

CARACTERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO PORTUGUESA DE DOENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MJ Santos,* S Capela,** R Figueira,** P Nero,** A Alves de Matos,** C Silva,** L Miranda,**
A Barcelos,** A Marques,* A Teixeira,** J Branco,** J Canas da Silva,* M Viana de Queiroz**

Resumo

Objectivo: Caracterizar o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) em doentes Portugueses e identificar diferenças na expressão da doença relacionadas com o sexo e etnia.

Material e métodos: Estudo de coorte retrospectivo de doentes com LES seguidos nas consultas de Reumatologia de cinco centros entre 1976 e 2006. Avaliadas características demográficas, manifestações da doença, medicação, comorbilidade e dano acumulado.

Resultados: Foram estudados 544 doentes, 93% do sexo feminino, maioritariamente caucásicos (89%), com uma média de idade à data do diagnóstico de 35 anos. As manifestações clínicas mais frequentes foram músculo-esqueléticas (91%), cutâneo-mucosas (90%) e hematológicas (58%). O atingimento renal e das serosas foi mais comum nos homens, enquanto que a miosite ocorreu mais vezes na raça negra. As alterações imunológicas incluíram a presença de anticorpos anti-nucleares (99%), anti-dsDNA (76%), anti-SSA (33%), anti-SSB (20%), anti-RNP (26%), anti-Sm (22%), anti-cardiolipina (31%) e anticoagulante lúpico (21%). Os anticorpos anti-SSA, anti-RNP e anti-Sm foram significativamente mais prevalentes nos negros. A presença e grau de dano medido pelo SLICC/ACR foi semelhante entre os sexos e etnias. Em análise multivariada a duração da doença e a HTA mostraram uma associação positiva, enquanto que o nível de escolaridade e o uso de antipalúdicos uma associação negativa com a presença de dano.

*Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

**Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria, Lisboa

***Serviço de Reumatologia do Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa

****Instituto Português de Reumatologia, Lisboa

*****Unidade de Reumatologia, Serviço de Medicina Interna do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro

Conclusão: Nesta série de doentes portugueses o LES revela características clínicas semelhantes às descritas noutras populações predominantemente caucásicas, mas com uma prevalência de anticorpos anti-RNP e anti-Sm mais elevada. A doença apresenta diferenças nos homens e na raça negra. Algumas características socio-demográficas e clínicas associaram-se ao dano acumulado.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Sexo; Etnia; Autoanticorpos; Epidemiologia.

Abstract

Aims: To characterize systemic lupus erythematosus (SLE) in Portuguese patients and to identify differences in disease expression related to sex and ethnicity.

Patients and methods: Retrospective cohort analysis of patients with SLE followed at five Rheumatology Departments between 1976 and 2006. Demographic data, disease manifestations, medication use, co morbidity and damage scores were recorded.

Results: Five hundred forty four patients were studied, 93% female, 89% Caucasians, with an average age at disease diagnosis of 35 years. The most frequent clinical features were musculoskeletal (91%), cutaneous and mucous membrane (90%) and hematological involvement (58%). Renal disease and serositis occurred more often in males while myositis was more common in black patients. Immunological features included the presence of anti-nuclear antibodies in 99% of the patients, anti-DNA (76%), anti-SSA (33%), anti-SSB (20%), anti-RNP (26%), anti-Sm (22%), anticardiolipine (31%) and lupus anticoagulant (21%). Anti-SSA, anti-RNP and anti-Sm antibodies were significantly more prevalent among black patients. The presence and severity of damage measured by SLICC/ACR was similar between sexes and ethnicities. In multivariate analyses disease duration and the presence of

hypertension showed a positive association, while educational level and antimalarials use were negatively associated with the presence of damage.

Conclusions: In this cohort of Portuguese patients SLE presents clinical features similar to those observed in other predominantly Caucasian populations, albeit a higher prevalence of anti-RNP and anti-Sm antibodies was observed. Some particular features were associated with male sex and African ethnicity. Some socio-demographic and clinical variables were associated with damage accrual.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Gender; Ethnicity; Autoantibodies; Epidemiology.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença pleiomórfica, de etiologia desconhecida, caracterizada pela produção de auto-anticorpos não específicos de órgão dirigidos contra antigénios nucleares, citoplasmáticos e da superfície celular.

Existem diferenças na prevalência e no comportamento clínico do LES consoante as áreas geográficas ou os grupos étnicos estudados.¹⁻⁴ Estas diferenças são, com grande probabilidade, resultantes da diversidade genética das populações, mas também de factores ambientais e socio-económicos. O LES é mais frequente nos países do Sul da Europa (Itália e Espanha) e no Norte da Austrália do que nos Estados Unidos ou no Japão.¹ A doença é 5-7 vezes mais prevalente entre os africanos e orientais residentes no Reino Unido comparativamente à população caucásica.¹ Ao sexo, à idade de início e à origem étnica associam-se algumas particularidades clínicas e imunológicas.²⁻⁵

Não são conhecidos dados de incidência ou prevalência do LES em Portugal e os estudos de caracterização clínica da doença são escassos. Com o objectivo de contribuir para um melhor conhecimento do lúpus no nosso país apresentamos os dados demográficos, clínicos e imunológicos de uma população de indivíduos com LES seguidos em consultas de Reumatologia na região da Grande Lisboa e Aveiro. Fazemos também a avaliação do dano existente à data da última avaliação e dos factores a ele associados.

Doentes e métodos

Trata-se de uma análise de coorte retrospectiva que

incluiu todos os doentes que cumpriam os critérios revistos do *American College of Rheumatology* (ACR) para a classificação de LES,⁶ seguidos de forma regular entre 1976 e 2006 nas consultas de Reumatologia dos cinco centros participantes: 3 hospitais de Lisboa (Santa Maria, Egas Moniz e Instituto Português de Reumatologia), Hospital Garcia de Orta, em Almada e Hospital Infante D. Pedro, em Aveiro.

Os dados foram recolhidos através da consulta dos processos clínicos de acordo com um protocolo previamente elaborado. Sempre que possível, a informação foi confirmada e/ou completada por entrevista directa ou por contacto telefónico. Foram excluídos os doentes com informação insuficiente. Do protocolo de estudo constavam:

- *Dados socio-demográficos:* sexo, etnia, naturalidade, residência, idade de diagnóstico e escolaridade.
- *Manifestações clínicas:* rash malar, rash discóide, fotossensibilidade, úlceras orais e/ou nasofaríngeas, vasculite cutânea, fenómeno de Raynaud, artrite, artralguas, tenossinovite, miosite, pleurisia, pericardite, ascite, pneumonite, miocardite, endocardite de Libman-Sacks, convulsões, psicose, enxaqueca, neuropatia periférica, neuropatia craniana, mielite transversa e tromboes arteriais ou venosas.
- *Alterações laboratoriais:* anemia hemolítica, leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$), linfopenia ($<1.500/\text{mm}^3$), trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$), elevação da creatinina sérica, redução da *clearance* da creatinina, proteinúria e alterações do sedimento urinário.
- *Alterações imunológicas:* presença de anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-Sm, anti-cardiolipina IgG e IgM (aCl) e anticoagulante lúpico (LAC).
- *Comorbilidade:* factores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, dislipidémia), osteoporose e número de eventos cardio e cerebrovasculares.
- *Terapêuticas realizadas, dano acumulado e outros dados*

O início juvenil foi definido como doença diagnosticada antes dos 16 anos e o início tardio depois dos 49 anos. As biopsias renais foram classificadas de acordo com a classificação da nefrite lúpica da Organização Mundial de Saúde de 1982.⁷ A hipertensão arterial (HTA) foi definida como TA $>140/90$ em ≥ 1 determinação e/ou utilização de terapêutica anti-hipertensora. A diabetes mellitus foi definida como glicémia em jejum >126 mg/dl ou gli-

cémia ocasional >200 mg/dl em ≥ 1 determinação e/ou utilização de terapêutica antidiabética. A obesidade foi definida como $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. A dislipidemia foi definida como colesterol total >200 mg/dl, ou LDL >130 mg/dl, ou HDL <35 mg/dl, ou TG >150 mg/dl e/ou utilização de terapêutica hipolipemiante. A osteoporose foi definida como redução da densidade mineral óssea (em qualquer local de medição) <2,5 DP. A doença cardiovascular foi definida pela presença de enfarte agudo do miocárdio, angina instável com internamento hospitalar ou qualquer procedimento de revascularização do miocárdio. A doença cerebrovascular foi definida pela presença de acidente vascular cerebral, de acidente isquémico transitório com internamento ou de demência multienfarte. O dano foi avaliado usando o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR).⁸

Análise estatística

Os resultados descritivos são apresentados sob a forma de frequências (%), de médias e desvio padrão (DP) ou medianas e amplitudes inter-quartil (IQR). Na comparação entre sexos e etnias usou-se o teste de chi-quadrado, o teste t de Student ou U de Mann-Whitney, conforme apropriado. A comparação entre etnias foi feita entre caucásicos e negros, tendo-se excluído a única doente oriental e os doentes cuja etnia não foi especificada (n=17). Para análise da magnitude da associação entre factores demográficos, clínico-laboratoriais e de terapêutica com a ocorrência de dano calculou-se *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95% por regressão logística. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

População estudada

Foram avaliados 552 doentes com o diagnóstico de LES, sendo que 8 foram excluídos por informação insuficiente. As características dos 544 doentes incluídos neste estudo são apresentadas no Quadro I. Quinhentos e cinco (93%) são do sexo feminino e 39 (7%) do sexo masculino, com uma relação mulheres:homens de 13:1. Há um predomínio de caucásicos (89%). Os doentes de raça negra são maioritariamente oriundos dos países africanos de lín-

gua oficial portuguesa (67%), particularmente de Angola (30%) e Cabo Verde (28%). O início da doença variou entre os 1,6 e os 84 anos, com um pico na 3ª década de vida (Figura 1). Em 75% dos casos o LES foi diagnosticado entre os 16 e os 49 anos. O lúpus de início juvenil foi pouco frequente, verificando-se em apenas 38 doentes (7%) e o de início tardio em 92 doentes (18%). A relação mulheres:homens foi significativamente mais baixa no LES de início juvenil (8,5:1) e de início tardio (9:1), comparativamente à doença iniciada no adulto jovem (15:1), $p=0,01$. Em 80% dos casos a primeira avaliação em consulta de Reumatologia realizou-se nos dois primeiros anos de doença. O período de acompanhamento retrospectivo teve uma duração total de 3.326 anos-pessoa. Trezentos e trinta e nove doentes (62%) continuam actualmente a ser seguidos nestas consultas, 9 faleceram e 196 (36%) foram perdidos para *follow-up*.

Características clínicas

Todos os doentes cumpriam critérios classificativos do ACR para LES cuja prevalência está representada na Figura 2. Para além dos critérios classificativos, os doentes apresentaram outras manifestações que são detalhadas no Quadro II. As manifestações clínicas cumulativas mais frequentes foram músculo-esqueléticas, dermatológicas e hematológicas. O envolvimento renal ocorreu em 201 doentes (37%) e traduziu-se por proteinúria em 172 casos, 39 dos quais com valores nefróticos. A glomerulo-

Quadro I. Características demográficas dos doentes com LES

Sexo	
Feminino (%)	505 (93%)
Masculino (%)	39 (7%)
Etnia	
Caucásicos	483 (89%)
Negros	43 (8%)
Orientais	1
Não especificada	17 (3%)
Escolaridade (mediana [IQR])	9 (4-12)*
Idade de diagnóstico (média±DP)	34,9 ± 15,4*
Duração da doença na 1ª consulta (mediana [IQR])	0,1 (0-1,2)*
Seguimento em consulta (mediana [IQR])	4,6 (1,6-10,5)*

*Valor em anos

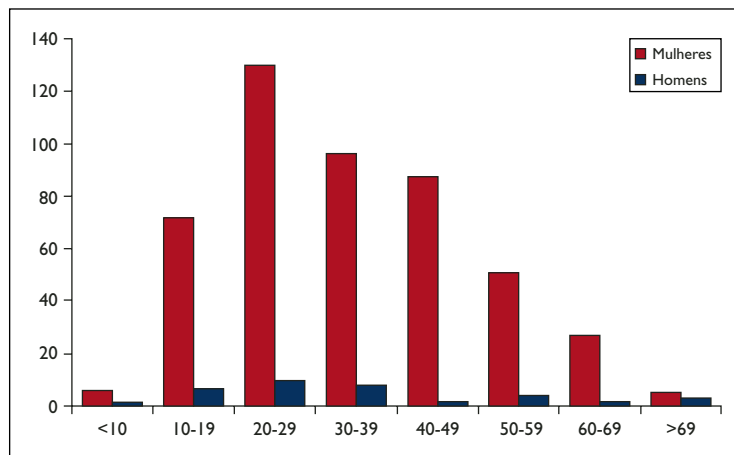


Figura 1. Distribuição da idade de diagnóstico do LES por décadas e por sexo. No eixo do X idade de diagnóstico e no eixo do Y número de casos diagnosticados.

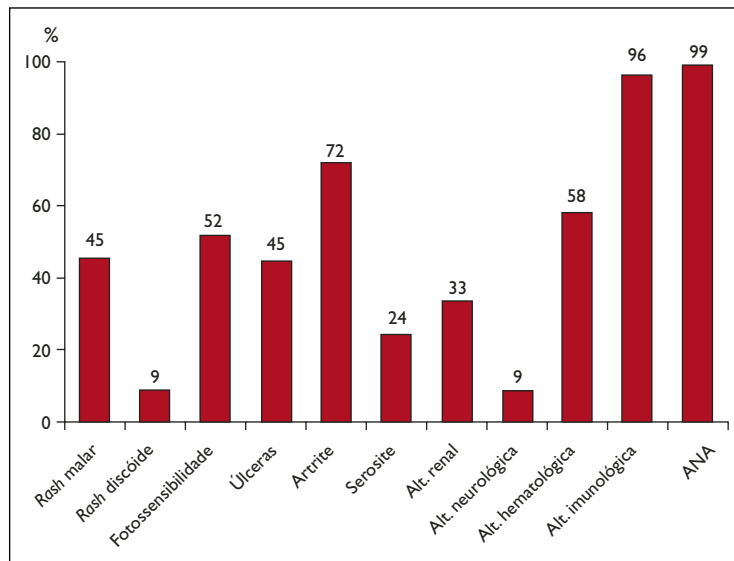


Figura 2. Prevalência dos critérios ACR nos doentes com LES.

nefrite proliferativa difusa foi a alteração histológica mais frequente, encontrada em 30 das 73 biópsias renais cujo resultado esteve disponível (Figura 3). A biópsia renal permitiu ainda documentar situações raras, de que é exemplo a glomerulopatia trombótica associada a anticorpos antifosfolípidos e a amiloidose renal. Nesta série foram documentados fenómenos trombóticos em 18% dos doentes (83/461), sendo que em 8 casos ocorreram trombozes, quer arteriais, quer venosas.

Características imunológicas

Como alguns auto-anticorpos não foram pesqui-

sados em todos os doentes, indicamos o número absoluto de resultados positivos e o número de doentes em que foram determinados. Os anticorpos anti-nucleares foram quase universalmente positivos (99%; 528/535). Títulos elevados de anticorpos anti-dsDNA foram detectados em 76% (364/478) dos doentes. Os anticorpos anti-SSA foram positivos em 33% (114/342), os anti-SSB em 20% (71/360), os anti-RNP em 26% (88/332), os anti-Sm em 22% (77/345), os aCl IgM ou IgG em 31% (109/353) e o LAC em 21% (69/325). Doze por cento dos doentes (55/443) preenchem critérios para Síndrome Antifosfolípídica de acordo com a classificação de Sapporo.⁹

Comorbilidade

Os doentes com LES apresentaram frequentemente outras patologias associadas. Um número significativo de doentes sofre de HTA (231/498; 46%), diabetes mellitus (19/449; 4%) ou dislipidemia (123/448; 27%). A existência de osteoporose foi documentada em 22% dos doentes (101/460), a doença cerebrovascular em 8% (37/454) e a doença cardiovascular em 3% (12/445).

Dano

Ao longo da evolução da doença 42% dos doentes apresentaram algum tipo de dano medido pelo SLICC/ACR. A proporção de doentes com valor de SLICC/ACR ≥ 1 foi maior no LES de início juvenil (56%) e de início tardio (58%), comparativamente à doença iniciada nos adultos jovens (41%), mas estas diferenças não são estatisticamente significativas. A relação entre diversas variáveis socio-demográficas e clínicas com a presença de lesões irreversíveis é apresentada no Quadro III. Em análise univariada o nível de escolaridade e o uso de antipalúdicos, quer no passado, quer actualmente, mostraram uma associação inversa com a presença de dano (*odds ratio* 0,34 e 0,49). Pelo contrário, a duração da doença, algumas expressões clínicas do LES (vasculite cutânea, se-

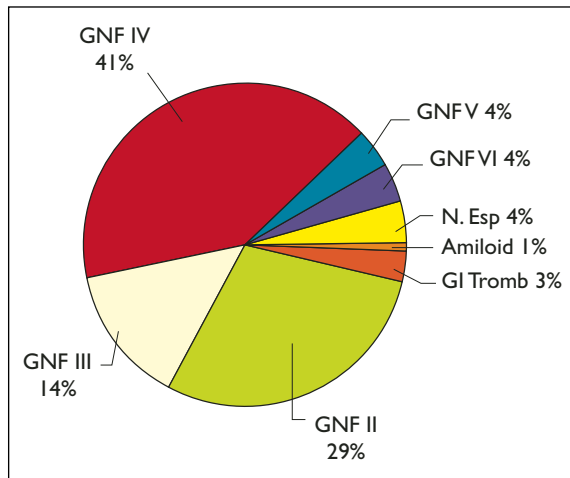


Figura 3. Alterações histológicas encontradas em 73 biopsias renais.
GNF II – glomerulonefrite mesangial; GNF III – glomerulonefrite focal e segmentar; GNF IV – glomerulonefrite proliferativa difusa; GNFV – glomerulonefrite membranosas; GNFVI – Glomerulosclerose; N Esp – Glomerulonefrite não especificada; Amiloid – Amiloidose; GI tromb – Glomerulopatia trombótica.

rosite, anemia hemolítica), assim como a existência de hipertensão arterial, dislipidemia e a corticoterapia associaram-se positivamente à presença de dano. Todas as outras variáveis avaliadas, incluindo sexo, raça, idade de início, outras manifestações clínicas e imunológicas do LES não revelaram associação significativa com a presença de dano. Em modelos de análise multivariada a duração da doença, o nível de escolaridade, a HTA e o uso de antipalúdicos mantiveram associação significativa com a existência de dano (SLICC/ACR \geq 1). Nos doentes com anticorpos antifosfolípidos (AFL) positivos a presença de dano foi não só mais frequente como o valor do SLICC/ACR foi significativamente superior quando comparado com os doentes sem AFL (0,892 \pm 1,2 *vs* 0,641 \pm 0,947; *p*=0,03).

Diferenças relacionadas com o sexo

A idade média de diagnóstico do LES nos homens (34,7 \pm 20,2 anos) foi semelhante às mulheres (34,9 \pm 14,9 anos), mas encontramos algumas diferenças no comportamento clínico da doença entre os sexos (Quadro IV). O lúpus discóide foi mais frequente nos homens (18% *vs* 8%; *p*=0,03) assim como a serosite (41% *vs* 24%; *p*=0,01), o envolvimento renal (56% *vs* 35%; *p*=0,01) e a anemia he-

Quadro II. Manifestações cumulativas do LES

Músculo-esqueléticas	495 (91%)*
Artrite	392 (72%)
Artralgias	334 (61%)
Miosite	20 (4%)
Necrose avascular	14 (3%)
Cutâneas e das mucosas	489 (90%)
Rash malar	246 (45%)
Fotosensibilidade	281 (52%)
Discóide	47 (9%)
Raynaud	189 (35%)
Vasculite cutânea	97 (18%)
Úlceras orais e/ou nasofaríngeas	243 (45%)
Serosas	137 (25%)
Pericardite	95 (18%)
Pleurisia	65 (12%)
Ascite	5 (1%)
Renais	201 (37%)
Proteinúria	172 (32%)
Hematuria	50 (9%)
Cilindrúria	24 (4%)
Insuficiência renal crónica	36 (7%)
Neuropsiquiátricas	95 (18%)
Convulsões	26 (5%)
Psicose	26 (5%)
Mielite transversa	5 (1%)
Neuropatia periférica	15 (3%)
Neuropatia craniana	2 (0,4%)
Enxaqueca	38 (7%)
Hematológicas	316 (58%)
Anemia hemolítica	71 (13%)
Leucopenia	196 (36%)
Linfopenia	162 (30%)
Trombocitopenia	112 (21%)
Fenómenos trombóticos§	83 (18%)
Tromboses arteriais	45 (10%)
Tromboses venosas	46 (10%)
Pneumonite	16 (3%)
Miocardite	1 (0,2%)
Endocardite de Libman-Sacks#	3 (0,6%)

*Número e percentagem de doentes afectados; §informação disponível em 461 doentes; #resultado de ecocardiograma disponível em 465 doentes

molítica autoimune (31% *vs* 12%; *p*=0,001); pelo contrário, a fotosensibilidade cutânea foi reportada menos vezes (36% *vs* 53%; *p*=0,03). Não encontramos diferenças no perfil imunológico nem na prevalência de lesões irreversíveis ou no valor

Quadro III. Factores associados à presença de dano (SLICC \geq 1) em análise univariada

	OR (IC 95%)	Valor de p
Idade de início	1,01 (0,96-1,12)	ns
Duração da doença	1,03 (1,01-1,06)§	0,003
Sexo	1,09 (0,12-1,89)	ns
Escolaridade >9 anos	0,34 (0,18-0,62)§	0,0005
Vasculite cutânea	2,19 (1,37-3,51)	0,001
Serosite	1,72 (1,15-2,59)	0,008
Anemia hemolítica	1,85 (1,11-3,12)	0,01
AFL positivos	1,66 (1,07-2,60)	0,02
HTA	2,63 (1,80-3,82)§	<0,0001
Dislipidemia	2,07 (1,34-3,19)	0,001
Corticoterapia actual	2,02 (1,23-3,31)	0,005
Uso de Antipalúdicos	0,49 (0,34-0,70)§	0,0001

§variáveis que mantiveram associação significativa em análise multivariada

médio de SLICC/ACR entre os dois sexos.

Diferenças relacionadas com a etnia

Nos indivíduos de raça negra a idade média de diagnóstico ($31,4 \pm 13$ anos) foi mais baixa do que nos caucásicos ($35,3 \pm 16$ anos), sendo que esta diferença quase atinge a significância estatística ($p=0,05$) (Quadro IV). A fotossensibilidade cutânea foi menos frequente (28% vs 53%; $p=0,001$), assim como as úlceras orais (28% vs 46%; $p=0,02$) e os fenómenos trombóticos (5% vs 20%; $p=0,02$); o contrário sucedeu com a miosite (21% vs 2%; $p<0,001$). A prevalência de anticorpos anti-SSA, anti-RNP e anti-Sm foi significativamente mais elevada na raça negra quando comparada com a caucásica: 59% vs 38% ($p=0,02$), 62% vs 22% ($p<0,001$) e 44% vs 18% ($p<0,001$), respectivamente. Não encontramos diferenças significativas na prevalência de lesões irreversíveis ou no valor médio do índice de SLICC/ACR entre caucásicos e negros.

Quadro IV. Diferenças entre os doentes do sexo feminino e masculino e entre raça caucásica e negra

	Mulheres N=505	Homens N=39	Caucásicos N=483	Negros N=43
Idade de diagnóstico	34,9 \pm 14,9	34,6 \pm 20,2	35,3 \pm 16	31,4 \pm 13
Escolaridade	8,8 \pm 4,7	10,2 \pm 5	9,2 \pm 4,7	5,9 \pm 3,9**
Artrite	73%	62%	71%	81%
Miosite	4%	5%	2%	21%§
Rash malar	45%	44%	45%	41%
Fotossensibilidade	53%	36%*	53%	28%§
Rash discóide	8%	18%*	8%	9%
Úlceras orais	45%	36%	46%	28%*
Serosite	24%	41%**	26%	19%
Alt renais	35%	56%**	37%	40%
Alt neuropsiquiátricas	17%	20%	17%	23%
Alt hematológicas	57%	69%	58%	67%
Anemia hemolítica	12%	31%§	13%	14%
Trombocitopenia	20%	23%	20%	26%
Tromboses	19%	11%	20%	5%*
ANA	98%	100%	98%	100%
Anti-DNA	76%	85%	76%	70%
Anti-Sm	21%	16%	18%	44%§
Anti-SSA	38%	24%	38%	59%*
Anti-SSB	24%	22%	18%	32%
Anti-RNP	28%	12%	22%	62%§
AFL	37%	22%	37%	28%
SLICC	0,69 \pm 1,04	0,64 \pm 1,02	0,69 \pm 1,02	0,67 \pm 1,02

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; § $p<0,001$

Discussão

Neste trabalho descrevemos as principais características clínicas e imunológicas do LES num grupo de doentes portugueses seguidos em cinco centros de Reumatologia. Admitindo que a prevalência do lúpus no nosso país é semelhante a outros países da Europa do Sul, então esta coorte poderá representar cerca de 10% dos doentes portugueses com LES. Apesar de quatro dos centros estarem localizados na área da Grande Lisboa, os doentes são originários de todos os distritos, incluindo regiões autónomas dos Açores e da Madeira. Pela sua dimensão, diversidade geográfica e étnica acreditamos que esta amostra é representativa da realidade nacional, no que respeita aos doentes seguidos em consulta hospitalar. Não estão aqui representados os doentes com LES seguidos exclusivamente em consultas de âmbito privado que admitimos poderem apresentar características sócio-demográficas e clínicas distintas. Os doentes de raça negra representam 8% do total da população estudada, são maioritariamente oriundos dos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa, em particular de Angola e de Cabo Verde, o que certamente reflecte o número de emigrantes destes países residente em Portugal.¹⁰

O lúpus é uma doença que afecta preferencialmente as mulheres. O predomínio feminino verificou-se em todas as faixas etárias, mas foi mais notório quando a doença se iniciou entre os 16 e os 49 anos. Comparativamente a outras séries do Sul da Europa,^{11,12} a proporção mulheres/homens no nosso estudo é mais elevada, qualquer que seja a idade de início da doença. Não temos uma explicação clara para este facto, mas é possível que o diagnóstico de LES esteja subvalorizado nos homens portugueses.

O diagnóstico foi feito, em média, aos 35 anos, idade superior ao registado noutras séries de doentes europeus e americanos em que o diagnóstico variou entre os 30 e os 33 anos.^{4,13,14} Como este trabalho não avaliou a idade de início dos sintomas, não podemos excluir que esta diferença se deva a um maior atraso no diagnóstico da doença. Constatamos que, comparativamente a anteriores séries de doentes portugueses,^{15,16} encontrámos um maior número de casos de LES diagnosticado em idades mais avançadas, o que pode reflectir apenas um maior alerta para esta doença por parte dos clínicos, pois em 75% dos doentes com LES diagnosticado na 8ª década de vida, esse diagnós-

tico foi efectuado nos últimos 5 anos.

A frequência das principais manifestações clínicas é semelhante ao relatado noutros estudos nacionais¹⁶ e em séries internacionais que envolvem populações predominantemente caucásicas.^{13,17} O envolvimento articular e cutâneo-mucoso foram os mais prevalentes. O fenómeno de Raynaud e a vasculite cutânea foram achados frequentes, ainda que não façam parte dos critérios ACR. Confirmamos a raridade de algumas manifestações clínicas, tais como a mielite transversa, neuropatias, ascite, pneumonite, miocardite ou endocardite lúpica, presentes em menos de 5% dos doentes.¹⁶

Prevalece alguma controvérsia relativamente às diferenças que o lúpus pode apresentar nos doentes do sexo masculino, quer no que respeita às manifestações clínicas, quer no que respeita ao prognóstico. Tal como outros autores não encontrámos diferença na idade de diagnóstico entre os sexos,^{18,19} mas nos homens a serosite, o envolvimento renal, a anemia hemolítica e o lúpus discóide foram mais frequentes. Pelo contrário, a fotossensibilidade foi mais rara. O perfil imunológico e a presença ou grau de dano foi semelhante nos dois sexos. As diferenças aqui encontradas no comportamento clínico do LES entre os dois sexos, estão em concordância com os resultados de um estudo anteriormente publicado e que englobou 20 doentes portugueses do sexo masculino.²⁰ Font *et al* também registaram uma prevalência mais elevada de lesões discóides nos homens, mas um perfil imunológico e um prognóstico semelhante em ambos os sexos.¹⁹ O envolvimento renal mais frequente e menor fotossensibilidade cutânea também foram relatados noutros estudos de lúpus masculino.^{21,22}

Vários trabalhos documentaram diferenças no comportamento clínico do LES e um pior prognóstico nos não caucásicos.²³ O início mais precoce na raça negra, tal como descrito noutras séries,^{2,4} pode dever-se a diferenças genéticas, mas também ao facto destes doentes serem maioritariamente oriundos de comunidades emigrantes, mais jovens do que a população natural de Portugal.¹⁰ Os doentes de raça negra apresentaram mais miosite e menos fotossensibilidade, úlceras orais ou fenómenos trombóticos. No entanto não encontrámos diferenças entre as raças na gravidade da doença medida pelo envolvimento de órgãos *major* ou pelo dano acumulado. Uma das explicações possíveis é que o acesso aos cuidados de saúde e a medicação gratuita foi idêntico para todos

os doentes, o que pode contribuir para um melhor controlo da doença.

Níveis mais elevados de escolaridade, associaram-se de forma independente a menor dano. Este facto, constatado também por outros autores,²⁴ pode dever-se a uma melhor adesão à monitorização e a um melhor cumprimento da terapêutica. A associação inversa entre o uso de antipalúdicos e a presença de dano pode traduzir uma preferência dos clínicos por este fármaco nos doentes menos graves, situação que este estudo não permite avaliar, mas não podemos ignorar o efeito dos APS no controlo de várias manifestações inflamatórias, particularmente cutâneo-articulares, na melhoria do perfil lipídico²⁵ ou na inibição da agregação plaquetária,²⁶ o que *per si* pode reduzir a incidência de algumas complicações tardias.

A existência de patologia concomitante é frequente nos doentes com LES e representa um importante contributo para a morbilidade e mortalidade da doença.^{27,28} A população aqui estudada não foi exceção, mas tendo em consideração a prevalência de factores de risco clássicos para doença vascular, a ocorrência de eventos cardio e cerebrovasculares aparenta ser menos frequente do que classicamente descrito nos doentes norte americanos com LES.^{28,29,30} Apesar de todas as limitações inerentes a este estudo retrospectivo, é pouco provável que estes eventos estejam subestimados, uma vez que se trata de situações clínicas *major*, com necessidade de internamento hospitalar. É possível que se trate de uma diferença real entre os doentes portugueses e os doentes norte americanos com LES, tal como sucede com a doença aterosclerótica sub-clínica,³¹ mas são necessários outros estudos para confirmar estas diferenças.

Conclusão

Nesta série de doentes portugueses, o LES apresenta características clínicas semelhantes às descritas noutras populações predominantemente caucásicas, mas com uma prevalência de anticorpos anti-RNP e anti-Sm mais elevada. A doença vascular aterosclerótica aparenta, no entanto, ser menos frequente do que noutros países. Os doentes do sexo masculino e os não caucásicos apresentam algumas particularidades clínicas e imunológicas, cujo reconhecimento é importante para uma melhor abordagem destes subgrupos. A forte associação entre a HTA e a presença de dano deve ser um

alerta para a necessidade de melhor controlo desta situação nos doentes com LES.

O carácter retrospectivo do estudo, com um tempo de recrutamento de 30 anos, ao longo do qual a abordagem diagnóstica e a intervenção terapêutica sofreram grande evolução, associado a registos não sistematizados limitam algumas conclusões. O seguimento longitudinal desta coorte permitirá no futuro obter informação mais precisa sobre a morbilidade do LES nos doentes portugueses e o contributo de vários factores para o prognóstico desta doença.

Agradecimento

Os autores agradecem a colaboração de todos os reumatologistas dos centros participantes, sem o trabalho dos quais não teria sido possível a realização deste estudo.

Endereço para correspondência

Maria José Santos
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Prof. Torrado da Silva
2801-915 Almada
E-mail: mjps@netvisao.pt

Referências

1. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308-318.
2. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* 1999;8:197-209.
3. Cervera R and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Lessons from the "EuroLupus Cohort". *Ann Med Interne* 2002;153:530-536.
4. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2004;83:1-17.
5. Isenberg DA, Garton M, Reichlin MW, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:229-233.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Melvin M, Schwartz MM et al on behalf of the International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group on the classification of lupus nephritis. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythemato-

- sus Revisited *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250.
8. 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 systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-369.
 9. Wilson WA, Gahravi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1309-1311.
 10. http://www.ine.pt/prod_serv/quadros/mostra_quadro.asp (consultado em Junho 2006)
 11. Lopez P, Mozo L, Gutierrez G, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003;12:860-865.
 12. Voulgari P, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos A. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002;11:722-729.
 13. Cervera R, Khamashta M, Font J et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 1993;72:113-124.
 14. Pistone M, Wallace D, Nessim S, Metzger A, Klinenberg J. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64.
 15. Dutschmann L, Ferreira C, Pinto MF, Bordalo e Sá O, Ribeiro M, Nogueira da Costa. O lúpus eritematoso disseminado (a propósito da revisão de 49 casos). *Acta Med Port* 1984;5:263-270.
 16. Santos MJ, Pereira da Silva J, Alves de Matos A, Viana de Queiroz M. Lúpus Eritematoso Sistémico na década de oitenta. Revisão de 232 casos clínicos. *Boletim da Faculdade de Medicina de Lisboa* 1992;III(5):90-92.
 17. Gómez J, Suárez A, López P, Mozo L, Díaz J, Gutiérrez C. Systemic lupus erythematosus in Asturias, Spain. Clinical and serologic features. *Medicine* 2006;85:157-168.
 18. Kaufman L, Gomez-Reino J, Heinicke M, Gorevic P. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:189-197.
 19. Font J, Cervera R, Navarro M et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1050-1052.
 20. Santos MJ, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Estudo comparativo do lúpus eritematoso sistémico em doentes do sexo masculino e do sexo feminino. *Acta Reum Port* 1994; 19:5-22.
 21. Miller M, Urowitz M, Gladman D, Killinger D. Systemic lupus in males. *Medicine* 1983;62:327-334
 22. Sthoeger Z, Geltner D, Rider A, Bentwich Z. Systemic lupus erythematosus in 49 Israeli males: a retrospective study. *Clin Exp Rheum* 1987;5:233-240
 23. Reveille J, Moulds J, Ahn C et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. I. The effects of HLA Class II, C4 and CR1 alleles, socioeconomic factors and ethnicity at disease onset. *Arthritis Rheum* 1998;41:1161-1172.
 24. 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.
 25. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2142-2145.
 26. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxichloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2002;87:518-522.
 27. Ward MM, Pajevic S, Dreyfuss J, Malley J. Short-term prediction of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: Classification of outcomes using random forests. *Arthritis Rheum* 2006;55:74-80.
 28. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:291-302.
 29. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. 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(5):408-415.
 30. Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989;20:583-591.
 31. Cravo AR, Camacho R, Cordeiro A et al. Prevalence of carotid atherosclerosis and relation to cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus (abstract). *Lupus* 2005;14:255.