* está relacionado com a diminuição dos linfócitos CD4, estando esse risco bem documentado nos doentes seropositivos para o HIV quando atingem o limiar de 200 CD4 por mm³, o que também se verificou, em importante percentagem, do pequeno número de doentes avaliados.

Curiosamente é a depleção da população CD4⁺ CD25⁺, que inclui em parte a população de linfócitos T reguladores tão importantes para a manutenção da tolerância ao self, que torna o risco maior para esta infecção.

Mortalidade

A mortalidade tem diminuído, drasticamente, ao longo das últimas décadas, resultante do mais fácil e precoce acesso aos cuidados de saúde e ao arsenal terapêutico disponível, quer em termos de imunossupressão, quer, não menos importante, em todos os fármacos para as infecções, a HTA e a dislipidémia, entre outras comorbilidades.

Nos Estados Unidos da América uma análise da mortalidade devida a LES, entre 1979 e 1998 (Sacks JJ et al 2002), mostrou o seu aumento de 39 para 52 por 10.000.000. Mais de um terço das mortes (36,4%) ocorreram em pessoas entre os 15 e 44 anos. As taxas de mortalidade aumentaram mais de 5 vezes entre os homens e foram 3 vezes maiores entre os negros, particularmente entre as mulheres negras dos 45 a 64 anos. O que mais sobressai desta informação é a disparidade relacionada com a idade, sexo e raça, na mortalidade devida a LES.

É importante salientar que, no que se refere à mortalidade, os presentes dados devem ser analisados com precaução já que, muito provavelmente, há sub notificação do LES como causa de morte, tal como verificado num estudo norte-americano (Calvo-Alen J et al 2005), referente ao conhecido coorte LUMINA, em que apenas 60 % dos casos tinham sido devidamente notificados nas certidões de óbito.

A mortalidade associada a Lúpus nos EUA é de 1,8 por milhão de pessoas / ano (Lopez-Acuna D 1982), com uma significativa maior taxa nas mulheres e em especial nas negras, 17,6 / 1 000 000/ano *versus* 6,0 nas brancas. Na Europa conhecem-se estudos na Finlândia, 4,7 (Helve T 1985), Islândia, 2,5 (Teitsson I 1978) e País de Gales, 17,0 / 1 000 000/ano (Hocheberg MC 1987), com padrões etários e de género similares aos dos EUA.

No geral, a mortalidade por LES tem diminuído (Lopez-Acuna D 1982, Hocheberg MC 1987, Urowitz M et al 1997) mas há resultados discrepantes. Por exemplo, nos EUA a mortalidade por LES diminuiu entre 1968 e 1978 (Lopez-Acuna D 1982) mas, aumentou nos últimos anos, de acordo com a publicação do *Center for Disease Control* (2005), de 3,9 para 5,2 / 1 000 000 entre os anos de 1979 e 1998. A taxa de mortalidade mostrou paralelismo com a idade, é maior nas mulheres, em particular nas negras.

No coorte europeu, a sobrevivência aos 10 anos após a entrada no estudo foi de 92%. De acordo com os autores a melhoria da sobrevivência associou-se a alteração no padrão da mortalidade (Cervera R et al 2006), sendo as principais causas de morte o LES activo, 26,5 %, igual percentagem relacionada com Tromboses e 25 % com infecções, tabela 74. Nos primeiros cinco anos da doença, as infecções e a doença lúpica, 28,9 % cada, foram as causas mais importantes, enquanto nos últimos 5 anos as tromboses predominaram, 26,1%.

Tabela 74.

Causas de morte

	Cervera R et al 2006	Bernatsky S et al 2006	Presente série
Causas de Morte	total = 68 n (%)	total = 1255 n (%)	total = 48 n (%)
LES Activo	18 (26,5)	291 (23,2)	6 (12,5)*
Multissistémico	5 (7,4)		2
Renal	6 (8,8)		
Cardio-pulmonar	3 (4,4)		2
Hematológico	1 (1,5)		
Neurológico	3 (4,4)		1
Abdominal			1
Infecções	17 (25)	64 (5,1)	14 (29,2)
Sepsis Bacteriana	15 (22,1)		8 (16,7)
Pulmonar	6 (8,8)		4
Abdominal	5 (7,4)		2
Urinária	4 (5,9)		1

	Cervera R et al 2006	Bernatsky S et al 2006	Presente série
Fúngica	1 (1,5)		
Virica	1 (1,5)		
desconhecida			2
Eventos cardio - vasculares	18 (26,5)	313 (24,9)	16 (33.3)
Tromboses			
Cerebral	8 (11,8)		3
Pulmonar	4 (5,9)		
Coronária	5 (7,4)		2**
Outra	1 (1,5)		1
Hemorragia cerebral			3
Morte súbita			3
Insuficiência cardíaca			4
Neoplasias	4 (5,9)	114 (9,1)	1 (2,1)
Mama	1 (1,5)		
Pulmão	2 (2,9)	44	
Linfoma	1 (1,5)	8	
Outra			1
Hemorragia digestiva	2 (2,9)		3 (6,3 %)
Obstétrica	1 (1,5)		

	Cervera R et al 2006	Bernatsky S et al 2006	Presente série
Suicídio	1 (1,5)		2 (4,2 %)
Cirúrgica	1 (1,5)		1#
Acidente	1 (1,5)		1
Outras			2
Desconhecida	14 (20,6)		5 (10,4)

* 1 também com sepsis; ** 1 também com urosepsis; # também com insuficiência cardíaca

Outros autores europeus, numa recente publicação (Nossent J et al 2007) referente a um estudo prospectivo durante 2000 e 2004, em 12 centros, constataram uma diminuição da importância do padrão bimodal de mortalidade, com as infecções e os eventos cardiovasculares a assumir a primazia causal dos óbitos durante todo o curso da doença.

Numa série alemã de 338 doentes (Manger K et al 2002), apesar da sobrevivência ter melhorado drasticamente nas últimas quatro décadas, com uma sobrevivência actual de 96,6 % aos 5 anos, ela é, tal como noutras séries, quase três vezes superior nos indivíduos do mesmo sexo e idade.

Foram encontrados os seguintes factores de risco para menor sobrevivência: sexo masculino, idade maior de 40 anos ao início da doença, nefrite, doença cardíaca e do SNC, assim como uma pontuação de dois ou mais pontos no índice de dano (SDI / SLICC) entre o 1º e o 3º ano de doença. A presença dos autoanticorpos anti-Ro e anti-RNP correlacionaram-se com melhor sobrevivência.

Numa recente publicação (Bernatsky S et al 2006), tabela 74, sobre um estudo colaborativo entre 23 centros, com a maior série de doentes de sempre - 9547 doentes e 76948 doentes-anos, acompanhamento médio de 8 anos - verificou-se, igualmente, uma maior mortalidade - ratio standardizado de mortalidade de 2,4 (IC de 95 %, 2,3 – 2,5). Faleceram 1255 doentes: 291 devido à doença lúpica (3,8 eventos por 1000 doentes-anos), 313 com doença circulatória – coronariopatia, doença arterial, acidentes vasculares cerebrais – (4,1 eventos por 1000 doentes-anos), 114 com neoplasia (1,5 eventos por 1000 doentes-anos), de que se destacam o cancro pulmonar em 44 doentes,

o linfoma não-Hodgkin em 8 e 64 doenças infecciosas. Os factores encontrados nessa série, com maior risco associado a mortalidade, tanto no global como para as causas específicas atrás referidas, foram o sexo feminino, a idade jovem, menos de 40 anos, em especial para os jovens entre os 16 - idade mínima dos doentes entrados no estudo - e os 24 anos, e a duração da doença lúpica inferior a 1 ano.

Este grupo de jovens foi o que teve maior taxa de óbitos relacionados com o LES. Igualmente, os homens tiveram uma ligeira maior incidência de mortes associadas a LES.

História familiar

A ocorrência familiar de LES tem sido referida entre os 10 e 12 % (Lawrence JS et al, Hocheberg MC et al, Alarcon-Segovia D et al).

No coorte GLADEL (Alarcon-Segovia D et al 2005) em 1214 doentes, identificaram, entre os 1177 que aceitaram participar, 116 familiares (9,9 %), em primeiro (6 %), segundo (2,6 %) ou terceiro grau (1,3 %), com LES, 79 com artrite reumatóide (6,7 %), 23 com tiroidite autoimune, 3 com esclerodermia, 1 com polimiosite e 16 com outras doenças autoimunes. Quarenta e dois doentes com LES tinham 2 ou mais familiares com doença autoimune. Os autores concluíram pela existência de agregação familiar de LES e outras doenças autoimunes.

No estudo de Hochberg (Hocheberg MC et al 2005) a relação encontrada entre 201 casos familiares de LES, 20 % dos quais do sexo masculino, foi a seguinte, tabela 75:

Tabela 75.

LES nas famílias de doentes

Relação de parentesco	Número de casos
Irmão / Irmã	32
Irmã / Irmã	26
Gémeos monozigóticos Femininos	18
Gémeos monozigóticos Masculinos	4
Irmão / Irmão	8
Pai / Filha	16
Mãe / Filha	50
Mãe / Filho	4
Outros	43

Num recente estudo nacional, em que participamos (Cortez-Dias N et al 2007), um inquérito enviado a doentes inscritos na Associação Portuguesa de doentes com Lupus permitiu concluir que em 42,4 % dos doentes alguma doença autoimune foi referida nos familiares de primeiro, segundo ou terceiro grau. Em 13,1 % a doença referida foi o LES.

Os números que se obtiveram na presente série são ligeiramente superiores ao deste último estudo – 46,1 % para qualquer doença autoimune e 18,1 % para casos de LES. É possível que estejam sobrevalorizados, já que os 191 doentes em que essa informação não está registada no processo clínico poderão corresponder a doentes sem história familiar de doença autoimune, em especial de LES. Admitindo esta possibilidade a incidência de casos de LES nos familiares de primeiro, segundo e terceiro grau poderia variar entre os 18,1 % encontrados e os 10,4 %, taxa esta similar aos 10 % encontrados por Alarcon-Segovia.

É interessante salientar que Giles e Isenberg (2001) numa análise do seu coorte de 300 doentes, não verificaram similaridade do padrão clínico nos três pares mãe-filha com LES encontrados, o que parece apontar para diferentes efeitos dos factores genéticos e dos factores ambientais nas famílias. Ou seja, poderão existir famílias em que os primeiros sejam mais importantes na expressão da doença lúpica, enquanto noutras, os últimos serão dominantes.

História genésica

Enquanto um abortamento, de gravidez clinicamente reconhecida, pode acontecer em 10 a 20 % das mulheres grávidas, apenas 2 % sofrem dois ou mais abortamentos consecutivos (Porter T 2007).

Na presente série, 38,3 % das mulheres que gravidaram tiveram pelo menos um abortamento e 13,7 % pelo menos dois. Não se dispõe da informação sobre se eram ou não consecutivos ou sobre o tempo de gravidez, mas os números são expressivos em comparação com as mulheres em geral, tal como acima referido.

Curiosamente, não se encontrou relação significativa entre a ocorrência de abortamentos, mesmo nas mulheres com mais de um, e a presença de anticorpos , em geral ou com qualquer um deles individualmente.

Imunogenética do LES

A primeira descrição da associação de antígeno HLA da classe II com o LES foi há cerca de 30 anos, com o HLA DR2 e DR3 (Nies KM et al 1974, Goldberg MA et al 1976) conferindo um risco duas a três vezes superior em caucasianos. O HLA DR3 é o alelo

mais frequentemente descrito em doentes europeus, enquanto o DR2 se associa a caucasianos norte-americanos e asiáticos.

Na presente série, o HLA DR3 confirmou ser um marcador de susceptibilidade, enquanto o HLA DR13 parece ser um factor de protecção.

É, ainda, fonte de debate se os genes do HLA são eles próprios genes predisponentes para a doença ou se são marcadores para outros genes em desequilíbrio de ligação, como poderá ser o caso dos genes do TNF, que estão localizados no cromossoma 6, na região da classe III do HLA.

Demonstrado está que particulares combinações de haplótipos HLA DR2 e DR3 são determinantes no tipo de autoanticorpos produzidos, com o DR2 associado ao anti-Sm e o DR3 ao anti-Ro (SS-A) (Graham RR et al 2007).

Custos

É difícil a avaliação dos custos relacionados com o LES, até porque, dado serem mulheres a maior parte dos doentes, a avaliação deverá incidir, também, sobre os trabalhos de lide doméstica e tomar conta das crianças. São custos indirectos que podem corresponder a cerca de 75 % do total de custos envolvidos nesta doença (Panopalis P et al 2007).

Num estudo alemão (Sander O J et al 2006), envolvendo 892 inquéritos de auto resposta, os autores constataram que apenas 39,7 % dos doentes estava ainda a trabalhar e que 82,6 % tinham uma incapacidade funcional média superior a 50 %.

Na presente série não foi avaliada esta informação, mas sabe-se que é frequente o absentismo ao trabalho, mesmo naqueles doentes sem doença aparentemente activa, devido à fadiga ou à fibromialgia, muitas vezes associada.

6. RESUMO E CONCLUSÕES

Esta é a maior série portuguesa conhecida de um único centro e abrange todo o espectro clínico da doença lúpica.

Pretendeu-se, com este trabalho, contribuir para o aprofundamento dos conhecimentos sobre o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) em Portugal, nomeadamente, sobre a sua prevalência e incidência no norte do país, sobre as características clínicas cumulativas e a história natural da doença lúpica, numa série homogénea de doentes acompanhados num único centro.

Objectivo ambicioso será contribuir, também, através do melhor e mais apurado conhecimento dos diferentes padrões clínicos do LES, para a definição de linhas de orientação para a investigação imunológica fundamental.

Não são conhecidos, no país, números sobre a prevalência e a incidência desta doença, sendo a primeira usualmente aceite entre os 20 e 50 por 100.000 habitantes.

Num estudo sobre a prevalência auto declarada na região do Porto o valor encontrado foi elevado - 0,2 % (Costa Lúcia et al 2004), devendo a sua interpretação ter em conta as limitações desta metodologia.

Na Associação Portuguesa de doentes com Lúpus estão inscritos 440 doentes da região norte, número que engloba doentes com lúpus discóide e, por outro lado, apenas um pouco mais de um terço dos doentes com LES do HGSA estão inscritos na associação.

O núcleo de estudos de doenças autoimunes (NEDAI) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna calculou recentemente (Abreu T 2006), após inquérito nacional aos diversos centros de medicina interna, um número entre 708 a 1395 doentes com LES acompanhados por internistas. Na área da reumatologia, cinco centros acabaram de publicar (Santos MJ 2007) a maior série portuguesa, 544 doentes com LES.

A mortalidade por LES em Portugal, entre 1999 e 2004, definida pelos certificados de óbito, variou entre 21 e 40 por ano, número que se suspeita de sub notificação.

Nos doentes com LES internados nos hospitais do norte do país a taxa média de mortalidade por 100 doentes internados / ano foi de 2,5 - com uma variação entre 0 e 6,6.

Com a disponibilidade do número de internamentos por ano de doentes com LES na região norte e, conhecendo a percentagem de doentes do coorte do HGSA que são internados anualmente, foi possível, utilizando metodologia recentemente publicada (Chakravarty EF 2007), calcular a prevalência média de LES nos últimos 6 anos em 18,8 por 100.000 habitantes, com uma variação entre 13,1 e 27,1.

Igualmente a disponibilidade do número de biopsias renais efectuadas por ano a doentes com nefrite lúpica na região norte, muito aproximado do valor total, permitiu calcular a incidência média, nos últimos 10 anos, da nefrite lúpica identificada por biopsia renal em 6,4 casos por milhão de habitantes / ano. Este valor encontra-se ligeiramente

acima do descrito em Espanha, que já era superior ao encontrado em Inglaterra e França, mas inferior ao do Japão.

Aceitando como válida para outros centros da região, a informação do coorte do HGSA - 40 % dos doentes tiveram nefrite e cerca de 70 % dos mesmos foram sujeitos a biopsia renal – é possível admitir uma incidência média, nestes últimos 10 anos, de 2,3 casos de LES por 100.000 habitantes / ano.

O coorte de doentes com LES acompanhados no Hospital Geral Santo António (HGSA), por internistas, nefrologistas e pediatras é, provavelmente, o maior dos hospitais portugueses. Foram avaliados 451 daqueles que tinham tido, ou têm, acompanhamento neste hospital, excluindo-se aqueles que por aqui passaram episodicamente.

A maior parte destes doentes foram diagnosticados no HGSA. Nesta amostragem, apenas 1,7 % e 7,5 % dos doentes, cujo local de diagnóstico se conhece, foram diagnosticados nos centros de saúde e consultórios privados, respectivamente.

As mulheres prevalecem, 10:1, e o diagnóstico foi feito, em média, aos 31 anos, idade significativamente menor que nos homens. A maioria dos doentes é do distrito do Porto, em particular do concelho do Porto, seguindo-se o distrito de Aveiro.

A incidência hospitalar de doentes com LES tem vindo a aumentar ao longo dos anos no HGSA, provavelmente pelas duas razões, aumento real e maior atenção e capacidade de diagnóstico.

Os primeiros sintomas mais frequentes são os articulares e cutâneos e o tempo entre estes e o diagnóstico diminuiu de 36 meses antes de 1990, para 29 nos anos seguintes. Os doentes com maior gravidade, definida esta pela presença de, pelo menos, 3 órgãos envolvidos na doença, são diagnosticados, significativamente, mais cedo.

Cumulativamente as manifestações clínicas mais frequentes foram as mucocutâneas, 73 %, seguidas das articulares e hematológicas, 66 e 65 %, respectivamente. O rim é o quarto órgão mais atingido, com 46 %, seguindo-se o envolvimento das serosas, 27 % - a pleurite é mais comum que a pericardite - e do SNC, 13 %, valor que aumenta quando se usam as novas definições do ACR para as manifestações neuropsiquiatrias.

No total, foram registadas 125 diferentes associações de órgãos. No entanto, as cinco associações mais comuns corresponderam a mais de um terço dos doentes e as dez a mais de metade.

Num subgrupo de doentes, cerca de um terço, em que foram registadas as manifestações clínicas ao longo do tempo, destaca-se que as manifestações cutâneas e músculo-esqueléticas aparecem, predominantemente, no primeiro ano de doença. Em

metade dos doentes com envolvimento renal, tal é manifesto, igualmente, no primeiro ano de doença, embora em 25 % só ocorra depois de 5 anos de evolução.

O número médio de critérios de diagnóstico do *American College of Rheumatology* (ACR) apresentados por estes doentes foi de 5,25 (2-9), sendo que quase 10 % dos doentes não apresentavam os 4 critérios mínimos. A explicação pode estar relacionada com o carácter retrospectivo da revisão e deficiente registo clínico, mas também, com outras razões, nomeadamente decorrentes da sensibilidade e especificidade dos próprios critérios do ACR, cuja necessidade de revisão tem sido salientada por muitos autores. Também é de salientar que um terço destes doentes, sem os 4 critérios, apresentava critérios de síndrome antifosfolípido e que, pelo menos, um terço apresentava doença grave, traduzida pelo envolvimento renal e do SNC.

A incidência de nefrite lúpica é de 46 % na amostra global, mas menor, 40 %, nos doentes diagnosticados no HGSA, apontando-se a responsabilidade pela diferença aos doentes que são enviados ao HGSA para transplante e que, depois, passam a ser aqui acompanhados. Mais de 60 % dos doentes com nefrite lúpica, apresentava a classe histológica IV da OMS, seguida da classe III, 15,5 e classe V, 11,4 %. A evolução para a insuficiência renal crónica ocorreu em 8 %, do total e em 21 % dos doentes com nefrite, mais frequente na classe IV, 35 %. Mais de metade dos doentes com IRC necessitaram de tratamento dialítico.

As manifestações vasculares / trombóticas ocorreram em 64 doentes, a maioria com trombozes venosas profundas (TVP), seguidas dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) - oitenta e dois por cento destes doentes tinham síndrome antifosfolípido. Este, incluindo os critérios obstétricos, ocorreu em 16 % dos doentes com LES.

Das manifestações hematológicas a mais comum foi a leucopenia com 41 %, seguida da trombocitopenia, 22 % e da anemia hemolítica 13,5 %.

O anticorpo antinuclear foi positivo em 98,7 % e o anti-DNA em pouco mais de metade, 57 %, o que coloca esta amostra entre os coortes com menor percentagem de positividade para este autoanticorpo. Quanto aos outros autoanticorpos, como o anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA e anti-SSB, a sua ocorrência nesta série está dentro do comunicado por outros autores.

A presença de anti-DNA correlacionou-se, significativamente, com a leucopenia, linfopenia, anemia hemolítica, nefrite, manifestações muco-cutâneas, serosite, número de órgãos envolvidos na doença e número de critérios ACR e, ainda, com o sexo masculino.

O anti-Sm com o número de critérios ACR, manifestações muco-cutâneas, pulmonares e com o sexo masculino, enquanto o anti-RNP com o número de critérios ACR, as manifestações muco-cutâneas e a leucopenia.

A presença de anticorpos anti-SSA ou anti-SSB relacionou-se com nefrite.

Algum anticorpo antifosfolípido, IgM ou IgG anticardiolipina, IgM ou IgG anti-Beta2glicoproteína I ou Lupus anticoagulante foi positivo em quase metade dos doentes. A sua presença correlacionou-se significativamente com a TVP e AVC, mas não com história de abortamentos.

Nenhum dos autoanticorpos referidos teve correlação significativa com a mortalidade.

Foram detectadas 16 neoplasias, 3,8 % - as mais comuns foram do útero e salientam-se três casos de linfoma não-hodgkin - de acordo, aliás, com o risco aumentado - 9.3 - definido em recente meta-análise (Bernatsky S 2006).

Ocorreram 14 infecções oportunistas, de que se salientam as 7 tuberculoses extra-pulmonares, 2 meningites criptocócicas, 1 aspergilose pulmonar 2 infecções a CMV e 1 pneumonia a pneumocystis. Para estas infecções são vários os factores contributórios, incluindo as deficiências imunológicas associadas ao LES. Nesta série encontraram-se oito deficiências de imunoglobulinas, - 6 selectivas de IgA - e 3 de Complemento, C1q, C2 e C4. Quanto à imunidade celular, igualmente está atingida: numa pequena série de 28 doentes, 80 % tinha linfopenia CD4 e, em quase metade (40 %) profunda linfopenia, com menos de 200 células /mm³. Esta linfopenia não se explicava pelo uso de imunossuppressores - a maioria dos doentes (21) não os tomava - e está de acordo com a, já descrita, linfopenia CD4 relacionada com a doença lúpica (Horowitz D 2007).

Faleceram 48 doentes, 10,6 %, com uma curva bimodal, tal como descrito na literatura científica, com um pico no primeiro ano e outro entre os 5 – 10 anos. As principais causas de morte foram os eventos cardio-vasculares, 33 %, as infecções, 29 % e a doença lúpica activa, 12,5 %. O tempo de seguimento destes últimos doentes foi significativamente menor que os falecidos pelas outras causas.

A mortalidade correlacionou-se com o número de órgãos envolvidos, o número de critérios do ACR, com a serosite, com as manifestações pulmonares, com o envolvimento do SNC, os eventos vasculares / trombozes, a nefrite, particularmente a IRC, e o envolvimento hematológico no global, mas não com nenhuma das alterações hematológicas individualmente. Não há diferenças significativas entre os dois sexos e, quanto à idade, a mortalidade aumenta paralelamente com a mesma.

Numa análise multivariada, a IRC e a Serosite continuam a manter significado prognóstico.

Aos 5 anos a sobrevivência foi de 94 % , aos 10 de 90 % e 88 % aos 15 anos.

As diferenças significativas entre os LES masculinos e femininos consistiram em mais frequente fotossensibilidade e eritema malar nas mulheres e mais ocorrência de anti-DNA nos homens.

Quanto aos grupos etários, os doentes com LES juvenil, < 14 anos (n=29), apresentaram, significativamente, mais nefrite, mais convulsões, mais anti-DNA, maior número de critérios imunológicos, enquanto o grupo de doentes com LES de diagnóstico tardio, ≥ 50 anos (n=45), apresentou maior frequência de AVC e de manifestações pleuro-pulmonares.

Numa análise de grupos “*Two step cluster analysis*”, com inclusão das 11 variáveis mais significativas e incluindo o sexo, obtêm-se dois grupos de doentes com taxas de mortalidade, significativamente, diferentes: o grupo 1, com 101 doentes e 22,8 % de mortes e o grupo 2, com 349 doentes e menor taxa de mortalidade, 7,8 %. As características que diferenciam o grupo 1 são a serosite, a nefrite, o maior número de critérios ACR e de órgãos envolvidos.

Em relação às mulheres com história genésica salienta-se que mais de um terço teve um ou mais abortamentos e 13 % pelo menos dois.

Por último, é de salientar que uma elevada percentagem de doentes, 18 %, referiu algum caso de LES entre os familiares de primeiro, segundo e terceiro graus, predominando a relação Mãe -filha.

Nos marcadores de susceptibilidade ao LES confirmou-se nesta série a importância do HLA DR3, enquanto o HLA DR13 parece ser um factor de protecção.

O “puzzle” ou o “mosaico” das manifestações clínicas, bem demonstrado neste trabalho, tem, provavelmente, paralelismo num “puzzle” ou “mosaico” similar resultante das interacções genes – ambiente (Shoenfeld Y e Isenberg D 1989).

Os resultados das diferentes interacções referidas poderão traduzir e explicar os diferentes padrões clínicos.

Será adequado pensar, em analogia com o sugerido no estudo de Arbuckle MR et al (2003) – que mostrou o acumular de autoanticorpos nos anos prévios ao despoletar clínico do LES –, que o sucessivo envolvimento orgânico no LES ao longo do tempo, em grande parte dos doentes, traduz a acumulação de novas lesões imunológica, específicas para esses órgãos, ao longo do tempo?

Será que, dizendo-o de outra maneira, a doença lúpica quando é clinicamente diagnosticável é passível de ter diversas evoluções, dependentes da posterior interacção de novos factores ambientais com os genes ou da modificação das prévias interacções ambiente - genes? E com a “explosão” de mais de 100 autoanticorpos (Sherer Y et al 2004)?

O estudo genético isolado ou o estudo dos factores ambientais isoladamente não devem ser suficientes para a compreensão das variações do quadro clínico, exigindo que

os estudos sobre a imunopatogénese da doença integrem as duas componentes na elaboração dos projectos de investigação e na interpretação dos resultados.

Apesar da existência de, muito provavelmente, mais de vinte genes envolvidos no LES (conferência internacional sobre LES, Maio 2007, Shangai) e dos vários potenciais factores ambientais implicados na génese da doença, é altamente salientável a existência de um padrão clínico básico de LES – traduzido pelas 5 ou 10 mais frequentes associações de órgãos encontradas nesta série – similar no mundo inteiro, com algumas variações que podem apenas dever-se a problemas metodológicos ou socio-económicos.

Este padrão clínico básico poderá significar a existência de um conjunto restrito (“core”) de factores desencadeantes da doença. Um número mais alargado de outros factores poderão intervir, no mesmo ou em tempos diferentes, induzindo variações na expressão clínica, traduzida, por exemplo, na maior ou menor gravidade ou na velocidade de emergência clínica da doença, ou ainda, nas 125 diferentes associações de órgãos encontradas neste estudo.

A actual etapa na investigação desta doença, tão entusiasmante clínica e imunologicamente, quanto penosa para os doentes e seus familiares, continua a passar por aqui – pela exaustiva caracterização epidemiológico-clínica dos doentes e suas doenças, em regular e sistemática, aberta e profunda, honesta e provocadora, comunicação entre os médicos e os investigadores da ciência básica.

É isso que nos propomos continuar a fazer, em colaboração com outros centros, como o temos feito com o Hospital Santa Maria e outros hospitais, com o Instituto Biomédicas Abel Salazar, com o Instituto Gulbenkian de Ciências de Oeiras e com a Associação Portuguesa de Doentes com Lúpus.

Assim, os doentes sairão vencedores.

7. ABSTRACT

The goal of this work was to contribute to the knowledge about Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Portugal, namely about its prevalence and incidence in the north of the country and about its clinical cumulative characteristics and natural history in a homogeneous series of patients followed in a single centre.

Ambitious objective will also be to contribute, through deep knowledge about the different clinical patterns of SLE, for the definition of lines of research in the area of fundamental immunology.

There is no knowledge, in the country, about the numbers of the prevalence and the incidence of this disease, being the first usually considered between 20 and 50 per 100.000 inhabitants.

In a study (Costa Lúcia et al 2004) the auto declared prevalence was high – 0,2%.

The group dedicated to the study of autoimmune diseases of the Portuguese Internal Medicine society has recently published (Abreu T 2006), after inquiring the different Internal Medicine departments, a number between 708 and 1395 of SLE patients followed by internists. Five Rheumatology centres have just published the biggest portuguese series (Santos MJ 2007) with 544 patients with SLE.

The mortality caused by SLE in Portugal, between the years of 1999 and 2004, defined by death certificates, was 21 to 40 per year, being suspected of underreporting.

Regarding hospital admissions of patients with SLE in the north of the country, the average mortality rate for 100 admitted patients per year was 2,5 (0 - 6,6).

With the information about the number of admissions per year for SLE patients in the north region and, knowing the percentage of patients of the HGSA (Hospital Geral Santo António) cohort that are annually admitted, it was possible, by using recently published methodology (Chakravarty EF 2007), to achieve an average prevalence of SLE in the last 6 years of about 18,8 per 100.000 inhabitants (13,1 – 27,1).

Knowing the number, very closed to the total value, of renal biopsies related to lupus nephritis and by year, in the north region, was possible to calculate the average incidence, in the last 10 years, of the renal biopsy proven lupus nephritis in 6,4 cases per million of inhabitants per year. This value is slightly above the described in Spain, UK and France but inferior to Japan.

With these values it is possible to try the calculation of the incidence of SLE cases in the north region of the country, considering as valid for others centers of the region the information about the cohort of the HGSA: 40% of the patients had nephritis and about 70% of these are subjected to renal biopsy. Through these estimative it is possible to admit an average incidence, in these last 10 years, of 2,3 cases of SLE per 100.000 inhabitants per year (1,8 – 3,4).

The cohort of SLE patients followed in the HGSA by internists, nephrologists and paediatrics is, probably, the biggest of the portuguese hospitals. It includes 451 patients that were or are attending to this hospital, excluding those that have passed in a sporadic way. A bit more of the third part of these patients are enrolled in the Association of patients with Lupus.

The majority of these patients was diagnosed in the HGSA. SLE is more frequent in women, 10:1, and they have a much more earlier diagnose compared to men - in average by the age of 31 years old. The origin of the patients is mainly the district municipality of Porto, followed by the district of Aveiro.

The hospital incidence of SLE patients have been increasing through the years, probably for two reasons: due the truth increase of the number of patients and due to the higher attention paid and to the improvements in the diagnostic capacity.

The most frequent first symptoms were articular and cutaneous, and the time between these and diagnosis has diminished from 36 months before 1990, to 29 in the following years. The patients with more severity, defined by the presence of, at least, three organs involved in the disease, are diagnosed significantly earlier.

Cumulatively, the more frequent clinical manifestations were the mucocutaneous, with 73%, followed by the articular and haematological, with 66 and 65%, respectively. The kidney is the fourth organ more affected, in 46%, following serositis, 27, - being pleuritis more common than pericarditis - and the CNS, 13%, value that increases if we use the new ACR definitions for the neuro-psychiatrics manifestations.

It was registered 125 different organ associations, but the commonest five and ten corresponded to more than 30 % and 50 % of the patients, respectively.

In a subgroup of patients, about a third part, in which were evaluated the clinical manifestations through the time, stands out that the cutaneous and articular manifestations appear predominantly in the first year of the illness. In half of the patients with renal involvement that is manifested also in the first year, although in a fourth part of those only after 5 years of evolution.

The average number of criteria of the American College of Rheumatology (ACR) was of 5,25 (2-9), with almost 10% of the patients not presenting the four minimal criteria for SLE diagnosis. This fact can be explained by the retrospective character of the review and the insufficient registry in the clinical chart, but also for other reasons, namely derived from the sensitivity and the specificity of the criteria itself, which the need of revision has been pointed out for many authors. Equally important to stand out, is the fact that a third part of these patients presented criteria for antiphospholipid syndrome and that a third presented a severe disease, with renal and the CNS involvement.

The incidence of the lupus nephritis is of 46% in the global sample, but less in the patients diagnosed in the HGSA, 40%, pointing the responsibility for the difference to the patients that were send to HGSA for transplant and then begin to be followed here. More than 60% of the patients with lupus nephritis presented the histologic WHO IV class, followed by the class III, 15,5 and the class V, 11,4%. The evolution to chronic renal failure (CRF) occurred in 8% from the total and in 21% from the patients with nephritis - more frequent in class IV, 35%. About half of the patients with CRF needed dialytic treatment.

Vascular / thrombosis manifestations occurred in 64 patients, the majority with deep venous thrombosis (DVT), followed by the cerebral vascular accidents (CVA) - 82% of these patients had antiphospholipid syndrome (APS). Globally APS, including those related to obstetric criteria, occurred in 16% of the patients with SLE.

Among the haematological manifestations, the most common was leucopenia with 41 %, followed by thrombocytopenia, with 22 %, and by haemolytic anaemia with 13,5 %.

ANA was positive in 98,7%, and anti-DNA in more than a half, 57 %, putting this series among the cohorts with low percentage of this antibody. The percentages of the other autoantibodies, like anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA and anti-SSB, are according to others series.

The presence of the anti-DNA was significantly correlated with leucopenia, lymphopenia, haemolytic anaemia, nephritis, mucocutaneous manifestations, serositis, number of organs involved in the disease, number of ACR criteria and the male gender.

The anti-Sm, with the number of ACR criteria, mucocutaneous and pulmonary manifestations, and male gender, while anti-RNP with the number of ACR criteria, mucocutaneous manifestations and leucopenia. The presence of anti-SSA or anti-SSB was correlated with nephritis.

Antiphospholipid antibodies, IgM or IgG anticardiolipin, IgM or IgG anti-Beta2glicoprotein I or Lupus Anticoagulant - positive in almost half of the patients - were significantly correlated with DVT and CVA, but not with the miscarriage history.

None of the autoantibodies had a significantly correlation with mortality.

Neoplasias were detected in 3,8 %, the most common of the uterus, and three cases of non-hodgkin lymphoma, according to a increasing risk - 9,3 - defined in a recent meta-analysis (Bernatsky S 2006).

Opportunistic infections occurred in 14 patients, with emphasis on 7 extra-pulmonary tuberculoses, 2 cryptococcal meningitis, 1 pulmonary aspergilosis, 2 CMV infections and 1 pneumocystis pneumonia.

There are many contributory factors for these infections, namely the immunological deficiencies associated to SLE. In this series was founded 8 immunoglobulin deficiencies - 6 selective of IgA - and 3 of Complement, C1q, C2 and C4.

The cellular immunity is also deficient: in a small series of 28 of our patients, 80% had CD4 lymphopenia, severe in almost a half, < 200 cells /mm³.

Death occurred in 48 patients, 10,6%, with a bimodal curve, as described in the scientific literature, with a peak in the first year and another between the 5-10 years. The main causes of death were the cardiovascular events, 33%, infections, 29%, and active SLE, 12,5%. The follow-up time for these latter patients was significantly smaller than for the dead by the other causes.

Mortality was correlated with the number of the involved organs, the number of ACR criteria, serositis, pulmonary manifestations, CNS involvement, vascular/thrombosis events, nephritis, particularly with CRF, and the global haematological involvement, but not with none of specific haematological alterations. There are no significant differences between the two genders and, in what concerns to the age, mortality increases parallel to it. In a multivariate analysis only CRF and serositis still keep prognostic significance.

At the 5 years survival was of 94%, at 10 of 90% and at 15 years 88%.

The main differences between male and female SLE were the more frequent photosensitivity and malar rash on the women and the more frequent anti-DNA on the men.

In what concerns to the age groups, patients with juvenile SLE, < 14 years old ($n=29$) presented, significantly, more nephritis, more convulsions, more anti-DNA, more immunological criteria, and the group of patients with late diagnosis SLE, ≥ 50 years old ($n=45$), presented more CVA and pleuro-pulmonary manifestations.

In a "Two step cluster analysis" with the inclusion of the 11 more significant variables, including gender, two groups of patients with, significantly, different mortality rates are obtained: the group 1, with 101 patients and 22,8% of deaths, and the group 2 with 349 patients and less mortality rate, 7,8%. The characteristics that differentiate the group 1 are serositis, nephritis, higher number of ACR criteria and of organs involved.

In relation to the obstetric history, more than a third part of the women that had a pregnancy, had one or more miscarriages, and 13 % had at least two.

At last, it is important to refer that a high percentage of the patients, 18%, referred some case of SLE among first, second and third degree, with predomination of the Mother-Daughter relationship.

Regarding genetic susceptibility markers the results of this cohort confirm the importance of HLA DR3, while HLA DR13 seems to be a protective factor.

The mosaic of clinical manifestations, well demonstrated in this cohort, has, much probably, parallel with a similar mosaic resulting from gene - environmental interactions (Shoenfeld Y e Isenberg D 1989). The result of the different interactions can be translated and explain the different clinical patterns.

It can be plausible, as suggested in the study from Arbuckle MR et al (2003) – that showed the cumulative increase of autoantibody previous to the emergency of clinical disease – that the additional organ involvement in SLE during the evolution of the disease could represent the accumulation of new specific immunological damage with time.

Can we assume that when SLE is clinical diagnosed it can have different evolutions according to future interactions between new environmental factors – genes or, even dependent from modified previous interactions environment – genes? And with the “explosion” of 100 autoantibodies (Sherer et al 2004)?

The study of genetic determinants alone or environmental factors isolated are not, certainly, enough to the comprehension of the clinical variation. Both should be integrated, and evaluated altogether, in the investigation projects to understand the immunopathogenesis of SLE.

Although the probable existence of more than 20 genes involved in the SLE (international conference on SLE, May 2007, Shangai) pathogenesis and several candidate environmental factors, it is highly remarkable a basic clinical pattern – translated by the five to ten most frequent clinical organ associations found in this cohort – similar, with some variations that can be explained by methodological or socio-economical problems, in all several world cohorts.

This basic clinical pattern could mean the existence of a set of core factors – genetic and others - responsible for the start of the disease. After that, other factors could act, at the same time or in the future, and cause the clinical variation, translated, for instance, by different severity of disease, different time of clinical emergence of disease or the 125 organ associations found in this study.

The present stage of the investigation of this disease, so clinical and immunological stimulating as painful for the patients and their families, still is at this level – implicating the complete epidemiological and clinical characterization of the patients and its diseases, in regular and systematic, open and profound, honest and provocative, communication between physicians and basic scientists.

That's what we propose to keep doing in collaboration with others centers – as we have done with Hospital de Santa Maria and others hospitals, with Instituto Biomédicas Abel Salazar, with the Instituto Gulbenkian de Ciencias de Oeiras and the Associação Portuguesa de Doentes com Lúpus.

Being so, the patients will win.

8. RÉSUMÉ

L'objectif du travail c'est donner une contribution pour la progression des connaissances sur le Lupus Érythémateux Systémique (LES) au Portugal, en particulier sur sa prévalence et incidence au nord du pays, bien comme sur ces caractéristiques cliniques cumulatifs et son histoire naturel, dans une série homogène de malades suivis dans un seul service.

Un autre objectif ambitieux serait contribuer, en utilisant une meilleure connaissance des différents tableaux cliniques du LES, pour la définition d'orientations au niveau de l'investigation immunologique basique.

Dans notre pays, les chiffres de prévalence et incidence de cette maladie sont pas encore connues, pourtant on accepte une prévalence entre les 20 et 50 pour 100.000 habitants.

Dans une étude de prévalence enregistrée par le malade, dans le grand Porto on a trouvé une valeur élevée 0,2 % (Costa Lúcia et al 2004).

Le "Núcleo de estudos de doenças autoimunes da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna" a publié récemment (Abreu T 2006), après un enquête aux différents centres de Médecine Interne, un total de malades avec LES suivis par internistes entre 708 a 1395. Cinq centres de rhumatologie ont publié récemment la plus grande série Portugaise (Santos MJ 2007) avec 544 malades ayant Lupus.

La mortalité du LES au Portugal, entre 1999 et 2004, défini par les certifiés de mortalité, était entre 21 et 40 par année, pourtant on doit suspecter d'absence de notification.

L'hospitalisations de malades lupiques au nord du Pays a un taux de mortalité par 100 malades hospitalisés / an de 2,5, avec une variation entre 0 et 6,6.

Avec la disponibilité des chiffres de malades hospitalisés par an dans la région Nord ayant LES, et avec la pourcentage de malades hospitalisés par année de la cohorte de l' HGSA, a été possible, avec l'utilisation d'une méthode récemment publiée (Chakravarty EF 2007), de calculer la prévalence moyenne de LES dans les derniers 6 ans, en 18,8 par 100.000 habitants (13,1 – 27,1).

Par ailleurs avec la disponibilité du chiffre, prochain du valeur total, de biopsies rénales réalisés par néphrite lupique et par année, au région nord, il a été possible de calculer l'incidence moyenne, pendant les derniers 10 ans, de néphrites lupiques, identifiés par biopsie rénal, en 6,4 cas par million d'habitants / année. Cette valeur est légèrement au dessus de celui décrit en Espagne, Angleterre et en France, mais moins que en Japan.

Avec ces données on peut essayer de calculer l'incidence de cas LES dans la région nord du pays, en utilisant comme valide pour les autres centres de la région, l'information de la cohorte du HGSA: 40 % des malades ont néphrites et en 70 % on fait une biopsie

rénal. Alors, en utilisant ces calculs on pense avoir une incidence moyenne de LES dans les dernières 10 ans de 2,3 cas par 100.000 habitants / année (1,8 – 3,4).

La cohorte de malades lupiques suivi à l'HGSA, par internistes, néphrologues et pédiatres sera très probablement, la plus grande des hôpitaux portugais.

On a évalué 451 malades qui sont, ou ont été suivi dans notre hôpital. La majorité des patients ont été diagnostiqué à l' HGSA. La relation femme : homme et de 10:1, et le diagnostique est retenu, en moyenne, au 31 années. Par ailleurs le diagnostique au sexe masculin est en moyenne beaucoup plus tard. La plupart des patients sont de la région de Porto, suivi d'Aveiro.

L'incidence de la maladie lupique aux Hôpitaux est devenue plus grande dans les dernières années, probablement à cause d'un bilan diagnostique plus rigoureux et attentif, mais aussi à cause d'une vraie augmentation de la incidence de la maladie.

Les premier symptômes les plus fréquents sont les articulaires et cutanés, et le temps entre les premier symptômes et le diagnostique a diminué de 36 mois avant 1990, pour 29 dans les années suivantes. Pourtant les malades ayant une maladie sévère, définie par une atteinte de au moins 3 systèmes, sont diagnostiqué significativement plus tôt.

D'une façon cumulatif les manifestations cliniques les plus fréquentes sont la muco-cutanée, 73 %, suivi des articulaires et hématologiques, 66 et 65 %, respectivement. Le rein c'est le quatrième organe, présent en 46 %, suivi par les seroses, 27%, (l'atteinte pleural est plus fréquente que celle péricarde), et du Système Nerveux Central (SNC), 13 %. Pourtant le numéro de manifestations SNC augmente si on utilise les nouvelles définitions du ACR pour les manifestations neuro-psychiatriques.

Dans a peut près 1/3 des patients, en utilisant la notification des manifestations cliniques cumulatifs des malades au cour de la maladie, on doit retenir que les manifestations cutanés et articulaires sont les plus fréquentes pendant la première année de maladie. Aussi la moitié des malades qui ont eu une atteinte rénale ont développé la néphrite pendant la première année de maladie, pourtant 25% seulement après les 5 ans d'évolution.

La moyenne de critères du *American College of Rheumatology* (ACR) a été de 5,25 (2-9), pourtant a peut près 10 % des malades ne présentent pas les 4 critères de classification, ce qui peut-être expliqué par l'absence de notification clinique dans un étude rétrospective. Aussi la sensibilité et spécificité des critères est en cause, et quelques auteurs on mis en place la nécessité de son actualisation. C'est aussi important que 1/3 des patients ont un syndrome des antiphospholipides (SAF) et, par ailleurs, 1/3 ont une maladie sévère, avec une atteinte rénal et neurologique.

L'incidence de néphrite lupique est de 46 %, pourtant ont a seulement une

incidence de 40 %, dans les malades diagnostiqués au HGSA. La responsabilité de la différence est certainement des malades qui sont envoyé au HGSA pour transplantation rénal et qui seront suivie à l' HGSA. Plus de 60 % des néphrites lupique, avait une classe IV de l' OMS, suivi de classe III, 15,5 et classe V, 11,4 %. L'évolution pour insuffisance rénale chronique (IRC) est devenue en 8 %, du total et en 21 % des patients ayant néphrite, surtout dans la classe IV, 35 %. La moitié des patients atteints d'une IRC ont eu besoin de dialyse.

Les manifestations vasculaires / thrombotiques ont été diagnostiques en 64 patients, la majorité des thromboses veineuses profondes, suivi des accidents vasculaires cérébrales (AVC) - 82% de ces patientes ont eu un diagnostic de SAF. En total le SAF, avec les manifestations ischémiques/thrombotiques et des critères obstétriques, ont apparu en 16 % des malades avec un LES.

Dans les manifestations hématologiques, la plus fréquente a été la leucopénie avec 41 %, suivi de thrombopénie, 22 % et l'anémie hémolytique, 13,5 %.

Les facteurs anti-nucléaires (FAN) ont été positifs en 98,7 % et le anti-DNA en 57%, ce qui est une incidence de anticorps basse en comparaison avec d'autres cohortes. Les pourcentages d'autres autoanticorps, par exemple anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA et anti-SSB, sont identiques aux publiés par autres séries.

La présence d'anticorps anti-DNA a une relation significatif avec la leucopénie, lymphopénie, anémie hémolytique, néphrite, manifestations muco-cutanés, serosité, nombre de organes atteints et de critères ACR et, aussi, avec le sexe masculin.

Le anti-Sm a une relation avec le numéro de critères ACR, manifestations muco-cutanés, pulmonaires et avec le sexe masculin, en revanche l'anti-RNP seulement avec le numéro de critères ACR, les manifestations muco-cutanées et la leucopénie.

La présence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB a une relation avec la présence de néphrite.

Les autoanticorps antiphospholipide, IgM ou IgG anticardiolipine, IgM ou IgG anti Beta2glycoprotéine I ou Lupus anticoagulant ont été positif en 209 patients (a peu près 50%). La présence de ce genre d'anticorps a eu une relation significative avec les thromboses veineuses profondes, accidents vasculaires cérébrales, pourtant pas avec une histoire de fausses couches.

Pourtant aucun anticorps n'a eu de corrélation significative avec la mortalité.

Les néoplasies ont été détectées en 16 patientes, 3,8%, les plus communes ont été l'utérine et trois cas de lymphome non-hodgkin, d' accord avec un risque de 9,3, comme indiqué dans une meta-analyse récente (Bernatsky S 2006).

On a eu 14 infections opportunistes, en particulier 7 tuberculoses extra pulmonaires, 2 méningites cryptococques, 1 aspergilliose pulmonaire, 2 infections à CMV et 1

pneumonie a pneumocystis. Il existe des différents raisons pour ses infections, par exemple les déficits immunologiques associés au LES.

Dans notre série ont a trouvée 8 déficiences de immunoglobulines, 6 sélectives de IgA, et 3 de Complément, C1q, C2 e C4. Ce qui concerne l'immunité cellulaire, elle est également affecté : dans une série de 28 patients, 80% avait lymphopénie CD4 et 40 %, ont eu un chiffre de CD4 < 200 cellules /mm³.

Ont décédé 48 patients, 10,6%, avec une aspect bimodal, comme indiqué dans la littérature scientifique: une grande incidence dans la première année et une autre entre les 5-10 ans. La principale cause de mort a été les problèmes cardio-vasculaires, 33%, les infections, 29%, et la maladie lupique active, 12,5%. Le temps d'accompagnement de cette derniers patients était significativement inférieur au des patients décèdes pour d'autres raisons.

Le taux de mortalité à une corrélation avec le nombre d'organes concernées, le nombre de critères ACR, la serosite, les manifestations pulmonaires, du SNC, l'événements vasculaires / thromboses, la néphrite, en particulier la IRC, et atteint hématologique global, mais pas avec aucune des altérations hématologiques individuelles. N'existe pas des différences significatives entre les deux sexes et, dans ce qui concerne l'âge, le taux de mortalité augmente dans la même proportion. Par analyse multivarié seul la IRC et la serosite ont des corrélations significatives avec la mortalité.

Aux 5 ans le taux de survie à été 94%, aux 10 ans 90% et aux 15 ans 88%.

Les différences plus significatives entre les LES masculins et féminins ont été la fotossensitivité et erithème malar pour les femmes et le anti-DNA pour les hommes.

En ce qui concerne les groupes étaïres, les patients avec LES juvénile, < 14 ans, seulement 29 patients ont présentés, significativement, plus de néphrite, plus de convulsions, plus de anti-DNA et plus de critères immunologiques. Ainsi le groupe de patients avec LES diagnostiqué plus tard, ≥ 50 ans (n=45), a présenté plus d' AVC et manifestations pleuro-pulmonaires.

Dans une analyse « *Two-step cluster analysis* » avec les 11 variables plus significatives, sexe incluse, nous obtenons deux groupes de patients avec des différentes taux de mortalité : le groupe 1 avec 101 patients et 22,8% de morts et le groupe 2 avec 349 patients et 7,8% de morts. Les caractéristiques qui individualise le groupe 1 sont la serosite, la néphrite, le plus grand nombre de critères ACR et d'organes en cause.

Concernant la histoire gestationnelle, il faut faire ressortir que plus d'un tiers des femmes qui était enceintes ont eu un ou plusieurs avortements et dans 13,7 % au moins deux.

Pour terminer, il faut noter que une très élevé pourcentage de patients, 18%, ont rapporté quelque cas de LES dans sa famille en premier, second et troisième degré, en

particulier entre mère et fille.

Pour les marqueur de risque pour la maladie lupique, ont a confirmé dans cette série l'importance du HLA DR3, pourtant l' HLA DR13 semble avoir une tendance à la protection de la maladie.

Le "puzzle" des manifestations cliniques du LES, bien démontré dans ce travaille, a probablement quelque chose de pareille au "puzzle" qui est l'interaction génétique-environnement (Shoenfeld Y et Isenberg D 1989). Le résultat de cette interaction pourra expliquer les différents tableau clinique du LES.

Ainsi sera possible de penser, en analogie au travaille de Arbuckle MR et al (2003), que montre l'accumulation d'anticorps dans les années précédentes au lupus clinique; qui l'atteinte organique du LES pendant son temps d'évolution pourra traduire l'accumulation de nouvelles lésions immunologiques, qui seront spécifique pour chaque atteinte organique ?

Les études génétiques ou de l'environnement isolés, ne seront pas capables de nous expliquer les différents expressions cliniques de la maladie. Il semble nécessaire que les études d' étiopatogénie, aient un component d'intégration des plusieurs facteurs, ce qui est important par l'élaboration de futurs projets de recherche et par l'intégration des résultats.

Pourtant, et malgré l'existence de plus de 20 genes (conférence international de Lupus, mai 2007, Shangai) et plusieurs facteurs ambientales qui semble être facteurs de risque pour le Lupus, il existe un tableau clinique basique du LES qui est pareille partout dans le monde, avec des petites variations liés, probablement, a des problèmes méthodologiques ou socio-économiques.

Ce tableau clinique basique peut traduire l'existence d'un petit nombre de facteurs (core) déclanchant de la maladie. Un nombre moins réduit d'autres facteurs déclenchants, peuvent avoir importance pendant l'évolution de la maladie, induisant différentes expressions cliniques. Par exemple la gravité de l'atteinte organique ou le temps de développement de la maladie, bien comme avoir une importance primordial pour l'expression des les 125 différentes associations d'atteintes organiques qu'on a trouvé dans notre étude.

Le actuel étage d'investigation de cette maladie, continue à obliger à une profonde collaboration entre les médecins et les investigateurs de la science basique. La meilleure caractérisation de les malades e ses maladies sont les meilleurs armes pour le suces de les malades.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu T, Silva N, Portelinha D, Santos E, Brito H, Barros MJ, Barbosa P, Campos L. Internists and autoimmune diseases: the portuguese registry. *Revista Portuguesa de Medicina Interna* 13, nº1, 2006

Abu-Shakra M, Urowitz M, Gladman D, et al. Mortality studies in SLE. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22:1259-64

Afonso NM, Costa F, Carreira F. Experiência de 14 anos de biopsias renais no serviço de nefrologia do centro hospitalar de Coimbra. *Rev Port Nefrol Hipert* 2005; 19: 241-299

Antunes A, Franco S, Malheiro E, José M S, Rosete V. Gravidez em doentes com LES. Análise de uma década. *Acta Reum Port* 2004; 29: 13-18

ACR. Guidelines for referral and management of SLE in adults. in *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:1785-96

Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme M, Cardiel M, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, Pons-Estel BA; Grupo Latinoamericano de estudio del lupus eritematoso (GLADEL). Familial aggregation of SLE, Rheumatoid Arthritis and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52(4): 1138-47

The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608

Aranow A, Del Guidice J, Barland P, Weinstein A. SLE disease severity in men and women: a case-control study. *J Rheumatol* 2002; 29: 1674-7

Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1526-33

Bach JF. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *NEJM* 2002;347:911-920

Barreto M, Santos E, Ferreira R, , Fesel C, Fontes MF, Pereira C, Martins B, Andreia R, Viana JF, Crespo F, Vasconcelos C, Ferreira C, Vicente AM. Evidence for CTLA4 as a

susceptibility gene for systemic lupus erythematosus. *Eur J Hum Genet.* 2004 Aug;12(8):620-6

Becker-Merok A , Nossent H. Damage accumulation in SLE and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol* 2006;33: 1570-7

Benciveli W, Vitali C, Isenberg D et al . Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the consensus study group of the european workshop for rheumatology research. III. Development of a computerized clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 549-54

Bernardes M, Cardoso L, Cardoso A, Vaz C, Lopes Vaz A. Manifestações clínicas e serológicas de 142 doentes com LES, seguidos na Unidade de reumatologia do HSJ nos últimos anos. *Acta Reum. Port.* 2002; 27: 49-83 (sup)

Bernatsky S, Bolvin JF, Joseph L et al. Mortality in SLE. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7

Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Weschler B, Godeau, Piette JC. Late-onset SLE: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83 (6): 348-59

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35 : 630-40

Bossingham D. Systemic lupus erythematosus in the far north of Queensland. *Lupus* (2003) 12,327–331

Buckman KJ, Moore S, Ebbin A et al. Familial Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Int Med* 1978; 138: 1674-6

Calamia K e Balbanova M. Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Dermatol* 2004;22: 148-56

Calvo-Alen J, Alarcon GS, Burgard SL et al. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue

disease: multivariate analysis and indication of risk factors. *J Rheumatol.* 1996; 23: 469-75

Calvo-Alen J, Alarcon GS, Campbell R, Fernandez M, Reveille JD, Cooper GS. Lack of recording of SLE in the death certificates of lupus patients, *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44; 1186-9

Calvo-Allen J, Bastian HM, Straaton KV. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1475-84

Castelão W, Canhão H, Resende C, Fonseca J, Teixeira Costa J, Pereira Silva J, Viana Queirós M. LES juvenil em doentes portugueses. *Acta Reum. Port.* 2002; 27: 49-83 (sup)

Center for Disease Control and Prevention. Trends in deaths from Systemic Lupus Erythematosus – United States, 1979-1998. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2005; 51: 371-374

Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, Bacarelli MR, Bellisai F, Bernardino I, Biernat-Kaluza E, Blockmans D, Boki K, Bracci L, Campanella V, Camps MT, Carcassi C, Cattaneo R, Cauli A, Chwalinska-Sadowska H, Contu L, Cosyns JP, Danieli MG, D'Cruz D, Depresseux G, Direskeneli H, Domenech I, Espinosa G, Fernandez-Nebro A, Ferrara GB, Font J, Frutos MA, Galeazzi M, Garcia-Carrasco M, Garcia-Iglesias MF, Garcia-Tobaruela A, George J, Gil A, Gonzalez-Santos P, Grana M, Gul A, Haga HJ, de Haro-Liger M, Houssiau F, Hughes GR, Ingelmo M, Jedryka-Goral A, Khamashta MA, Lavilla P, Levi Y, Lopez-Dupla M, Lopez-Soto A, Maldykowa H, Marcolongo R, Mathieu A, Morozzi G, Nicolopoulou N, Papasteriades C, Passiu G, Perello I, Petera P, Petrovic R, Piette JC, Pintado V, de Pita O, Popovic R, Pucci G, Puddu P, de Ramon E, Ramos-Casals M, Rodriguez-Andreu J, Ruiz-Irastroza G, Sanchez-Lora J, Sanna G, Scorza R, Sebastini GD, Sherer Y, Shoenfeld Y, Simpatico A, Sinico RA, Smolen J, Tincani A, Tokgoz G, Urbano-Marquez A, Vasconcelos C, Vazquez JJ, Veronesi M, Vianni J, Vivancos J; **European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus**. Lessons from the "Euro-Lupus Cohort". *Ann Med Interne.* 2002; 153(8):530-6

Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, Bacarelli MR, Bellisai F, Bernardino I, Biernat-Kaluza E, Blockmans D, Boki K, Bracci L,

Campanella V, Camps MT, Carcassi C, Cattaneo R, Cauli A, Cervera R, Chwalinska-Sadowska H, Contu L, Cosyns JP, Danieli MG, DCruz D, Depresseux G, Direskeneli H, Domenech I, Espinosa G, Fernandez-Nebro A, Ferrara GB, Font J, Frutos MA, Galeazzi M, Garcia-Carrasco M, Garcia Iglesias MF, Garcia-Tobaruela A, George J, Gil A, Gonzalez-Santos P, Grana M, Gul A, Haga HJ, de Haro-Liger M, Houssiau F, Hughes GR, Ingelmo M, Jedryka-Goral A, Khamashta MA, Lavilla P, Levi Y, Lopez-Dulpa M, Lopez-Soto A, Maldykowa H, Marcolongo R, Mathieu A, Morozzi G, Nicolopoulou N, Papasteriades C, Passiu G, Perello I, Petera P, Petrovic R, Piette JC, Pintado V, de Pita O, Popovic R, Pucci G, Puddu P, de Ramon E, Ramos-Casals M, Rodriguez-Andreu J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Lora J, Sanna G, Scorza R, Sebastiani GD, Sherer Y, Shoenfeld Y, Simpatico A, Sinico RA, Smolen J, Tincani A, Tokgoz G, Urbano-Marquez A, Vasconcelos C, Vazquez JJ, Veronesi J, Vianna J, Vivancos J; **European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus**. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev*. 2006 Mar;5(3):180-6

Cervera R e Ingelmo M. Epidemiologia del Lúpus Eritematoso Sistemico. in Font J, Khamashta M, Vilardel M eds. *Lúpus Eritematoso Sistemico*, mra S.L., Barcelona, 1996, 9-15

Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D, Gil A. and. Lavilla P *et al.*, Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients, *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:113–124

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Aydintug AO, Jedryka-Goral A, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Houssiau F, Ruiz-Irastorza G, Ingelmo M, Hughes GR. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(3):167-75

Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quere I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernandez-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR, Ingelmo M; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and

immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019

Chakravarty EF, Bush T, Manzi S, Clarke A, Ward M. Prevalence of adult Systemic Lupus Erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalisation data. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2092-4

Chan J, Hensley G, Moskowitz L. Toxoplasmosis in the central nervous system. *Ann Intern Med* 1984; 100: 615-6

Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1830-9.

Cooper GS e Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 119-25

Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Cohen PL, Roubey RA, Dooley MA. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. *Lupus.* 2002;11(3):161-7.

Corcoran D, O'Sullivan M and Wall JG. Clinical spectrum and diagnosis of systemic lupus erythematosus in the Republic of Ireland. *Med Sci Res* 1999; 27: 769- 71

Cortez-Dias N, Alves M, Silva C, Santos E, Malheiro F, Ferreira R, Andrea R, Barreto M, Vicente A, Vasconcelos C, Ferreira C. Most common autoimmune diseases in relatives of Portuguese patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Revista Faculdade Medicina Lisboa* 2007;12: 181-6

Costa Lúcia, Gal Diane, Barros Henrique. Prevalência Auto-Declarada De Doenças Reumáticas Numa População Urbana. *Acta Reum Port.* 2004;29:169-174

Costenbader K, Karlson E, Liang M e Mandl L. Defining Lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of Systemic Erythematosus Lupus. *J. Rheumatology* 2002; 29: 2545-50

D'Cruz D, Khamashata M, Hughes G. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

D'Cruz D, Khamashata M, Hughes G. Systemic Lupus Erythematosus . Lancet 2007;369: 587-96

Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of Systemic Erythematosus Lupus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 2006;15:308-18

Danowsky A, Kickler T, Petri M. Anti-Beta2-Glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and Systemic erithematosus lupus. J Rheumatol 2006;33: 1775-9

Deapen D , Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, Walker A, Mack T M. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1992 Mar ;35:311-8

Dooley MA. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Doria A, Iaccarino L, Ghidardello A, Zampieir S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Piccoli A, Todesco S. Long term prognosis and causes of death in SLE. Am J Med 2006; 119: 700-6

Duits AJ, Bootsma H, Derksen RH et al. Skewed distribution of IgG Fc receptor Iia (CD32) polymorphism is associated to renal disease in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1995; 39: 1832-6

Dubois EL e Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. JAMA 1964; 190: 104-111

Dutschmann L . Lúpus Eritematoso Sistémico: alguns aspectos históricos. Medicina Interna 2006; 13: 133-140

Dutschmann L, Ferreira C, Pinto MF et al. O Lúpus Eritematoso Disseminado (a propósito da revisão de 49 casos). *Acta Med Port* 1984;5: 263-70

Feletar M, Ibanez M, Uowitz MB, Gladman DD. The impact of the 1997 update of ACR revised criteria for the classification of SLE: what has been changed. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2067-2073

Ferreira Carlos. Reactividade imunológica no Lúpus Eritematoso Sistémico; Sua possível correlação com padrões clínicos e espectro de aminos com função neural. Dissertação para o grau de Doutor apresentada à Universidade de Lisboa 1998

Ferreira F, Martins J, Riso N, Soromenho F, Riscado M, Baptista L. Lúpus Eritematoso Sistémico. Revisão de 20 casos. *Acta Medica Portuguesa* 1988: 1:17-28

Ferreira R, Barreto M, Santos E, Pereira C, Martins B, Andreia R, Crespo F, Viana JF, Vasconcelos C, Ferreira C, Vicente AM, Fesel C. Heritable factors shape natural human IgM reactivity to Ro60/SS-A and may predispose for SLE-associated IgG anti-Ro and anti-La autoantibody production. *J Autoimmun.* 2005;25(2):155-63

Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974; 134:1027.35

Font J , Cervera R, Ramos-Casals M et al. Clusters of clinical and immunologic features in SLE: analysis of 600 patients from a single center. *Seminars in Arthritis and Rheumatology* 2004; 33: 217-30

Fries JF e Siegel RC. Testing the preliminary criteria for classification of SLE. *Ann Rheum Dis* 1973;32: 171-7

Ganczarczyk, L., Uowitz, M.B, Gladman, D.D. 'Latent lupus'. *Journal Rheumatology*, 16, 1989; 4: 475-478

Gomez J, Suarez A, Lopez P, Mozo L, Diaz JB, Gutierrez C. Systemic lupus erythematosus in Asturias, Spain: clinical and serologic features. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 157-68

Giles I e Isenberg D. Lupus in the family – analysis of a cohort followed from 1978 to 1999. *Lupus* 2001; 10: 38-44

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage index for SLE. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9

Gladman D, Urowitz M Rahman et al. Accrual of organ damage over time in patients with SLE. *J Rheumatol* 2003;30: 1955-9

Goldberg MA, Arnett FC, Bias WB, Shulman LE. Histocompatibility antigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 129-32

Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, Reddy MV, Plenge RM, Bauer JW, Ortmann WA, Koeuth T, González Escribano MF; Argentine and Spanish Collaborative Groups, Pons-Estel B, Petri M, Daly M, Gregersen PK, Martín J, Altshuler D, Behrens TW, Alarcón-Riquelme ME. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2006; 38:550-5

Graham RR, Ortmann W, Rodine P, Espe K, Langefeld C, Lange E, Williams A, Beck S, Kyogoku C, Moser K, Gaffney, Gregersen P, Criswell L, Harley JB, Behrens T. Specific combinations of HLA DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *European Journal of Human Genetics* 2007; 15: 823-30

Gudmundsson S e Steinsson K. SLE in Iceland, 1975-84: a nationwide epidemiological study in a defined population using multiples sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990; 29:185-188

Hahn B e Tsao B. Antibodies to DNA. in *Dubois Lupus Erythematosus*, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevera Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Hallegua D. e Wallace D. Gastrointestinal and Hepatic manifestations in *Dubois Lupus Erythematosus*, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevera Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, Isenberg D, Alarcon GS, Clarke A, Bernatsky S, Merrill JT, Petri M, Dooley MA, Gladman D, Fortin PR, Steinsson K, Bruce I, Manzi S, Khamashta M, Zoma A, Aranow C, Ginzler E, Van Vollenhoven R, Font J, Sturfelt G, Nived O, Ramsey-Goldman R, Kalunian K, Douglas J, Thompson K, Farewell V; Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):265-73

Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol.* 2004; 31(11):2156-62

Harley JB, Kelly JA, Kaufman KM. Unraveling the genetics of systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol.* 2006 ;28:119-30

Helve T. Prevalence and mortality rates of SLE and causes of death in SLE patients in Finland, *Scan J Rheumatol* 1985; 14: 43-46

Hocheberg MC. Mortality from SLE in England and Wales, 1974-1983. *Br J Rheum* 1987; 26: 437-441

Hocheberg MC, for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the ACR. Updating the ACR revised criteria for the classification of SLE (letter) *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725

Hocheberg M. Prevalence of SLE in England and Wales, 1981-2. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:664-666

Hocheberg MC. Lupus Erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970-77. *Arthritis Rheum* 1985; 28:80-86

Hocheberg MC. The epidemiology of SLE. in Wallace D and Hahn B eds. *Dubois Lupus Erythematosus 5^a edition*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1997, 49-65

Hocheberg MC, Florsheim F, Scott J et al. Familial aggregation of SLE. *Am J. Epidemiol.* 1985;122:526-7

Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. The prevalence and incidence of SLE in Nottingham, UK, 1989-90. *Br J Rheumatol* 1993; 32:110-5

Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 675-80.

Horowitz D e Gray JD. The interaction of T cells with the innate immune system and B cells in the pathogenesis of SLE. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 133-160, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Houssiau F. Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2694-704

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose *versus* high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(8):2121-31

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(12):3934-40

Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;187:1088-9

Ibanez D, Gladman D, Urowitz M. Adjusted mean systemic lupus erythematosus disease activity index-2K is a predictor of outcome in SLE. *J Rheumatol* 2005; 32: 824-7

Iseki K, Miyasato F, Oura T et al. An epidemiological analysis of end-stage lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; 23: 547-52

Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 468-78

Jacobson DL. J, Gange SJ, Rose NR, and Graham NM. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clinical Immunology And Immunopathology* 1997; 84: 223–243

Johnson AE et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis Rheum* 1995; 38:551-558

Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. Undiagnosed Systemic Lupus Erythematosus in the community. *Lancet* 1996;347:367

Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine* 1989; 68:141-50

Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, Silman A. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990;29:185-8

Ka MM, Diallo S, Kane A, et al. Systemic lupus erythematosus and lupus syndromes in Senegal. *Rev Rheum.[Engl. Ed.]* 1998; 65: 471-6

Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in SLE. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 147-56

Krishnan E. Hospitalization and mortality of patients with SLE. *J Rheumatol* 2006;33:1770-4

Kurland L et al. Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn, 1951 through 1967, with special reference to SLE. *Mayo Clin Proc* 1969;44:649-663

Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, Lee A, Selby S, Carlton VE, Chang M, Ramos P, Baechler EC, Batliwalla FM, Novitzke J, Williams AH, Gillett C, Rodine P, Graham RR, Ardlie KG, Gaffney PM, Moser KL, Petri M, Begovich AB, Gregersen PK, Behrens TW.

Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet.* 2004 ;75 :504-7

Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun.* 2007 ;8:445-55

Lau CS, Yin G e Mok MY. Geographical variations in the manifestations of SLE including Ethnic differences in SLE. *Lupus*; 2006; 15, 715–719 717

Lawrence JS, Martins CL, Drake GL. A family survey of Lupus Erythematosus. 1. Heritability. *J Rheumatol* 1987; 14: 913-21

Lawrence R et al. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Selected Musculoskeletal Disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 5:778-99

Lehman T. Systemic Lupus Erythematosus in childhood and adolescence. In Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980;23: 341-3

Levin RE, Weinstein A, Peterson M et al. A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of the Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984; 27:530-8

Liang MH, Stern S, Esdaile JM. Systemic Lupus Erythematosus activity. An operational definition. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14:57-66

Liu Chau Ching e Ahearn Joseph. Complement and Systemic Lupus Erythematosus, pg 214 -235. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Lopez-Acuna D, Hocheberg MC, Gittelsson AM. Mortality from discoid and systemic lupus erythematosus in the United States, 1968-78 (abstract) *Arthritis Rheum* 1982; 25(suppl): S80

Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in an northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003;12:860-5

Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1065-70

Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-415

McClain MT , Arbuckle M R, Heinlen L D, Dennis G J, Roebuck J, Rubertone M V, Harley J B, James J A. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (4):1226-32

McCarthy D et al. Incidence of SLE: race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1260-70

Merrel M, Shulman L. Determination of prognosis in chronic disease illustrated by SLE. *J Chronic Dis* 1955; 1:12-32

Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR et al. Epidemiology of SLE and other connective tissue disorders in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 50:105-113

Miranda L C, Ribeiro J S, Nediavilla M, Parente M, Faustino A, Simões E. Perfil dos doentes com LES numa consulta externa de reumatologia. *Acta Reum. Port.* 2002; 27: 49-83 (supl)

Mok CC, Lau CS, Chan TM e Wong RWS. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999, 8, 188-196

Moriarty T, O'Sullivan M, Tam A, Gonçalves RM, Wall JG. SLE in Portugal: diagnosis and disease awareness from 1970 to 2001. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 995-9

Naleway AL, Davis ME, Greenlee RT et al. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in rural Wisconsin. *Lupus* 2005; 14:862-6

Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, Sobel E, Hahn P, Reeves WH. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med*. 2004; 164(22):2435-41

Nies KM, Brown JC, Dubois EL, et al . Histocompatibility antigens and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 397-402

Nived O, Sturfelt G., Wolheim F. SLE in a population in Southern Sweden – incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 147-54

Nossent J. SLE on Caribbean island of Curacao: an epidemiological investigation. *J Rheumatol* 1982;19:1-7

Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M, Olesinska M, Pokorny G, Rozman B, Schneider M, Vlachoyiannopoulos P, Swaak A. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007 16(5):309-17

Padovan M, Govoni M, Castellino G et al . Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int* 2007; 27: 735-741

Panopalis P, Petri M, Manzi S, Isenberg D et al 2007. The Systemic Lupus Erythematosus Tri-nation study: cumulative indirect costs. *Arthritis Rheum* 2007;57:64-70

Parichatikanond P, Chawanasuntorapoj R, Shayakul C et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:supple 106-11

Patel M, Clarke A, Bruce I, Symmons D. The prevalence and incidence of biopsy-proven Lupus Nephritis in the UK. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2963-9

Pedroso S, Martins LS, Dias L et al. Lupus eritematoso sistémico e transplantação renal. *Rev Port Nefrol Hipert* 2005; 19: 241-299

Pereira Mónica, Oliveira José – relatórios dos estágios, Curso Bioquímica 2000, orientador Doutor José Cabeda, Unidade de Biologia Molecular, HGSA

Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2002; 16: 847-858

Piette J, Papo T, Amoura Z, Godeau P. Lupus Erythematosus systemique. Traité de Medicine, 4^aed, Paris.2004

Pistiner M, Wallace D, Nessin S et al Lupus Erythematosus in 80's: a survey of 570 patients. Semin Arthritis Rheum 1991; 21; 54-5

Porter T e Branch DW. Reproductive issues in women with autoimmune diseases. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, Gunnarsson I, Berg L, Magnusson V, Brookes AJ, Tentler D, Kristjansdóttir H, Gröndal G, Bolstad AI, Svenungsson E, Lundberg I, Sturfelt G, Jönssen A, Truedsson L, Lima G, Alcocer-Varela J, Jonsson R, Gyllenstein UB, Harley JB, Alarcón-Segovia D, Steinsson K, Alarcón-Riquelme ME. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. Nat Genet. 2002 ; 32:666-9

Quismorio F. Hematologic and Lymphoid abnormalities in SLE. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zeron P, Bove A, Delgado G, Cervera R, Inglesmo M, Font J. Vasculitis in SLE: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. Medicine (Baltimore) 2006; 85(2): 95-104

Ribeiro J S, Miranda L C, Silva C, Corets S, Medeiros D, Barcelos F, parente M, Vaz Patto J. Perfil dos doentes com LES numa consulta externa de reumatologia. Acta Reum. Port. 2004; 29: 69-118 (sup)

Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Frequency of renal pathology in Spain 1094-99. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 1594-1602

Romãozinho C, Macário F, Carmo C et al. Nefrite lúpica: casuística de um serviço de nefrologia. *Rev Port Nefrol Hipert* 2005; 19: 241-299

Rosner S, Ginzler E, Diamond H, Weiner M, Schlesinger M, Fries J et al. A multicenter study in SLE: II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 612-17

Rychlik I, Jancova E, Tesar V et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040-9

Sacks JJ, Helmick CG, Langmaid G, Snizek JE, Division of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC (Report). Trends in Deaths from Systemic Lupus Erythematosus --- United States, 1979—1998. *MMWR* 2002; 51: 371-4

Sander O, Wessel E, Richter J et al. Disability in SLE. *Versicherungsmedizin* 2006; 58: 120-5

Santos Fátima, Matos Paula, Faria Sameiro, Araújo Ricardo, Mota Conceição, Pereira Elói. *Revista Portuguesa de Nefrologia e Hipertensão* 2001; 15(2): 53-60

Santos Mj, Capela S, Figueira R et al. Caracterização de uma população portuguesa de doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico. *Acta Reum Port.* 2007; 32: 153-61

Santos MJ, Pereira da Silva J, Alves de Matos A, Viana de Queirós. Lúpus Eritematoso Sistémico na década de oitenta. Revisão de 232 casos clínicos. *Boletim da faculdade de Medicina de Lisboa* 1992;III(5):90-2

Segasothy M, Phillips PA. Systemic lupus erythematosus in Aborigines and Caucasians in central Australia: a comparative study. *Lupus* 2001;10:439-44.

Schena FP . Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-26

Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 34: 501-37

Shoenfeld Y e Isenberg D. The mosaic of autoimmunity. 1989, Elsevier Science Ltd

Siegel M, Holley HC, Lee SL. Epidemiologic studies on SLE: comparative data for New York city and Jefferson County, Alabama, 1956-1965. *Arthritis Rheum* 1970; 13:802-811

Siegel M e Lee SL. The epidemiology of SLE. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:1-54

Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G: Incidence studies of SLE in southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 685-91

Stevens M. Systemic Lupus Erythematosus: clinical issues. Springer Semin Immunopathol 1986;9: 251-70

Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, Farewell V, Isenberg DA. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999;38:1130-1137.

Swaak AJG, Nossent JC, Bronsveld W, van Rooyen A et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 447-54.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7

Tarr T, Lakos G, Bhattoa H, Szegedi G, Shoenfeld Y, Kiss E. Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007 16(5):324-8

Teitsson I, Thorsteinsson. Systemic Lupus Erythematosus in Iceland. *Iceland Med* 1978; 64 (suppl): 116

Thorburn CM, Prokunina-Olsson L, Sterba KA, Lum RF, Seldin MF, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA. Association of PDCD1 genetic variation with risk and clinical

manifestations of systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort. *Genes Immun.* 2007;8:279-87

Tutuncu Z and Kalunian K in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordom DA, Smthe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* 1976; 60:221-5

Urowitz M, Gladman D, Abu-Shakra M et al. Mortality studies in SLE. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997; 24:1061-5

Uramoto KM, Michet RF, Cathcart ES, Schur PH e al. Trends in incidence and mortality on SLE, 1950-1992. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 46-50

Vasconcelos C, Barbosa P, Almeida I, Silva A. It's time to improve nosology in SLE. *Lupus* 1994 (abst) suppl

Vitalli C, Bencivelli W, Isenberg D et al. European concensus study group for disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the consensus study group of the European workshop for rheumatology research. I. A description analysis of 704 european lupus patients. *Clin Exp Rheumatology* 1992; 10:527-539

Wallace D. The clinical presentation of SLE. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Wallace D. Differential diagnosis and disease aassociations. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Wallace D. Serum and plasma protein abnormalities and other clinical laboratory determinations in SLE. in Dubois Lupus Erythematosus, pg 829-847, 7th ed. 2007, editors Daniel Wallace and Bevra Hahn, Lippincott Williams & Wilkins

Ward MM. Estimating rare disease prevalence from administrative hospital databases. *Epidemiology* 2005; 16: 270-1

Williams HJ, Alarcon GS, Neuner R et al. Early undifferentiated connective tissue disease. VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnosis in well established and undifferentiated CTD. J Rheumatol 1999;26: 816-25

Wu J, Edberg JC, Redecha PB, et al . A novel polymorphism of Fc gamma RIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. J Clin Invest 1997; 100: 1059-70

10. ABREVIATURAS

acL - anticorpos anticardiolipina
ACR - *American College of Rheumatology*
ANA - Anticorpo anti-nuclear
aPL - anticorpos antifosfolípidos
AVC - acidente vascular cerebral
CHVNG - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
CIC - Consulta de grupo de Imunologia Clínica
DAI - doenças autoimunes
DGS - Direcção Geral de Saúde
dp - desvio-padrão
EUA - Estados Unidos da América
HGSA - Hospital Geral de Santo António
HLA - antígenos de Histocompatibilidade
HSJ - Hospital S. João
HSM - Hospital Santa Maria
IC – Intervalo de Confiança
ICBAS - Instituto de Biomédicas Abel Salazar
INE - Instituto Nacional de Estatística
IPR - Instituto Português de Reumatologia
IRC - insuficiência renal crónica
LAC - Lupus Anticoagulante
LE - Lupus Eritematoso
LED - lupus discóide
LES - Lupus Eritematoso Sistémico
MALT – *mucosal associated lymphoid tissue*
MGUS - gamapatia monoclonal de significado indeterminado
MI - medicina interna
Mn - mínimo
Mx - máximo
NEDAI - Núcleo de Doenças Autoimunes da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna
NIC -. Núcleo de Imunologia Clínica
nr - não reportado
OMS – Organização Mundial de Saúde
OR - odds ratio
pmp - por milhão de pessoas
RMN - ressonância magnética
RNP - Ribonucleoproteína
SAF - Síndrome Antifosfolípido
SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*
SLICC - *Systemic Lupus Erythematosus International Collaboration*
Sm - Smith
SNC - sistema nervoso central
SNS - serviço nacional de saúde
TVP - trombose venosa profunda
UIC - Unidade de Imunologia Clínica
UTCD - doenças indiferenciadas do tecido conectivo
VDRL - *venereal disease research laboratory test*
VIH – vírus da imunodeficiência humana