

**Revisão Sistemática do Internamento dos doentes com
Lúpus Eritematoso Sistémico durante um período de 3
anos num único Centro**

Maria Juliana Lopes

ORIENTADOR: Pedro Miguel Gonçalves Vieira Vita

Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto EPE

Contacto telefónico: 939560800

Contacto electrónico: j-lopes@hotmail.com

Porto, 2011

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune com atingimento multissistémico e lesão orgânica estabelecida acumulada ao longo de múltiplos *flares*. A compreensão do padrão dos internamentos destes doentes poderá possibilitar uma abordagem clínica mais eficaz.

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo dos processos de internamento de todos os doentes com LES durante um período de 3 anos no Centro Hospital do Porto.

Foram identificados 155 episódios correspondendo a 86 doentes. A maioria (91%) era do sexo feminino com um rácio F:M de 10:1. A média de idades foi de 43 anos $\pm$ 17,1 anos. O número de critérios ACR foi de 5 ± 1 . A nefrite lúpica foi documentada em 42 (55,3%). Os corticosteróides foram usados por 68 (89,4%), antimaláricos em 37 (48,7%), azatriopina em 14 (18,4%) e ciclofosfamida em 22 (28,9%). O síndrome anti-fosfolípido estava presente em 21 (24,4%). No período de estudo foram verificados 12 (14%) óbitos, metade (50,0%) dos quais por choque séptico. Foi observado um elevado número de admissões por infecção, sendo a associação entre a doença activa e as infecções frequentemente descrita. A elevada taxa de nefrite é sugestiva da gravidade do *flare* lúpico.

O reconhecimento dos factores capazes de afectar a mortalidade e a morbilidade é de extrema importância para a abordagem estruturada dos doentes com LES. É importante o despiste de uma etiologia infecciosa, nomeadamente vírica, nos doentes com *flare* lúpico que não responde a terapia dirigida para o lúpus. Como auxiliar e protocolo-base propõem-se a utilização de uma *checklist* na admissão.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease characterized by multiple flares that lead to accumulation of established organic lesion. Understanding admission profiles might allow a more clinical effective approach.

We conducted a retrospective observational study by reviewing the clinical records of all lupus patients admitted during a 3-year period in Centro Hospital do Porto.

One hundred and fifty five episodes corresponding to 86 patients were identified, the majority from women (91%), with a female:male ratio of 10:1. Age average was 43 ± 17 years. The number of ACR criteria present was 5 ± 1 . Lupus nephritis was documented in 42 (55,3%). Corticosteroids were used by 68 (89,4%), hydroxichloroquine in 37 (48,7%), azathioprine in 14 (18,4%) and cyclophosphamide in 22 (28,9%). Anti-phospholipid syndrome was present in 21 (24,4%). During the study period 12 deaths were recorded, half (50,0%) due to septic shock. High number of admissions due to infection was observed. The association between active disease and infection is frequently reported. The high prevalence of nephritis is suggestive of the severity of the flare.

Recognition of factors able to affect mortality and morbidity is of utmost relevance to a structured approach of these patients. It is important to rule-out infection, mainly viral, in patients not responding to therapy. An admission checklist to use as admission protocol is proposed.

INDICE

INTRODUÇÃO	5
Epidemiologia.....	5
Classificação e Diagnóstico	5
Prognóstico/Mortalidade	7
Admissão hospitalar	8
MATERIAIS E MÉTODOS	10
RESULTADOS.....	11
Caracterização da população	11
Terapêutica.....	13
Co-morbilidades.....	13
Factores de risco cardiovascular	13
Infecções identificadas na população em estudo.....	14
Motivo de internamento	14
Outcomes.....	15
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÕES/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS	25
AGRADECIMENTOS.....	27

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune caracterizada pela produção de vários auto-anticorpos, dirigidos nomeadamente contra componentes do núcleo celular. Tem diversas manifestações clínicas, traduzindo um atingimento multissistémico que engloba a quase totalidade dos aparelhos e sistemas, com um grau de gravidade variável, de ligeiro a fatal (Tassiulas et al 2008).

Epidemiologia

O LES afecta predominantemente mulheres num rácio mulher:homem de cerca de 9:1, e mais de 80% dos casos ocorrem em mulheres em idade reprodutiva (Jiménez et al 2003). A história natural caracteriza-se por um curso ondulante de episódios de *flares* intercalados com períodos de remissão, sendo o *outcome* dos *flares* muito variável, podendo ir da remissão permanente até à morte. A grande heterogeneidade da doença leva muitos investigadores a propor que o LES não é uma simples doença, mas sim uma entidade sindromática (Tassiulas et al 2008).

Classificação e Diagnóstico

O diagnóstico de LES baseia-se nas características clínicas do doente, em alguns achados laboratoriais, bem como na detecção de auto anticorpos.

Os critérios de classificação para o LES (tabela I) foram estabelecidos em 1982 (Tan EM et al 1982) e revistos em 1997 (Hochberg MC 1997) e destinam-se a estimar a probabilidade do doente apresentar a doença com base no número de critérios presentes. Qualquer combinação de 4 dos 11 critérios bem documentados ao longo do percurso da doença torna o diagnóstico de LES muito provável. Em muitos doentes, o número de critérios positivos pode aumentar ao longo de tempo. Naqueles em que há suspeita de LES, mas que não preenchem os quatro critérios mínimos para o diagnóstico, são denominados de “Lupus provável” ou “Lupus latente”.

A detecção de anticorpos anti-nucleares (ANAs) é o primeiro passo no diagnóstico imunológico do LES e de outras doenças auto-imunes, estando positivos em mais de 98% dos doentes ao longo do percurso da doença. Logo, ANAs repetidamente negativos sugerem outro diagnóstico, a não ser na presença de outros auto-anticorpos estejam presentes. Os títulos elevados de anticorpos IgG para cadeia dupla de ADN (anti-dsDNA) e anticorpos para o antígeno Sm (anti-Sm) são também específicos para o LES e por isso favorecem o diagnóstico na presença de uma quadro clínico compatível (Hahn 2008).

Tabela I. Critérios de classificação do American College of Rheumatology (1982 com actualização de 1997).

1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, nas eminências malares, poupando os sulcos naso-labiais
2. Lupus 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 ou evidência de 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 de alterações metabólicas conhecidas (uremia, cetoacidose, alterações hidroelectrolíticas) b) psicose - na ausência de fármacos ou de alterações

	metabólicas conhecidas (uremia, cetoacidose, alterações hidroelectrolíticas)
9. Doença Hematológica	a) anemia hemolítica com reticulose b) leucopenia < 4000/mm ³ em duas ou mais ocasiões c) linfopenia < 1500/mm ³ em duas ou mais ocasiões d) trombocitopenia <100000/mm ³ na ausência de fármacos tóxicos
10. Alterações Imunológicas	a) anticorpo anticardiolipina ou Lupus anticoagulante positivos b) anti-DNA: anticorpo para o DNA nativo em título anormal c) anti-Sm: presença de anticorpo para o antígeno nuclear Sm d) falso teste para a sífilis (VRDL) positivo, conhecido pelo menos há 6 meses e confirmado pelo teste de imobilização do <i>Treponema pallidum</i> ou teste de absorção do anticorpo fluorescente para o <i>T. pallidum</i>
11. Anticorpos anti-nucleares (ANAs)	Título positivo do anticorpo por imunofluorescência ou teste equivalente em qualquer altura e na ausência de fármacos associados com o Síndrome de Lupus associados a fármacos

Prognóstico/Mortalidade

Têm sido identificados múltiplos factores de mau prognóstico na doença. Estes incluem a idade ao diagnóstico, sexo, estatuto sócio económico, etnia, actividade da doença, envolvimento renal, neurológico e hematológico e serosite. A idade de início é condicionante da expressão clínica, do padrão de órgãos atingidos e dos achados serológicos (Kasitanon et al 2006).

O prognóstico do LES melhorou substancialmente nas últimas décadas com sobrevidas de 50% aos 5 anos em 1955 (Merrel et al 1955), de 59% aos 10 anos em 1971 (Estes et al 1971) e na actualidade mais de 90% aos 10 anos. (Cervera et al 2003; Gripenberg et al 1991).

São vários os factores que poderão ter contribuído para a melhoria da sobrevida dos doentes com LES, incluindo melhor eficácia terapêutica e sensibilidade do sistema de classificação dos doentes que permite a inclusão de casos de doença mais leve, o diagnóstico precoce, maior disponibilidade de teste serológicos para detecção de LES, esquemas de tratamento mais

intensivos com uso de agentes citotóxicos/imunossupressores, uso de altas doses de corticosteróides, e também uma grande avanço na abordagem e tratamento da hipertensão, infecção e da doença renal terminal incluindo a diálise renal e transplantação (Doria et al 2006).

Em consequência do acréscimo da sobrevida, as causas de morte nos doentes com LES nos últimos anos são bem diferentes daquelas registadas no passado. Actualmente as principais causas de morte são as infecções, os eventos cardiovasculares associados aterosclerose acelerada e as neoplasias. A actividade da doença e o seu tratamento, especialmente com corticosteróides e imunossupressores, podem desempenhar um importante papel no desenvolvimento destes processos patológicos (Doria et al 2006).

Admissão hospitalar

Apesar alguns doentes apresentarem longos períodos de remissão, a maioria continua a apresentar um leque de morbilidades no curso do seu LES, dada a lesão orgânica estabelecida acumulada ao longo de múltiplos *flares* (Rubin et al 1985). Alguns estudos prospectivos demonstram que mais de 50% dos doentes com LES são hospitalizados pelo menos uma vez ao ano, na sua grande parte por doença activa/*flare* e/ou por infecção o que torna os doentes com LES o maior grupo de indivíduos admitidos no hospital com doença auto-imune (Pacheco et al 2001). O diagnóstico de LES constitui co-morbilidade major para o respectivo grupo de diagnóstico homogéneo (GDH) de qualquer internamento.

As admissões hospitalares são muitas vezes devidas a lesão tecidular com elevado potencial de risco de vida, que requerem uma abordagem especializada e recursos consideráveis recorrendo muitas vezes ao tratamento em Unidades de Cuidados Intensivos tendo em vista as complicações infecciosas, tromboembólicas, respiratórias, neurológicas ou renais.

As hospitalizações são longas e acompanhadas de uma elevada taxa de complicações e com frequentes readmissões. O prognóstico nestes casos se agrava nos indivíduos com múltiplos problemas à admissão, sendo a nefrite

lúpica activa e o envolvimento de múltiplos órgãos, umas das principais causas de readmissão hospitalar (Eduards et al 2003).

Por outro lado, quando numa fase precoce da doença apresentam elevadas taxas de admissões hospitalares devido a infecções coexistentes, estes doentes têm uma maior taxa de mortalidade intrahospitalar. As novas modalidades terapêuticas imunossupressoras e a actividade da doença têm sido apontadas como causa da predisposição dos doentes lúpicos para a infecção (Glandman et al 2002)

Nos casos de doença muito activa, é primordial uma monitorização mais rigorosa, é primordial sendo estes doentes alvos de uma abordagem terapêutica mais agressiva.

Deste modo, torna se de real importância a compreensão e conhecimento do padrão destes internamentos que poderá possibilitar uma abordagem eficaz em formato de *checklist* na admissão, permitindo também a identificação/triagem de indivíduos com potencial mau prognóstico (Petri et al 1992).

Para este fim, procedeu-se à revisão sistemática dos processos de internamento de todos os doentes com o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistémico durante um período de 3 anos no Centro Hospital do Porto, dando especial ênfase ao subgrupo dos *flares* lúpicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Após a aprovação do Comité de Ética do Centro Hospitalar do Porto, procedeu-se a um estudo retrospectivo com levantamento de todos os doentes com código de LES (ICD9-CM 710.0 e 695.4) com internamento(s) entre Janeiro de 2007 e Fevereiro de 2009 desta unidade hospitalar. Estes doentes pertencem a uma coorte da Unidade de Imunologia Clínica do Centro Hospitalar do Porto que engloba cerca de 500 doentes.

A recolha de dados baseou-se na consulta de processos clínicos electrónicos. Da pesquisa resultou um total de 155 episódios de internamento que compreende uma amostra de 86 doentes.

A informação recolhida de todos os doentes incluiu: idade, sexo, idade ao diagnóstico, número de critérios ACR, manifestações órgão-alvo, características imunológicas, terapêuticas instituídas, co-morbididades associadas e causas de morte.

Relativamente aos episódios de internamento foram recolhidos dados como: motivo de internamento, número de internamentos no intervalo tempo do estudo e o respectivo número de dias de cada internamento.

Foram utilizados os métodos estatísticos standard para a análise descritiva da amostra usando o programa SPSS 17.0 (SPSS Inc.).

RESULTADOS

Caracterização da população

Durante o período de estudo registaram-se 155 episódios de hospitalização com um número total de 86 doentes, sendo que destes, em 10 doentes a informação clínica era incompleta. A grande maioria (91%) dos doentes internados era do sexo feminino com um rácio F:M de 10:1. A média de idade foi de 43 anos $\pm$ 17,1 anos. A média idade ao diagnóstico destes doentes foi de 30 anos $\pm$ 14,6 anos. A média de critérios ACR presentes foi de 5 ± 1 , sendo que 11% da amostra não completa os 4 critérios ACR para o diagnóstico de LES. As frequências das principais manifestações clínicas estão sumarizadas na tabela II.

Tabela II. Manifestações clínicas e achados laboratoriais relacionadas com a LES nos 86 doentes.

Manifestação	Nº (%)
Artrite	51 (67,1%)
Doença Renal	49 (64,5%)
- Proteinúria	47 (54,7%)
- Sedimento activo	15 (17,4%)
Doença Hematológica	47 (61,8%)
- Anemia hemolítica	14 (16,3%)
- Leucopenia	22 (25,6%)
- Linfopenia	21 (24,4%)
- Trombocitopenia	20 (23,3%)
Rash malar	37 (48,7%)
Fotossensibilidade	30 (39,4%)
Serosite	21 (27,6%)
- Pleurite	14 (16,3%)
- Pericardite	17 (19,8%)
- Ascite	3 (3,5%)
Lúpus discóide	10 (13,2%)
Úlceras orais	10 (13,2%)
Doença Neurológica	9 (11,8%)

A artrite (67,1%) foi o critério ACR observado com maior frequência e a doença neurológica (11,8%) foi a menos observada. A frequência das restantes manifestações clínicas incluídas nos critérios ACR para a LES foi rash malar em 37 (48,7%) doentes, lúpus discóide em 10 (13,2%) doentes, fotossensibilidade em 30 (39,4%) doentes, úlceras orais em 10 (13,2%) doentes, serosite em 21 (27,6%) doentes, doença renal em 49 (64,5%) doentes, doença hematológica em 47 (61,8%) dos doentes. Foram detectadas manifestações não incluídas nos critérios de LES em alguns dos doentes: fenómeno de Raynaud em 9 (11,8%) doentes, alopecia em 2 (2,6%) doentes e vasculite cutânea em 3 (3,9%) doentes.

A nefrite lúpica foi documentada em 42 (55,3%) doentes, dentro destes 11 doentes (26,2%) são transplantados. Das 33 biopsias efectuadas, 22 (66%) doentes apresentavam nefrite classe IV. A IRC foi registada em 16 (21,1%) doentes, estando 9 doentes (56%) destes em diálise.

As principais alterações imunológicas estão sumarizadas na tabela III. O resultado ANA positivo foi detectado em 74 (97,4%) doentes. Os níveis elevados de anti-dsDNA foram detectados em 59 doentes (77,6%), anticorpos anti-Sm em 14 (18,4%), anticorpos anticardiolipina em 27 (35,5%) doentes, anticoagulante lúpico em 6 (7,9%) doentes e testes VDRL falsamente positivo em 5 (6,6%) doentes.

Tabela III. Alterações imunológicas nos 86 doentes estudados.

Alteração imunológica	Nº (%)
ANAs	74 (97,4%)
Anti ds-DNA	59 (77,6%)
Anticorpo anticardiolipina	27 (35,5%)
Anti-Sm	14 (18,4%)
Anticoagulante lúpico	6 (7,9%)
VDRL (falso positivo)	5 (6,6%)

Terapêutica

Na tabela IV, estão apresentadas as terapêuticas prescritas aos doentes em estudo. Os corticosteróides foram usados por 68 (89,4%) doentes, antimaláricos em 37 (48,7%) doentes, azatriopina em 14 (18,4%) doentes e ciclofosfamida em 22 (28,9%).

Tabela IV. Terapêuticas em curso nos 86 doentes

Terapêutica	Nº (%)
Prednisolona	68 (89,4%)
Hidroxicloroquina	37 (48,7%)
Ciclofosfamida	22 (28,9%)
Azatriopina	14 (18,4%)
Micofenolato mofetil	7 (9,2%)
Ciclosporina	6 (7,9%)
Metotrexato	5 (6,6%)
Rituximab	3 (3,9%)
Talidomida	2 (2,6%)

Co-morbilidades

O diagnóstico associado de síndrome anti-fosfolípido (SAF) esteve presente em 21 (24,4%) dos doentes e, destes, 20 (95%) encontravam-se hipocoagulados. Registaram-se episódios de TEP/TVP em 11 (52,3%) destes doentes, abortamentos em 6 (28,5%) doentes, AVC em 6 (28,5%) doentes, enfarte agudo do miocárdio em 1 (4,7%), necrose digital em 1 (4,7%) doentes e mielite isquémica em 1 (4,7%) doente.

Factores de risco cardiovascular

Foram observados outros problemas médicos associados em alguns dos doentes: hipertensão arterial foi detectada em 43 (50%) dos doentes, diabetes

mellitus tipo II em 9 (10,5%) dos doentes, dislipidemia em 6 (7%) doentes e excesso de peso em 18 (23,7%) doentes

Infecções identificadas na população em estudo

A tabela V apresenta os casos de infecções ditas oportunistas registadas na população em estudo. Destas predominaram as infecções víricas em 10 (13,2%) e a tuberculose pulmonar em 4 (5,3%) doentes.

Tabela V. Infecções oportunistas nos doentes com LES

Infecções oportunistas	Nº (%)
Infecções víricas	
- Citomegalovírus	5 (6,6%)
- Herpes zooster	4 (5,3%)
- Parainfluenza	1 (1,3%)
Infecções Fúngicas	
- Aspergilose pulmonar	2 (2,6%)
Tuberculose pulmonar	4 (5,3%)
Toxoplasmose	1(1,3%)

Motivo de internamento

O internamento por doença renal foi identificado em 53 (34,2%) dos internamentos, seguido da infecção em 52 (33,5%) dos internamentos, distúrbios da hemostase em 12 (7,7%) dos internamentos. Dentro das admissões por doença renal 17 (32%) foram por nefrite lúpica activa e destas 6 (35,2%) eram nefróticas. As infecções presentes na admissão incluíram infecções pulmonares em 22 (42,3%) das admissões, infecções abdominais em 6 (11%), sépsis em 8 (15,3%) e indeterminadas em 9 (17,3%) das admissões. A média de dias de internamento foi de 9 ± 9 dias variando entre 1 e 59 dias de internamento. Tendo em conta os motivos de internamento, não foram detectadas diferenças significativas para a média de internamento.

Outcomes

A readmissão ocorreu em 35,5% dos doentes com 23,4% readmitidos mais que uma vez e 9,4% dos doentes com mais de duas readmissões. Dentro do período de estudo 12 (14%) doentes morreram com média de idades de 57 ± 17 anos. As causas de mortalidade estão sumariadas na Tabela VI.

Tabela VI. Causas directas de morte nos doentes com LES.

	Nº (%)
Infecções (Choque séptico)	6 (50,0%)
Neoplasias	2 (16,7%)
Doença cardiovascular	2 (16,7%)
Falência respiratória	1 (8,3%)
Síndrome de Felty (*)	1 (8,3%)

*doente sem seguimento no HGSA.

Das situações em que se verificou o óbito, 7 doentes (58,3%) tinham nefrite lúpica, e destes 1 em hemodiálise e tinham sido 3 transplantados. Um dos choques sépticos foi em contexto de endocardite na doente que fazia hemodiálise. Em relação às neoplasias identificadas, uma correspondia a uma neoplasia do pulmão complicada de síndrome de Trousseau com tromboembolismo pulmonar e a outra a uma neoplasia do cólon metastizada. Quanto à doença vascular, uma manifestou-se sob a forma de aneurisma da aorta torácica complicado de síndrome coronário agudo e a outra de insuficiência cardíaca congestiva, numa doente idosa com pioderma gangrenoso associado.

Foi efectuada análise inferencial da amostra para identificação de preditores de prognóstico contudo, os resultados obtidos não apresentaram qualquer significância estatística.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foram descritas as frequências e características das principais manifestações clínicas da LES assim como, de outras patologias associados num coorte de doentes com amissão hospital por um período de 3 anos.

A utilização de um coorte histórico apresenta alguns riscos de viés potenciais que devem ser tidos em consideração. O facto de os doentes serem acompanhados em diversas consultas combinado com a ausência de um registo clínico sistematizado constitui uma limitação para o estudo, dada a paucidade de informação clínica registada no processo de alguns doentes. Por outro lado, a pequena dimensão da amostra impossibilita a obtenção de significância estatística no estudo inferencial da coorte.

Caracterização demográfica da população

Na amostra estudada, a relação entre os sexos é similar à descrita, quer nos dados globais da coorte da qual é derivada (Vasconcelos 2007), assim como a descrita em outras series europeias, com um predomínio feminino (91%) e um ratio F:M de 10:1 (Cervera et al 2010).

A distribuição etária ao diagnóstico também foi idêntica. Não foi possível detectar nesta amostra a existência de discrepâncias de idade de diagnóstico entre o sexo feminino e masculino (Jiménez et al 2003). Contudo, alguns estudos sugerem que o LES surge no sexo masculino numa idade mais tardia em relação ao sexo feminino, com uma diferença de aproximadamente 10 anos (Cooper et al 2002).

O número médio de critérios ACR foi de 5, sendo que 11% dos doentes não completavam os 4 critérios mínimos, de forma semelhante ao já descrito para a globalidade do centro (Vasconcelos 2007). Neste caso, o registo clínico incompleto poderá ser responsável pelos critérios incompletos de classificação.

Manifestações clínicas e achados laboratoriais

Na generalidade, a frequência das manifestações clínicas incluídas nos critérios ACR foram comparáveis aos estudos previamente descritos (Cervera et al 2003, Font et al 2004, Gomez et al 2006). O envolvimento articular foi o mais comum (67,1%), seguido do renal (64,5%), cutâneo (64%) e hematológico (61,8%).

Comparando com a coorte global do centro hospitalar (Vasconcelos 2007), na presente amostra observa-se um menor envolvimento articular e um envolvimento renal comparável, que se justifica dado o objecto do estudo serem os internamentos, nos quais o atingimento articular predominante não é habitual. Pelo mesmo facto, este estudo apresenta um maior envolvimento renal que as séries atrás descritas, assim como, uma maior proporção de doentes com o diagnóstico de nefrite lúpica. Esta foi documentada em 55,3% doentes e destes, mais de metade (66%) apresentavam nefrite classe IV. A evolução para insuficiência renal crónica ocorreu 21,1% do total e em 38% dos doentes com nefrite. Mais de 50% dos doentes com IRC necessitaram de tratamento dialítico. Esta sobrevalorização é devido a tratar-se de uma amostra seleccionada com evolução mais grave da doença.

As frequências das características imunológicas também foram comparáveis às descritas noutros estudos (Cervera et al 2003, Font et al 2004, Gómez et al 2006). Os anticorpos anti-nucleares foram detectados na quase totalidade dos doentes (97,4%). Títulos elevados de anticorpos anti-dsDNA foram encontrados em 77,6% dos casos, traduzindo o elevado peso da nefropatia lúpica no internamento estes doentes, uma vez que a positividade para este anticorpo é muito menor na coorte global no centro hospitalar descrita por Vasconcelos 2007, ultrapassando pouco mais que metade dos doentes.

A amostra não permitiu estabelecer qualquer relação entre os achados clínicos e imunológicos. Contudo, algumas relações foram descritas em outras séries. Num estudo retrospectivo, nas Astúrias, descreveu-se uma associação positiva entre o envolvimento renal e a serosite, marcando uma progressão da doença

mais severa. A fotossensibilidade esteve directamente relacionada com outras manifestações cutâneas e inversamente associada a manifestações articulares.

Na serie portuguesa, a presença de anticorpos anti-dsDNA correlacionou-se, significativamente com a leucopenia, linfopenia, anemia hemolítica, nefrite, manifestações muco cutâneas, serosite, número de órgãos envolvidos e número de critérios ACR. O anti-Sm foi associado com número de critérios ACR, manifestações muco-cutâneas, pulmonares e o sexo masculino (Vasconcelos 2007).

Co-morbilidades

Cerca de 27,3% dos doentes da presente amostra apresentavam diagnóstico de SAF, também conhecido pelo Síndrome de Hughes. Este valor mostra-se um pouco superior a outros descritos em outras séries. Num estudo de uma coorte da Universidade de John Hopkins (Danowsky et al 2006), 17% dos doentes apresentava diagnóstico de SAF e de modo similiar, na serie portuguesa do Centro Hospitalar do Porto este diagnóstico surgiu em 16,4% dos doentes (Vasconcelos 2007).

Nesta amostra esperava-se uma percentagem maior de doentes com SAF comparativamente à coorte total de doentes. Este diagnóstico traduz maior morbilidade aos doentes com LES dadas as complicações inerentes ao síndrome implicando uma maior taxa de internamentos.

Embora não sendo possível encontrar relações significativas no estudo, no coorte do “Euro-Lupus”, a presença de anticorpos antifosfolipídicos positivos estava fortemente associada a eventos trombóticos, abortamentos espontâneos, trombocitopenia e anemia hemolítica, com grande impacto na sobrevida destes doentes (Cervera et al 2010).

Infecções oportunistas

Cerca de 22% dos doentes do coorte obtiveram o diagnóstico de infecção oportunista, com predomínio da etiologia vírica. Estes doentes estão

especialmente susceptíveis tanto às infecções mais comuns como às infecções oportunistas, em consequência dos desarranjos imunológicos da própria doença lúpica e da terapêutica crónica com corticosteróides e imunossupressores.

A natureza das infecções registadas nos doentes com diagnóstico de LES tem variado, com alguns estudos apontar os organismos comuns como responsáveis e outros referindo os agentes incomuns ou oportunistas (Petri 1998). Na coorte descrita por Gladman (2002) o tipo de infecções registadas foi bastante variado, identificando-se igualmente agentes comuns e agentes oportunistas. No entanto, os agentes bacterianos Gram negativos e os agentes víricos predominaram.

São vários os estudos que nas últimas décadas procuraram esclarecer o papel dos vírus na patogénese do LES. Entre os principais candidatos, foram incluídos os vírus da herpesviridae (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 e KSHV), com alguns estudos a demonstrarem uma maior seropositividade para infecção por Epstein Barr (Ramos-Casals 2008).

Pensa-se que o citomegalovirus e parvovirus B19, assim como virus Epstein-Barr, podem estar envolvidos na indução de sintomas clínicos que mimetizam o flare lúpico. A grande semelhança entre os sintomas provocados pela infecção vírica (febre, mal-estar, artralgia, rash cutâneo, linfadenopatia e citopenias) e os sintomas observados na doença lúpica activa, facilmente poderão criar confusão entre as duas entidades clínicas. Por este motivo, muitos destes doentes são incorrectamente tratados com altas doses de corticosteróides e até agentes imunossupressores. É, deste modo, importante a pesquisa de etiologia vírica nos doentes com flare lúpico que não responde a terapia específica para doença lúpica (Ramos-Casals et al 2008).

Na coorte portuguesa descrita por Vasconcelos (2007), ocorreram 14 infecções oportunistas, de salientam sete tuberculoses extra-pulmonares, 2 meningites criptocócicas, uma aspergiloses pulmonar, duas infecções a CMV e uma pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

Numa coorte da Universidade de Toronto, foi possível identificar alguns factores predisponentes a estas infecções, nomeadamente, a actividade da doença, doença renal activa e também a terapêutica concomitante de corticóides e imunossuppressores (Gladman et al 2002).

Motivo de internamento

Os motivos mais comuns de hospitalização na amostra foram a doença renal e as infecções com 34,2% e 33,5%, respectivamente. Noutros estudos o *flare* lúpico e a infecção são apresentados como os motivos de admissão mais comuns, sendo estes dados comparáveis com os do presente coorte (Edwards et al 2003, Petri et al 1992).

O elevado número de admissões por infecção neste coorte poderá reflectir uma severidade acrescida da actividade da doença. Para além disso em outros estudos foi sugerida uma associação entre a doença activa e as infecções. Sendo que estas, muitas vezes, coincidem com a manifestação inicial ou uma exacerbação da doença (Ramos-Casals et al 2008).

A elevada taxa de admissão por doença renal poderá traduzir, a maior incidência de doentes com afecção renal estando também incluídos num contexto de *flare* lúpico.

A média de dias de internamento foi 9 ± 9 dias variando entre 1 dia de internamento de 59 dias de internamento. Comparativamente ao coorte estudado por Edwards et al (2003), esta média é muito superior, mas é contudo comparável à do coorte do Hospital John Hopkins (Petri et al 1992).

Readmissão hospitalar

A readmissão hospitalar ocorreu em 35,5% dos doentes com 23,4% destes, readmitidos mais que uma vez. Não foi encontrada qualquer associação significativa com a readmissão hospitalar. Contudo, está descrita uma forte

associação entre a readmissão hospitalar e a nefrite lúpica activa. Esta, por sua vez, está descrita como um factor importante de mau prognóstico e um forte marcador da severidade da doença (Cervera et al 2003). As taxas elevadas de readmissão, nestes doentes reflectem a severidade da doença e as suas complicações terapêuticas.

Do mesmo modo, foi descrita uma associação entre o número de critérios ACR a readmissão, que sugerem uma doença mais agressiva com envolvimento múltiplos órgãos.

Prognóstico e mortalidade

O óbito foi documentado em 12 doentes do actual coorte, na totalidade do sexo feminino. Dentro das causas de óbitos, as infecções e a doença activa mostram-se importantes determinantes da mortalidade nos doentes com LES.

A sobrevida dos doentes lúpicos tem vindo a melhorar ao longo dos anos. Vários são os factores que poderão ter contribuído para a melhoria da sobrevida dos doentes com LES, incluindo melhor eficácia terapêutica e sensibilidade do sistema de classificação dos doentes que permite a inclusão de casos de doença mais leve, o diagnóstico precoce, maior disponibilidade de teste serológicos para detecção de LES, esquemas de tratamento mais intensivos com uso de agentes citotóxicos/imunossuppressores, uso individualizado dos corticosteróides, bem como pelos avanços no tratamento da hipertensão, infecção e da doença renal terminal incluindo a diálise renal e transplantação (Doria et al.2006).

Esta melhoria na sobrevida tem, também vindo a ser associada a uma alteração dos padrões de mortalidade dos doentes lúpicos. No coorte Euro-Lupus descreveu-se um peso semelhante da doença activa, das infecções e dos eventos tromboembólicos como causas de mortalidade (Cervera et al 2003).

As mortes mais precoces tendem a ser consequência de doença muito activa ao passo que as mortes mais tardias são associadas a eventos vasculares. Por

outro lado, as complicações não associadas à actividade da doença são, agora importantes causas de óbito nos doentes lúpicos. Dentro dos factores que influenciaram esta mudança no padrão de mortalidade estão o refinamento das terapêuticas instituídas, aumento dos factores de risco para doença vascular e o síndrome antifosfolípido (Gómez et al 2006). Os anticorpos anticardiolipina são factores associados a um mau prognóstico, afectando a mortalidade devido ao possível aumento da probabilidade de eventos trombóticos nos doentes com LES (Cervera et al 2003, Doria et al 2006, Gómez et al 2006).

Os possíveis factores preditores de mortalidade têm sido alvo de estudo ao longo dos anos. A idade do doente, sexo masculino e a etnia têm sido descritos como preditores de mau prognóstico na LES (Kasitanon N et al 2006).

O envolvimento renal é a manifestação mais severa da doença, e é descrito em várias series como dos factores prognósticos mais importante na sobrevida dos doentes.

O reconhecimento dos factores capazes de afectar a mortalidade e a morbilidade é de extrema importância para a abordagem estruturada dos doentes com LES.

CONCLUSÕES/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

As hospitalizações acompanham-se, muitas vezes, de um potencial de risco de vida elevado para doentes com LES, implicando uma abordagem multidisciplinar tendo em vista as complicações infecciosas, tromboembólicas, respiratórias, neurológicas ou renais.

Alguns destes doentes apresentam elevadas taxas de internamentos sendo estes, na sua maioria, secundários a doença activa/*flare* e/ou por infecção. Tornando este diagnóstico uma co-morbilidade major para o respectivo grupo de diagnóstico homogéneo (GDH) de qualquer internamento.

Tendo em conta, o padrão destes internamentos e os factores que influenciam a evolução intra-hospitalar destes doentes, é importante uma identificação/triagem dos indivíduos que se apresentam com potencial mau prognóstico.

A identificação do *flare* lúpico e das possíveis causas desencadeantes, nomeadamente infecciosas, são de real importância, podendo ter implicações na abordagem terapêuticas destes doentes.

Nos doentes com quadro sugestivo de infecção, o diagnóstico diferencial não se deve limitar á pesquisa de etiologias bacterianas comuns mas também etiologias oportunistas.

Por outro lado, a grande semelhança entre os sintomas provocados pela infecção vírica e os sintomas observados na doença lúpica activa, facilmente poderão dificultar o processo de diagnóstico etiológico. Assim, é importante o despiste de uma etiologia infecciosa, nomeadamente vírica, nos doentes com *flare* lúpico que não responde a terapia dirigida para o lúpus. Como auxiliar e protocolo-base propõem-se a utilização de uma *checklist* na admissão.

Proposta de abordagem na admissão

Nota de Entrada

História da doença actual

Idade ao diagnóstico e evolução

Critérios de classificação do LES

Principais comorbilidades

Medicação actual

Critérios de admissão/gravidade

Dados analíticos

Hemograma com plaquetas

PCR, VS

Gasimetria de sangue arterial

Ionograma

Creatinina e Ureia

Bilirrubina total, TGP, TGP, GGT e FA

Sumário de urina, sedimento urinário, proteinúria de 24h

Imunologia

Anti ds-DNA

C3 e C4

Serologias

CMV IgM e IgG + antigenémia

Parvovírus B19 IgM e IgG

EBV - VCA IgM, IgG e EBNA

DNA Herpes simplex 1 e 2

DNA Varicella-zoster

Outros exames complementares de diagnóstico

Rx de tórax

REFERÊNCIAS

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in Systemic Lupus Erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients. *Medicine*. 82:299-308, 2003

Cervera R, Espinosa G, D'Cruz D. Systemic lúpus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. EULAR 2010

Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Cohen PL, Roubey RAS, 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;11:161–167.

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 lupus erythematosus. *J rheumatol* 2006; 33: 1775-9.

Doria A, Iaccarino L, Ghirardello , Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Piccoli A, Todesco S: Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Medicine* 119:700-706, 2006

Eduards CJ, Lian TY, Badsha H: The CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus* 12: 672-676 , 2003

Estes D, Christian CL : The natural history of Systemic Lupus Erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 5:85-95, 1971

Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 11: 234-239, 2002

Gripenberg M, Helve T: Outcome of Systemic Lupus Erythematosus. A study of 66 patients over 7 years with reference to the predictive value of anti –DNA determinations. *Scand J Rheumatol* 20:104-109, 1991

Gómez J, Suárez A, López P, Mozo L, Díaz JB, Gutiérrez C. Systemic Lupus Erythematosus in Asturias, Spain . Clinical and Serological Features. *Medicine* 85: 157-167, 2006

Hahn BH: Systemic Lupus Erythematosus. In: Fauci AS et al, Harrison's Principles of Internal Medicine 17ª edição 2008 The McGraw-Hill Companies Inc.

Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997

Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M: The epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 25:3-10, 2003

Kasiton N, Magder LS, Petri M: Predictors of Survival in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 85:147-156, 2006

Merrel M, Shulman LE: Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1:12-32, 1995

Pacheco D, Alvarez ME, Vizcarra G, Fuentealba C, Marinovic MA, Ballesteros F: Characteristics of hospitalization of patients with rheumatic diseases admitted to a tertiary care hospital. *Rev Med Chil* 129:653-659, 2001

Petri M, Genovese M: Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 19:1559-1565, 1992

Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 24:318-336, 1998

Ramos-Casals M, Cuadrado J, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolacinni L, Babibi A, Moreno A, D'Cruz D, Khamashta M. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine* 86;6 : 311-318 2008

Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis. *Lupus* 17:163-165, 2008

Rubin LA, Urovitz MB, Gladman DD: Mortality in Systemic Lupus Erythematosus : The bimodal pattern revisited. *Q J Med* 55:87-98, 1985

Tassiulas I, Boumpas DT: Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, et al., Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia, 8ª edição., 2008 W. B. Saunders Company

Vasconcelos C. Epidemiologia Clínica do Lúpus Eritematoso Sistémico no norte de Portugal. Tese de Doutoramento. 2007

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Pedro Vita, pela paciência, disponibilidade, rigor e conhecimentos ímpares que contribuíram para elaboração desta Tese de Mestrado.

À D. Júlia Sousa, por toda a atenção dispensada nos momentos de cansaço e devaneio ao longo deste nem sempre fácil percurso.

Aos meus familiares, pelo amor e força que sempre me deram, pelo potencial que viram em mim e que ajudam a concretizar.

A todos os meus amigos e amigas, sempre presentes com o seu conselho, incentivo, carinho e dedicação.

Aos doentes, pois são o objecto e a finalidade deste trabalho.

A todas as pessoas que, directa ou indirectamente, contribuíram para a execução desta Tese de Mestrado.