

SOBREVIDA DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM UM SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DE MANAUS

Survival of patients with systemic lupus erythematosus in a rheumatology service of Manaus

Diego da Silva Lima*, Kamila Abtibol Alves*
Caroline Pamponet da Fonseca Oliveira**, Diogo da Silva Lima**
Domingos Sávio Nunes de Lima***, Luiz Fernando de Souza Passos***

*Médicos formado pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM

**Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Amazonas – UFAM

*** Médicos do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV/UFAM)

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune e de aspecto inflamatório crônico, que afeta múltiplos órgãos e sistemas. A apresentação clínica é polimórfica, caracterizada por exacerbações e remissões com curso e prognóstico variáveis. É notável a melhora das taxas de sobrevida dos pacientes com LES e isso foi possível com o desenvolvimento da medicina/tecnologia, resultando na elevação da expectativa de vida dos mesmos. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar a sobrevida dos pacientes com LES e analisar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos mesmos. **Metodologia:** Trata-se de estudo retrospectivo, de caráter descritivo, baseado na análise de prontuários. Foram avaliados pacientes de ambos os sexos, de todas as faixas etárias, com diagnóstico de LES, que apresentavam quatro ou mais critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), e que estiveram em acompanhamento regular no serviço de reumatologia do HUGV. Foram avaliados dados demográficos, manifestações clínicas iniciais e evolutivas, alterações laboratoriais do LES, comorbidades e tratamentos empregados. **Resultados:** O estudo apontou que 48 pacientes (11,79%), de um total de 407, evoluiu para óbito tendo como sobrevida nos anos 5, 10 e 15 respectivamente, 93,85%, 90,9% e 89,18%. A proporção mulher:homem encontrada foi de 16:1. A Hipertensão Arterial foi o principal fator contribuinte para diminuir a taxa de sobrevida. **Conclusão:** Concluímos que a principal causa de morte na amostra estudada foi a atividade da doença, enquanto os rins foram os órgãos mais frequentemente envolvidos. Em segundo lugar, como causa de morte, foi registrada a septicemia.

Palavras-chave: LES; sobrevida; causa morte.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a autoimmune disease and with a chronic inflammatory aspect, that affects multiple organs and systems. The clinical presentation is polymorphic, characterized by exacerbations and remissions with variable course and prognosis. SLE patients survival rates have significantly improved, which was possible due the development of medicine/technology, resulting in increased life expectancy

of the ones. **Objectives:** This study goal was to evaluate the survival of patients with SLE and to analyze the demographic, clinical and laboratory profile of those. **Methods:** This is a retrospective study with descriptive nature based on analysis of medical records. It was evaluated patients of both sexes, of all ages, with diagnosis of SLE, who had four or more criteria of the American College of Rheumatology (ACR), and who were regularly followed at the HUGV rheumatology service. We evaluated demographic data, initial and evolutionary clinical manifestations, laboratory alteration of SLE, comorbidities and treatment. **Results:** The study found that 48 patients (11.79%) out of a total of 407, died with regard to survival in years 5, 10 and 15 respectively, 93.85%, 90.9% and 89.18%. A proportion female:male ratio of 16:1 was found. Arterial hypertension was the main factor that led to decrease the survival rate. **Conclusion:** We concluded that the main cause of death in the studied sample was the disease activity, and the kidneys were the most frequently involved organs. Second, as cause of death, it was recorded septicemia.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; survival; cause of death.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma desordem auto-imune multissistêmica marcada por inflamação crônica e produção de auto-anticorpos dirigidos contra vários auto-antígenos¹. Seu espectro clínico é extremamente heterogêneo e varia de casos relativamente leves (por exemplo, que envolvem apenas a pele e articulações) a manifestações que colocam a vida em risco, como o envolvimento renal, neurológico e as citopenias graves². A relação mulher-homem foi relatada para ser aproximadamente 10:1³, e sua incidência varia de 1,8 a 7,6 casos por 100.000 habitantes/ano⁴. Essa maior prevalência nas mulheres dá muitas vezes a denominação “doença da mulher”⁵. Hormônios devem contribuir através de mecanismos ainda desconhecidos para o aumento da prevalência de LES entre mulheres⁶.

As variações regionais e, em particular, as diferenças na incidência e prevalência de LES em semelhantes grupos raciais que vivem em diferentes partes do mundo, poderiam ainda justificar os fatores ambientais e outros fatores causais na etiologia e história natural da doença, porém, as diferenças nas cargas genéticas de LES em todos os países e continentes não estão completamente descritas³.

As principais manifestações clínicas no momento do diagnóstico e no curso de LES em pacientes adultos são a artrite não erosiva, eritema malar e a desordem renal⁷. Durante a evolução, os pacientes tendem a apresentar outras manifestações clínicas, com períodos de exacerbação e remissões⁸. Os resultados laboratoriais mais frequentemente observados são anticorpos antinucleares, anti-DNA e as desordens hematológicas⁷. Os pacientes que apresentam anticorpos antifosfolípidos têm maior risco de evolução com eventos trombóticos e hipertensão arterial, aumentando assim a probabilidade de um acidente vascular encefálico⁹.

A sobrevivência a curto e longo prazo de pacientes com LES na faixa de 5 a 10 anos tem melhorado significativamente nas últimas 5 décadas¹⁰. Num estudo realizado em 2006, os autores observaram que 17 pacientes de um total de 207 morreram. Os sobreviventes cumulativos em 5, 10 e 15 anos após o diagnóstico foram de 96%, 93% e 76%, respectivamente. Em seis pacientes (35,3% dos óbitos), o evento final foi causado por manifestações da doença ativa, como insuficiência renal e coagulação intravascular

disseminada. Em 11 doentes (64,7%), o evento final foi uma complicação da doença e/ou o seu tratamento, principalmente as infecções¹¹.

Em outro estudo os valores estimados das proporções de sobrevida global para os pacientes com LES segundo o método de Kaplan Meier foram de 96% ao 1º ano, 93% aos 2 anos, 88% aos 5 anos, 80% aos 10 anos, 75% aos 20 anos¹².

OBJETIVOS

O objetivo geral foi estudar a sobrevida de pacientes com LES em acompanhamento no serviço de Reumatologia no Ambulatório Araújo Lima (AAL) / Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Universidade Federal do Amazonas, no período de 2002 a 2011.

Os objetivos específicos foram avaliar as manifestações clínicas iniciais, evolutivas e alterações laboratoriais do LES nos pacientes; associar os achados clínicos e laboratoriais com dados demográficos, idade de início de doença, tempo de doença, comorbidades e terapêutica; enumerar os pacientes da coorte que já faleceram e a respectiva causa mortis; e identificar número e motivo de abandonos do tratamento realizado no serviço de Reumatologia.

METODOLOGIA

É um estudo descritivo, de caráter retrospectivo, por revisão de prontuários de pacientes atendidos até dezembro de 2012. Foi desenvolvido na Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Faculdade de Medicina (FM), Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) e serviço de reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL). O projeto está registrado na Plataforma Brasil – Ministério da Saúde sob o número CAAE 02318812.6.0000.5020.

População de Estudo

O AAL atende em seu serviço de reumatologia cerca de 700 pacientes com LES. Efetuamos a revisão dos 435 prontuários de pacientes que estavam cadastrados no serviço de Reumatologia do AAL, a fim de identificar o perfil demográfico, clínico, laboratorial e sobrevida dos pacientes.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram: pacientes com quatro ou mais critérios para classificação de lúpus eritematoso sistêmico, de acordo com o proposto pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR); e pacientes de ambos os sexos, de todas as faixas etárias, que estavam em acompanhamento no serviço de Reumatologia do AAL, durante o período de janeiro de 2002 a dezembro de 2011. Os critérios de exclusão foram prontuários indevidamente preenchidos ou extraviados.

Riscos e benefícios

A pesquisa não apresentou riscos à vida, à saúde ou à integridade física dos participantes, visto que o anonimato dos participantes do estudo foi preservado. Não houve, também, concessão de quaisquer benefícios aos mesmos (pessoal, material ou financeiro).

Procedimentos

Foi realizada revisão de prontuários do AAL e HUGV, a fim de identificar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com LES. Dentre os dados analisados têm-se: local de nascimento, sexo, idade de início da doença, tempo de evolução, critérios diagnosticados do lúpus, história de fatores de risco para Doença arterial coronariana (DAC), manifestações clínicas, alterações laboratoriais e tratamento. Os dados foram registrados em uma planilha de coleta de dados.

Consolidação e análise dos dados

As informações sobre os pacientes que sofreram interrupção no acompanhamento do LES foram registradas em um banco de dados no programa Epi Info. Análises estatísticas foram conduzidas, utilizando-se testes do qui-quadrado e t de student ou teste de Mann Whitney para testar diferenças entre variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Métodos padrões de análise para estudos descritivos foram conduzidos. A análise dos dados foi iniciada com descrição estatística simples, intervalo de confiança (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. A curva de sobrevida foi formulada a partir da análise de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

No período de agosto de 2012 a junho de 2013, foram revisados e analisados os prontuários de 435 pacientes, cujos prontuários se encontram cadastrados no serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL).

Dos 435 prontuários de pacientes revisados para o estudo, houve exclusão de 28 pacientes devido à perda de contato, impossibilitando o resgate de informações para serem aplicadas no estudo de sobrevida, mas foram incluídos nos dados epidemiológicos. Excluindo os 28 pacientes com os quais não obtivemos êxito na tentativa de contato, restaram 407 pacientes. Destes, 48 (11,8%) evoluíram para óbito. O número de pacientes do sexo feminino foi 385 (94,5%), e do sexo masculino 22 (5,5%). A média de idade, em anos, foi de $34,6 \pm 11,04$.

Da revisão de prontuários, foram obtidos a idade de início da doença, o tempo médio de doença, o tempo de acompanhamento ambulatorial no AAL e a quantidade de critérios diagnósticos de 1982 do Colégio Americano de Reumatologia achados à época da primeira consulta. (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição segundo a idade de início da doença, tempo de doença, tempo de acompanhamento e número de critérios diagnósticos do ACR-1982 dos 407 pacientes.

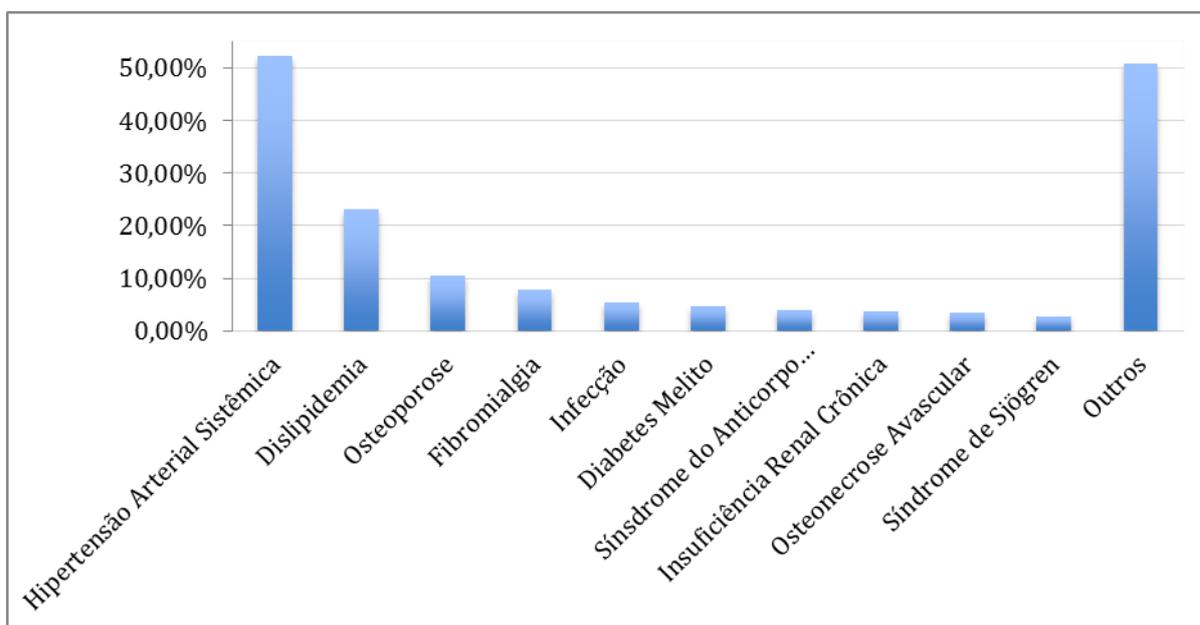
Variáveis	Média (DP)
Idade de início da doença (anos)	25,8±11,04
Tempo de doença (anos)	8,94±5,01
Tempo de acompanhamento no AAL (anos)	7,4±4,92
Número de critérios de 1982	5,74±1,85

DP = desvio padrão; ACR = Colégio Americano de Reumatologia.

Do total de 407 pacientes foram avaliadas também as principais comorbidades associadas, terapêutica utilizada, casos de gravidez e episódios de internação registrados em prontuário.

As principais comorbidades encontradas nos 407 pacientes foram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), que estava presente em 213 pacientes (52,4%), dislipidemia presente em 95 pacientes (23,3%) e Osteoporose presente em 43 (10,6%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição segundo a frequência das comorbidades encontradas nos 407 pacientes diagnóstico de LES atendidos pelo serviço de Reumatologia no AAL/HUGV.

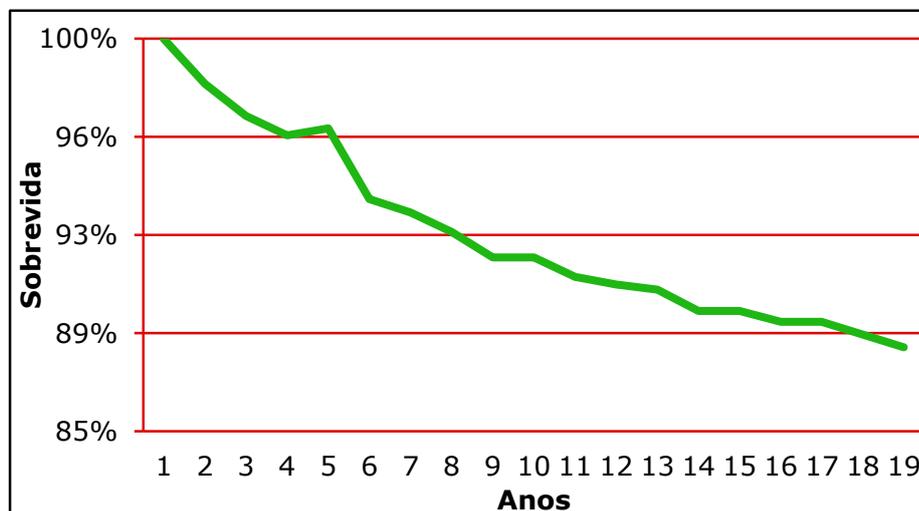


As medicações mais utilizadas para o tratamento da doença foram a prednisona (97,7%), antimaláricos (90,1%) e azatioprina (46,4%). Das 384 mulheres que fizeram acompanhamento no serviço ambulatorial, 77 engravidaram durante o tratamento, representando 20,05% das mulheres. O número de pacientes que sofreram um ou mais episódios de internação foi de 153 (35,2%).

Dos 28 pacientes que abandonaram o acompanhamento, 6 (21,4%) foram devido à mudança de domicílio, 5 (17,8%) trocaram de acompanhamento e 17 (60,7%) não foi conseguido contato.

Dos 48 pacientes que evoluíram para óbito, 25 (52,08%) tiveram sobrevida de até 5 anos e o último óbito foi registrado com 18 anos de doença (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribuição da sobrevida dos pacientes atendidos pelo Serviço de Reumatologia no AAL/HUGV.



Em 1, 5, 10, 15 e 18 anos tivemos uma sobrevida, respectivamente, de 98,28%, 93,85%, 90,9%, 89,6% e 88,2%. Outros estudos foram usados como base para efeito comparativo (Tabela 2).

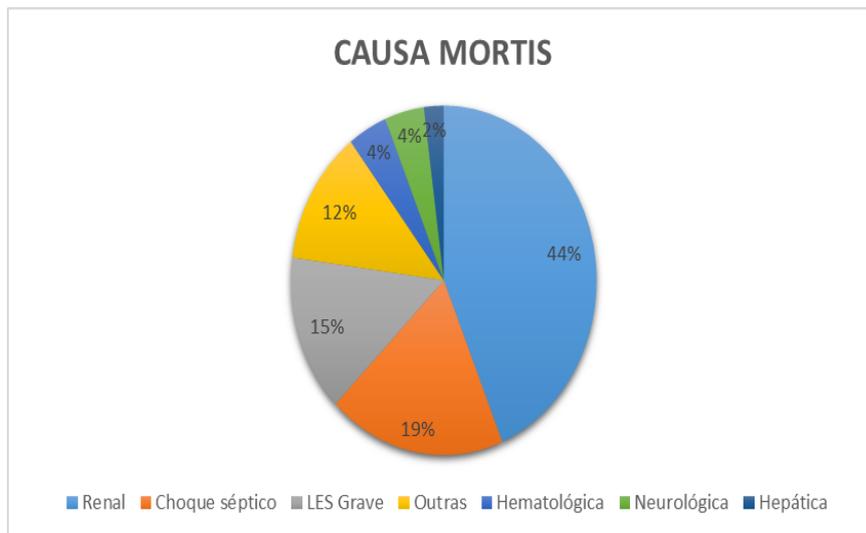
Tabela 2. Sobrevida de Pacientes com LES em diferentes estudos.

	Período do estudo / Duração	Números de casos	País	1 ano	5 anos	10 anos
Wong ¹³	1985 - 1989	156	China	NR	97%	94%
Doria ¹¹	40 anos	207	Itália	NR	96%	93%
Appenzeller ¹²	1974 - 2001	509	Brasil	96%	88%	80%
Presente estudo	2002 - 2012	407	Brasil	98%	93%	90%

LES= Lúpus Eritematoso Sistêmico; NR= Não realizado.

Dos 48 pacientes que evoluíram para óbito, 21 (44%) foram devido a complicações renais, 9 (19%) faleceram devido à septicemia e 7 (15%) faleceram devido à gravidade da atividade da doença. Dentre as causas hematológicas e neurológicas, tivemos 2 óbitos em cada (4%). Quanto às causas hepáticas, foi registrado 1 (2%) óbito. Tivemos, ainda, 6 (16%) óbitos de causas desconhecidas. (Gráfico 3)

Gráfico 3. Distribuição da frequência das causas mortis dos 48 pacientes em acompanhamento no AAL que evoluíram para óbito.

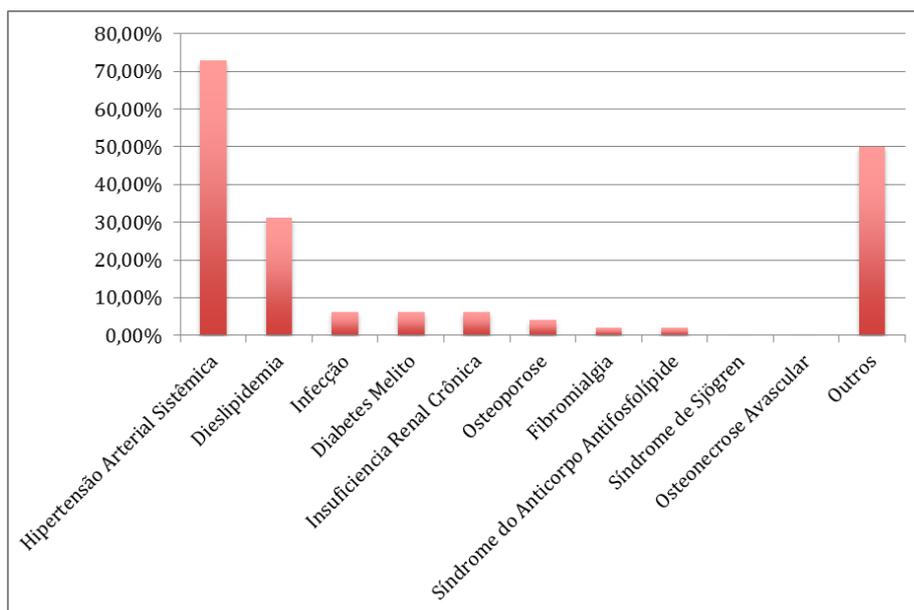


Desses 48 pacientes, encontramos 46 mulheres (95,8%) e 2 homens (4,2%). A idade média de início da doença foi de $24,02 \pm 8,65$ anos, o tempo médio de doença foi de $8,8 \pm 4,3$ anos, o tempo de acompanhamento médio encontrado foi de $7,3 \pm 4,9$ e a quantidade de critérios diagnósticos do ACR-1982 foram de $6,21 \pm 1,57$.

A relação do tempo de doença entre os pacientes que evoluíram para óbito e os pacientes que continuam vivos se mostrou significativa ($p=0,002$).

Dentre as comorbidades encontradas nos pacientes que tiveram esse desfecho encontramos a HAS, dislipidemia, infecção bacteriana e diabetes mellitus como as mais frequentes (Gráfico 4). A comparação da presença de HAS em pacientes que foram a óbito com os acompanhados vivos mostrou significância com $p=0,003$.

Gráfico 4. Distribuição segundo a frequência das comorbidades encontradas nos 48 pacientes com LES atendidos pelo serviço de Reumatologia no AAL/HUGV que evoluíram para óbito.



A terapêutica utilizada no tratamento dos 48 pacientes que evoluíram para óbito consistiu em prednisona em 100% dos pacientes, antimaláricos presentes em 39 (81,25%) dos tratamentos, ciclofosfamida presente em 22 (45,8%) pacientes e azatioprina em 20 pacientes (41,7%). Oito mulheres (17,39%) engravidaram durante o tratamento. Dentre estes 48 pacientes, 43 (89,6%) tiveram pelo menos um período de internação na fase de acompanhamento.

DISCUSSÃO

As estimativas de aumento da sobrevivência de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico são notórias a partir da década de 1970, quando se observou em seguimento de 146 pacientes durante o período de 10 anos, uma sobrevida próxima de 95% em 5 anos e 90% aos 10 anos¹⁴. O aumento da sobrevida de pacientes lúpicos está relacionado com a evolução da terapêutica disponível e meios diagnósticos mais precisos e precoces.

A relação mulher/homem na literatura é de 10:1³. Em nosso estudo, a relação encontrada foi de 8:1, mostrando semelhança com os estudos realizados e indicando, também, uma maior adesão masculina ao tratamento da doença. O tempo de doença encontrado em um estudo realizado com 509 pacientes no Brasil, no ano de 2004, variou de um mês a 28 anos, tendo como média 4,6 anos, enquanto o tempo médio de seguimento foi de 3,1 anos¹². No presente estudo, em que 407 pacientes foram estudados, o tempo médio de doença foi de 8,94 anos. Já o tempo médio de seguimento foi de 7,4 anos. Estes resultados se devem, possivelmente, pelo fato de o serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) ser uma referência no acompanhamento de pacientes com lúpus na Amazônia, além da melhoria na qualidade da assistência com o passar dos anos.

Um estudo realizado em 2006 encontrou uma sobrevida após 5, 10 e 15 anos de 96%, 93% e 76%, respectivamente¹¹. Quando comparada ao nosso estudo vemos que até o ano 10 há semelhanças nas taxas de sobrevivência dos pacientes, visto que encontramos para tais marcas temporais os valores de 93,85%, 90,9% e 89,18%, enquanto um estudo realizado no ano de 2004 encontrou a sobrevida de 88% aos 5 anos e 80% aos 10 anos¹².

O presente estudo demonstrou que pacientes hipertensos possuem pior sobrevida quando comparados aos que não possuem HAS ($p=0,003$), valor semelhante ao encontrado no estudo feito em 2004, em que foi obtido $p=0,002$ nessa mesma relação¹², fato que pode ser justificado pela incidência de acometimento renal e terapia com corticoesteróides. Estudos anteriores relatam que para cada milímetro de aumento de pressão arterial sistólica nos pacientes com lúpus, há o aumento de risco de mortalidade em 2%⁹.

O nosso estudo é semelhante ao realizado em Campinas no ano de 2004, no que se refere em relação à idade média dos pacientes avaliados, em que se encontrou uma média de idade de 31,2 anos. No nosso estudo, a média ficou em 34,06 anos¹².

A principal causa de morte encontrada em nosso estudo foi o comprometimento renal em 21 pacientes, 44% dos 48 óbitos, episódios de complicações de quadros infecciosos em 9 pacientes (19%) e agravamento da doença sendo a terceira causa mortis mais frequente, com 7 pacientes. Num estudo realizado com 207 pacientes em 2006, na Universidade de Pádua, na Itália, foi encontrada como a causa mais frequente o agravamento da doença, com 64,7%, à frente das causas renais com 35,3% e das infecções, com 23,5%¹¹. Quadro infeccioso foi colocado como principal causa de óbito no estudo de 2004 com 43,1%¹². É possível, pelo fato de termos realizado um estudo retrospectivo,

através da análise de prontuários, ocorrer fator confundidor na avaliação da causa morte, uma vez que muitos registros de óbito são preenchidos de maneira incompleta ou inconclusiva. É possível, também, que a doença renal estivesse presente concomitantemente ao acometimento renal causado pela atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Por se assemelhar com o estudo realizado na Universidade de Pádua, podemos pensar na junção das causas renais e na atividade da doença como um só grupo, representando 59% do total de mortes.

Sabe-se que os principais fatores de mau prognóstico nos pacientes com lúpus são o envolvimento renal, neurológico e hematológico². No presente estudo, encontramos que o envolvimento renal, neurológico e hematológico se fizeram presentes em 52% dos pacientes que evoluíram a óbito. Quanto às causas infecciosas, como a septicemia, a literatura mostra que esta é uma importante causa de morte no lúpus¹⁵. Na amostra estudada, as causas infecciosas compreenderam a segunda principal causa de morte isolada, possivelmente secundária à imunossupressão.

CONCLUSÃO

Durante o período abordado pelo estudo (entre os anos de 2002 a 2011), observou-se uma taxa de 11,8% de óbitos, o que corresponde a 48 pacientes. Com esse estudo, foi possível concluir que os pacientes com LES continuam tendo uma alta taxa de mortalidade, se levarmos em consideração a faixa etária da população estudada. Porém, apesar da alta mortalidade, observou-se um importante aumento na sobrevida da doença, principalmente nos 15 primeiros anos após o diagnóstico. Foi possível, concluir que os nossos dados se assemelham aos de outras avaliações sobre mortalidade e sobrevida nos pacientes com LES. As principais causas de morte foram atividade da doença e infecção, sendo o acometimento renal a principal atividade da doença encontrada.

REFERÊNCIAS

1. Liu LL, Li XL, Wang LN, Yao L, Fan QL, Li ZL. Successful Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus Complicated With Autoimmune Thyroid Disease Using Double-Filtration Plasmapheresis: A Retrospective Study. *J Clin Apher.* 2011; 26(4):174-80.
2. Houssiau FA. Toward Better Treatment for Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2011; 365(20):1929-30.
3. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006; 15(5):308-18.
4. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(4):551-58.
5. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus.* 2010; 19(2):119-29.
6. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365(22):2110-21.

7. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic Review of the Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in the Asia-Pacific Region: Prevalence, Incidence, Clinical Features, and Mortality. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2012; 64(2):159-68.
8. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, *et al.* Consenso Brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol*. 2002; 42(6):362-70.
9. Seleznick MJ, Fries JF. Variables Associated With Decreased Survival in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1991; 21(2):73-80.
10. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global Trend of Survival and Damage of Systemic Lupus Erythematosus: Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012; 41(6):803-09.
11. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, *et al.* Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med*. 2006; 119(8):700-06.
12. Appenzeller S, Costallat LTL. Análise de Sobrevida Global e Fatores de Risco para Óbito em 509 Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol*. 2004; 44(3):198-205.
13. Wong KL. Pattern of SLE in Hong Kong Chinese: A cohort study. *Scand J Rheumatol*. 1992; 21(6):289-96.
14. Fries JF, Weyl S, Holman HR. Estimating prognosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1974;57(4):561-65.
15. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991; 21(1):55-64.