

PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

CLINICAL AND LABORATORIAL PROFILE OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Kelly Simone Castro dos Santos*, Máira Fernandes de Almeida*,
Thamara Karoline Perrone Maciel**, Domingos Sávio Nunes de Lima***

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune e com apresentação clínica polimórfica. Seu estudo é de interesse multidisciplinar, no entanto não existem dados sobre o seu comportamento no Amazonas. **OBJETIVO:** Investigar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com LES acompanhados regularmente no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (Ufam). **METODOLOGIA:** Estudo descritivo, de caráter retrospectivo, baseado na análise de prontuários, avaliando população com o diagnóstico de LES que tenham quatro ou mais critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). As informações foram registradas em um banco de dados, sendo utilizado o programa Epi-Info para descrição estatística simples. **RESULTADOS:** Foram revisados 130 prontuários, predominando pacientes do sexo feminino (93,1%), com média de idade 36 ± 12 anos, sendo 79,2% da raça não branca. A média de idade do início da doença foi de 28 ± 10 anos. Os critérios de classificação mais frequentemente observados foram FAN (91,5%) e artrite (90%). Foram encontrados 120 (93%) pacientes com pelo menos um fator de risco para doença arterial coronariana (DAC), sendo o sedentarismo (59,7%) e a dislipidemia (53,8%) os mais comumente verificados. Quanto ao tratamento, todos os pacientes haviam usado corticosteroides em algum momento. **CONCLUSÃO:** Esta pesquisa propicia uma visão parcial das características do LES na amostra estudada, onde se pode observar semelhança com outras séries da literatura. Estes dados podem ser usados para melhor planejamento das ações em saúde voltadas ao Lúpus.

DESCRITORES: Lúpus; colagenose; doença autoimune.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease of autoimmune nature and with heterogeneous clinical presentation. This study is of interest multidisciplinary, however, no data on their behavior in the Amazon. **OBJECTIVE:** To investigate the demographic, clinical and laboratory evidence of SLE patients followed regularly in the service of rheumatology outpatients Araújo Lima School of Medicine, Federal University of Amazonas (Ufam). **METHODOLOGY:** A descriptive, retrospective study, based on analysis of medical records, assessing the population with the diagnosis of SLE who have four

* Médica Residente de Clínica Médica do HUGV-Ufam

** Médica

*** Médico Reumatologista/Doutor em Medicina/Professor da Ufam

or more criteria of the American College of Rheumatology (ACR). The information was recorded in a database, and using Epi-Info for simple statistical description. **RESULTS:** We reviewed 130 medical records, predominantly female patients (93.1%), mean age 36 ± 12 years, 79.2% were non-white. The average age of onset was 28 ± 10 years. Criteria for the classification most commonly observed were FAN (91.5%) and arthritis (90%). Found 120 (93%) patients with at least one risk factor for coronary artery disease (CAD) and sedentary lifestyle (59.7%) and dyslipidemia (53.8%) the most commonly observed. Regarding treatment, all patients had used steroids at some moment. **CONCLUSION:** This study provides a partial view of the characteristics of SLE in the study sample, where one can see similarity with other published series. These data can be used for better planning of health actions Lupus.

Word-key: Lupus; collagenous; autoimmune illness.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica multissistêmica, de natureza autoimune. Sua etiologia permanece obscura e sua fisiopatologia possivelmente representa o resultado da interação de múltiplos fatores, destacando-se a ação dos fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos.^{1, 2, 3}

Embora afete ambos os sexos, atinge predominantemente jovens do sexo feminino, numa proporção de 9 a 10 mulheres para 1 homem, em idade reprodutiva, com pico de incidência entre 15 e 40 anos de idade.⁴ Na população geral, o LES afeta aproximadamente 1 caso em 2.000 a 10.000 habitantes. Sua distribuição é universal, porém a doença tende a ser mais comum e mais severa em pessoas de raças não caucasóides.^{1, 2}

Seu estudo é de interesse multidisciplinar; entretanto, no Brasil, são poucos os trabalhos que descrevem como se dá o comportamento clínico do LES com estatísticas regionais. Além disso, há necessidade de maiores estudos sobre as manifestações clínicas e laboratoriais em regiões equatoriais, onde a alta incidência de raios ultravioleta favorece “surto epidêmicos” da doença.^{5, 6}

O presente trabalho aborda aspectos epidemiológicos de pacientes lúpicos, acompanhados regularmente num serviço de reumatologia,

correlacionado suas manifestações clínicas iniciais, evolutivas, alterações laboratoriais, comorbidades e terapêutica, refletindo o espectro de apresentações clínicas dessa patologia no Estado do Amazonas.

MÉTODO

A coleta de dados foi realizada no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL), Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), da Universidade Federal do Amazonas (Ufam), após análise e aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa da Ufam.

Trata-se de um estudo descritivo, de caráter retrospectivo, onde foram selecionados 130 prontuários de pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico definido de acordo com o proposto pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR).⁷ Avaliou-se população de ambos os sexos, de todas as faixas etárias, com o diagnóstico de LES em acompanhamento regular no Serviço de Reumatologia do AAL, a fim de identificar seu perfil demográfico, clínico e laboratorial. Dentre os dados analisados têm-se: local de nascimento, procedência, raça, sexo, idade de início da doença, tempo de evolução, critérios diagnósticos do lúpus, presença de fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), comorbidades, alterações laboratoriais, além de tratamento medicamentoso.

As informações foram registradas em um banco de dados, sendo utilizado o programa Epi-Info para descrição estatística simples. Análises estatísticas foram conduzidas utilizando-se testes do qui-quadrado e t de Student para testar diferenças entre variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Métodos e padrões de análise para estudos descritivos foram realizados. A análise dos dados foi iniciada com descrição estatística simples, IC 95% e testes de significância foram empregados para validar essas proporções encontradas. Foram calculadas médias IC 95% e testes de significância para variáveis numéricas.

RESULTADOS

Foram revisados 130 prontuários onde predominam pacientes do sexo feminino (93,1%), com média de idade de 36 ± 12 anos [variando de 13 a 74], sendo 79,2% da raça não branca.

Sobre o aspecto socioeconômico, observa-se que a renda mensal por família varia de 0 a 20 salários, com média de 2 salários/mês. O número de coabitantes é de 4 pessoas [variando de 1 a 10 pessoas] por domicílio. Seis famílias (5,8%) não possuem emprego, vivendo da ajuda de familiares ou amigos. Aproximadamente 27% vivem com menos de um salário mínimo por mês, 30% com menos de dois salários e apenas 3% possuía renda superior a três salários mínimos. Quanto à procedência, 96% dos pacientes acompanhados residem no Amazonas, sendo 83,8% da capital Manaus e 12,3% do interior do Estado. Residem em outros Estados 3,8% da amostra, destacando-se entre eles o Estado do Pará. Nasceram no Amazonas 77,7% dessa população (sendo 38,4% na capital), e 22,3% nasceram em outros Estados.

A média de idade ao início da doença foi de 28 ± 10 anos [variando de 2 a 51]. A mediana do tempo de diagnóstico foi de 65 meses, variando de 4 a 483 meses. A idade atual, idade de início da doença, tempo de diagnóstico e tempo de acompanhamento dos pacientes são mostrados na Tabela 1.

	Média±DP	Mediana [limites]
Idade atual (anos)	36 ± 12	36 [13-74]
Idade de início da doença (anos)	28 ± 10	28 [02-51]
Tempo de diagnóstico (meses)	80 ± 70	65 [4-483]
Tempo de acompanhamento (meses)	66 ± 46	59 [1-276]

Tabela 1 - Idade atual, idade de início da doença, tempo de diagnóstico e tempo de acompanhamento dos 130 pacientes com LES.

Os pacientes apresentaram uma média de 5 dos 11 critérios de classificação [variando de 4 a 10]; os mais frequentemente encontrados foram FAN (91,5%) e artrite (90%), ilustrado na Tabela 2.

O FAN foi positivo em 119 dos pacientes em acompanhamento, sendo o padrão homogêneo o mais frequentemente observado (35,5%), seguido pelo padrão pontilhado.

Critério do ACR para LES	Frequência	Porcentagem
FAN	119	91,5
Artrite	117	90
Fotossensibilidade	101	77,7
Rash malar	94	72,3
Lesão discóide	15	11,5
Úlcera oral	37	28,5
Alteração hematológica	68	52,3
Sorológico	68	52,3
Comprometimento renal	54	41,5
Serosite	43	33,1
Envolvimento neurológico	15	11,5

Tabela 2- Frequência e porcentagem dos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) nos 130 pacientes do estudo.

O comprometimento osteoarticular (artrite) e cutaneomucoso (fotossensibilidade, rash malar, lesão discóide e úlcera oral) foram as manifestações clínicas mais frequentes. As alterações dermatológicas são frequentemente observadas durante a evolução da doença. Lesões típicas como exantema em vespertílio aparecem em 72,3% e lesões do tipo discóide ocorrem em 11,5%. Fotossensibilidade é verificada em 77,7% dos pacientes.

O comprometimento hematológico foi observado em 52,3% pacientes, em algum momento da evolução clínica. Destes, 60% apresentaram linfopenia, 31,5% leucopenia, 20,8% apresentaram anemia hemolítica autoimune e 8,5% plaquetopenia. As alterações hematológicas foram frequentes no início da doença, exceto linfopenia que apresentou aumento de incidência ao longo da evolução clínica.

Alterações do sedimento urinário foram observadas em 41,5% dos pacientes. Dos pacientes com alterações renais, 19,4% apresentaram proteinúria maior que 500 mg/dia em algum momento ao longo da doença, sendo 68% observada no início. Neste estudo, 20,2% pacientes realizaram biópsia renal e destes 44% tiveram classificação histológica renal IV.

O comprometimento do Sistema Nervoso Central ocorreu em 11,5% dos pacientes, incluindo

convulsão, psicose e quadros cerebrais localizados. No Sistema Nervoso Periférico encontramos relato de neuropatia periférica em 5,38% dos pacientes.

Neste estudo, observou-se fenômeno de Raynaud em 12,3%, vasculite em 14,7% e livedo em 6,2% pacientes.

A presença de comorbidade foi identificada em 88,5% dos pacientes, sendo: dislipidemia 53,8%, hipertensão 40,8%, fibromialgia 12,3%, púrpura trombocitopênica idopática (PTI) 7% e herpes zoster e trombose venosa profunda (TVP) 4,7%; osteoporose foi encontrada em 9,2%, sendo a coluna o local mais acometido (75%) e osteopenia em 28,46% dos pacientes, estando o fêmur e a coluna frequentemente acometidos (43,2%).

O índice de massa corpórea (IMC) foi utilizado para classificação de pacientes nos biótipos normal, magro, com sobrepeso, obeso e obeso mórbido, segundo a classificação da OMS, sendo mostrado na Tabela 3.8 Considerou-se o IMC ideal de 18,4 a 24,9 kg/m². As pessoas com IMC de 25 a 29,9 kg/m² estão acima do peso (sobrepeso) e com IMC acima de 30 kg/m² são obesas. Valores acima de 40 kg/m² são considerados como obesidade mórbida. A obesidade foi encontrada em 18,9% pacientes do estudo

BIÓTIPO	N.o de pacientes	Porcentagem
Magro	7	5,5
Normal	52	40,9
Sobrepeso	44	34,6
Obeso	22	17,3
Obeso mórbido	2	1,6

Tabela 3- Frequência e porcentagem do biótipo conforme o IMC encontrado nos pacientes em estudo.

Na amostra estudada foram encontrados 93% dos pacientes com fatores de risco para DAC, sendo que os mais frequentemente encontrados foram sedentarismo, dislipidemia e hipertensão arterial.

Dos 120 pacientes com fatores de risco para DAC, a média foi de 2, variando de 1 a 6 fatores. A frequência e porcentagem dos fatores de risco para DAC são mostradas na Tabela 4.

FATOR DE RISCO PARA DAC	N.o de pacientes	Porcentagem
Sedentarismo	77	59,7
Dislipidemia	70	53,8
Hipertensão arterial	53	40,8
Obesidade	24	18,9
DAC familiar	18	13,8
Tabagismo	5	3,8
Diabetes	3	2,3

Tabela 4 - Frequência e porcentagem de fatores de risco para DAC nos pacientes com LES.

Considerou-se o estilo de vida sedentário como sendo a prática de atividade física em uma frequência inferior a 2 vezes por semana, de baixa intensidade e com duração menor que 30 minutos por dia.

Neste estudo, 70 (53,8%) pacientes apresentaram dislipidemia, todos receberam tratamento não medicamentoso (dieta e exercício físico), e 27,1% desses pacientes receberam tratamento medicamentoso. Observamos ainda que o controle da dislipidemia só foi possível em 11 (15,7%) pacientes. Em 31 (44,3%), que não apresentaram dislipidemia inicialmente, desenvolveram ao longo da evolução clínica. Vinte e oito (40%) dos pacientes mantiveram o perfil

lipídico alterado ao longo de toda evolução clínica a despeito do tratamento clínico.

Quanto ao tratamento, todos os pacientes haviam usado corticosteroides em algum momento do tratamento. Dos pacientes analisados, 85,9% estão em uso regular de prednisona. A dose média de prednisona foi de 10 mg/dia, variando de 2,5 a 60 mg/dia.

Em relação ao uso de antimaláricos, 83,8% utilizaram em algum momento e 61,5% dos pacientes estão usando difosfato de cloroquina. O tempo médio de uso foi de 36 meses, variando de 3 a 126 meses. Aproximadamente 78 pacientes realizaram fundoscopia, sendo observada impregnação por cloroquina em 10,3%.

Sobre os imunossupressores, 30,7% dos pacientes estavam usando ciclosporina, azatioprina ou metotrexato no momento do estudo. O imunossupressor mais usado é a azatioprina. No momento da coleta de dados, 64,1% dos usuários de imunossupressor usavam azatioprina e 23,1% usavam também metotrexato.

Foi observado que 16,2% dos pacientes realizaram pulso de metilprednisolona, sendo nefrite a indicação isolada mais frequente (72,2%). Aproximadamente 25,4% dos pacientes realizaram pulsoterapia com ciclofosfamida, sendo também a nefrite a indicação isolada mais frequente (76,7%).

DISCUSSÃO

O LES é uma doença de marcada predileção pelo sexo feminino, em uma proporção 9:1, afetando principalmente mulheres no seu período de vida reprodutivo.^{1, 2, 3} O grande predomínio da raça não branca reflete a descendência étnica da Região Norte que, embora de colonização portuguesa e espanhola, sofreu grande incentivo à miscigenação com os povos indígenas no período colonial. Percebe-se uma população pobre, cujo poder aquisitivo não permite a compra de medicamentos sendo fundamental o bom funcionamento do Sistema Único de Saúde.

Dentre os critérios de classificação do ACR para o lúpus, o mais encontrado foi o FAN. A pesquisa do FAN tem particular importância para o diagnóstico de lúpus. A positividade desse teste, embora não específico para o diagnóstico de LES, serve como triagem em função de sua alta sensibilidade (maior que 99%) e alto valor preditivo negativo.⁸

Em conformidade com outras estatísticas brasileiras, as manifestações cutâneas e articulares foram as mais frequentemente encontradas.^{3, 8} A fotossensibilidade é uma manifestação que sabidamente aumenta com a incidência dos raios solares.^{9, 10} Em pacientes com lúpus, há uma relação entre exposição à radiação ultravioleta, autoanticorpos, genética e outros fatores no

desenvolvimento da fotossensibilidade. Os mecanismos podem incluir: modulação de autoanticorpos, efeitos citotóxicos, apoptose com expressão de autoantígenos, upregulation de moléculas de adesão e citocinas, indução de óxido-nítrico sintase e DNA antigênico gerado por raios UV.⁶ Em um estudo avaliando 164 pacientes em região de clima equatorial, *rash* malar, fotossensibilidade e lúpus discoide foram encontrados em 60,4%, 66,5% e 34,8%, respectivamente.¹¹ No presente estudo, a porcentagem de acometimento dermatológico foi mais frequente que em outras séries, à exceção do lúpus discoide.^{1, 5, 8, 10, 11}

Os demais achados clínicos foram semelhantes ao descrito na literatura.^{1, 8, 9, 11, 12, 13} O comprometimento vascular ocorre em 30 a 40% na fase ativa e ao longo da evolução.¹ Neste estudo, observou-se fenômeno de Raynaud em 12,3%, vasculite em 14,7% e livedo em 6,2% dos pacientes. Alterações renais foram encontradas em 41,5% dos pacientes, em conformidade com a literatura.¹³

Diferentes mecanismos, atuando isolados ou em conjunto, parecem estar implicados na patogênese da doença arterial coronariana (DAC) de pacientes com LES.¹⁴ Os fatores de risco para doença coronariana na população em geral incluem estilo de vida sedentário, tabagismo, obesidade, dislipidemia (alteração do perfil lipídico), *diabetes melito*, história familiar de DAC prematura (mulheres com menos de 65 anos e homens com menos de 55 anos) e hipertensão.^{14, 15} Pacientes com LES apresentam maior prevalência de fatores de risco reconhecidos para aterosclerose.^{16, 17} Neste estudo, 93% da população apresenta pelo menos um fator de risco cardiovascular, sendo que mais da metade apresentam dislipidemia, sobrepeso/obesidade e sedentarismo, tendo destaque também a HAS com 40,8% de prevalência.

Vários estudos em mulheres têm enfatizado o perfil lipídico como importante fator causal da doença coronária aterosclerótica. É consensual que o aumento dos níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides são fatores de risco para DAC, enquanto os níveis elevados de HDL-colesterol são protetores.¹⁸ Alterações no perfil lipídico são um

dos mais frequentes fatores de risco para DAC em pacientes com LES.¹⁷ Em 1992, um estudo mostrou que 56% das pacientes estudadas apresentaram alteração no perfil lipídico em algum momento da doença¹⁷ e outro estudo relatou dislipidemia em 46% dos pacientes.¹⁹ Em nosso estudo, 70 (53,8%) pacientes apresentaram dislipidemia, todos receberam tratamento não medicamentoso (dieta e exercício físico) e 27,1% desses pacientes receberam tratamento medicamentoso. Observamos ainda que o controle da dislipidemia só foi possível em 11 (15,7%) pacientes. Em 31 (44,3%), que não apresentaram dislipidemia inicialmente, desenvolveram ao longo da evolução clínica. Vinte e oito (40%) dos pacientes mantiveram o perfil lipídico alterado ao longo de toda evolução clínica a despeito do tratamento clínico.

Quanto ao tratamento, todos os pacientes haviam usado corticoide em algum momento da evolução. Os corticoides podem causar muitos efeitos colaterais a longo prazo. Os principais são: aumento da susceptibilidade a infecções, descompensação diabética, hipertensão arterial, necrose asséptica, síndrome de Cushing, osteoporose e aterosclerose.^{17, 20}

Independente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos (difosfato de cloroquina: 4 mg/kg/dia ou sulfato de hidroxicloroquina: 6 mg/kg/dia) é indicado com a finalidade de reduzir a atividade da doença e tentar poupar corticoide em todos os pacientes com LES.^{22, 23} Melhora do perfil lipídico e redução do risco de trombose são benefícios adicionais atribuídos ao uso de antimaláricos.^{21, 22} Dos pesquisados, 83,8% dos pacientes utilizaram em algum momento e 61,5% dos pacientes estão usando difosfato de cloroquina. O tempo médio de uso foi de 36 meses, variando de 3 a 126 meses.

Em pacientes com tratamento refratário à corticoterapia, está indicado o uso de imunossupressores. Os imunossupressores mais usados foram a azatioprina seguida pelo metotrexate. Pulsoterapias com metilprednisolona e ciclofosfamida tiveram como indicação mais frequente a nefrite lúpica.

CONCLUSÃO

Em conclusão, dentro da variedade de manifestações clínicas encontradas no LES, estudou-se o comportamento dessa patologia nos pacientes de um serviço de referência para tratamento de doenças do colágeno no Amazonas, mostrando uma visão preliminar das características dessa doença no Estado. A população em seguimento é constituída principalmente de pacientes jovens, do sexo feminino, não brancas e procedentes da capital e interior do Estado. A situação socioeconômica é desfavorável, muitas vezes necessitando do auxílio-doença ou da ajuda de familiares ou amigos para o sustento. As características clínicas, laboratoriais e história natural da doença se comportam de forma semelhante a outras séries da literatura, à exceção do comprometimento cutaneomucoso mais frequente neste trabalho. Na amostra analisada a presença de comorbidades é frequente, tendo quase toda a população algum fator de risco clássico para DAC. A terapêutica aplicada encontra-se de acordo com as drogas padrão utilizadas no tratamento do LES.