



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Os Desafios no Diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistémico

Mariana Assis da Silva Salsinha Rocha

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Doutora Catarina Santos
Coorientadora: Doutora Margarida Oliveira

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Aos meus queridos avós, Feliciano, João Maria e Maria Rita.

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”
Antoine de Saint-Exupéry

Agradecimentos

Aos meus pais, pelos valores que me inculcaram e pelo seu amor incondicional.

À minha irmã, por estar sempre por perto, mesmo estando longe.

Ao Diogo, por todo o amor, paciência e compreensão.

À minha família e amigos, pelas minhas inevitáveis ausências e por todo o seu carinho.

À minha orientadora Doutora Catarina Santos e coorientadora Doutora Margarida Oliveira, que tornaram todo o trabalho possível, e pelos ensinamentos que me transmitiram.

Aos professores Célia Nunes e Fernando Ferreirinho, por todo o auxílio na vertente estatística.

À enfermeira Maria José Mugeiro, por toda a sua ajuda e colaboração.

Às amigas da segunda casa, obrigada por estarem sempre presentes, a Covilhã será para sempre um local especial graças a vocês.

À Faculdade Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, pela minha formação e crescimento profissional e pessoal.

Resumo

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença autoimune, de curso flutuante, envolvimento multiorgânico e, habitualmente, com evolução crónica. O diagnóstico desta patologia é feito com base nas manifestações clínicas e alterações laboratoriais, e com o auxílio dos critérios de classificação revistos do Colégio Americano de Reumatologia de 1997. No entanto devido à sua grande heterogeneidade sintomatológica, o diagnóstico torna-se frequentemente um desafio. A Nefropatia Lúpica está presente em aproximadamente 50% dos doentes, tendo também um espectro variável de apresentações. A terapêutica farmacológica existente é por vezes pouco satisfatória e está associada a efeitos adversos não desprezíveis. O objetivo deste estudo passa por perceber quais as principais formas de apresentação clínica desta patologia na população da Beira Interior, como se manifesta em termos de nefropatia, e se existe relevância da terapêutica de indução e da presença de antecedentes pessoais ou familiares no curso da doença.

Materiais e métodos: É um estudo observacional de tipo longitudinal e retrospectivo, descritivo e correlacional. Os dados clínicos foram recolhidos num único momento entre janeiro e fevereiro de 2019, através das bases de dados dos serviços de Nefrologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco e Reumatologia do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, bem como do programa *SClinic*. Na análise e tratamento estatístico dos dados investigaram-se as relações entre as variáveis sociodemográficas e epidemiológicas, e caracterizaram-se as formas de apresentação e as manifestações renais ao longo do curso da doença, bem como a terapêutica de indução adotada, através do software *Statistical Package for the Social Sciences®*, versão 25 para *Windows®*.

Resultados: A população do estudo é constituída por 37 pacientes, 4 (10,8%) do género masculino e 33 (89,2%) do género feminino, com uma média de idades de 46,33 ($\pm 12,57$) anos. Os antecedentes pessoais mais prevalentes foram os cardiovasculares (62,2%), os endocrinometabólicos (45,9%), os gastrointestinais (43,2%), e os neuropsiquiátricos (35,1%), enquanto que os antecedentes familiares se mostraram pouco relevantes (10,8%). Relativamente às manifestações iniciais de acordo com os critérios, as mais comuns foram a artrite (69,4%), as manifestações mucocutâneas e imunológicas (ambas com 61,1%), as hematológicas (50,0%) e as alterações do sedimento urinário (38,9%). Ao longo do curso da doença, as alterações nefrológicas mais apresentadas foram também as alterações assintomáticas (59,5%) e a síndrome/proteinúria nefrótica (21,6%). A média do primeiro valor de proteinúria registado foi de 2,832 ($\pm 3,271$) gramas nas 24 horas, tendo sido observada uma relação estatisticamente significativa entre o mesmo e a presença de síndrome/proteinúria nefrótica ao longo do curso da doença ($p\text{-value}=0,033$). Dos 19 pacientes com resultado de biópsia renal, a classe IV foi a mais prevalente ($n=11$). A corticoterapia foi a medida farmacológica mais utilizada (91,4%), seguida pelo micofenolato de mofetil (20,0%). Não existe relação entre as combinações terapêuticas e o número de recidivas registadas. No entanto, foi

demonstrada uma relação estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,048$) entre as alterações iniciais do sedimento urinário (segundo os critérios) e o uso de ciclofosfamida.

Conclusões: Os resultados obtidos levam a concluir que esta patologia pode ter um impacto significativo na qualidade de vida, principalmente quando compromete sistemas como o nefrogénico. O seu diagnóstico, tipicamente desafiador, aliado à terapêutica que muitas vezes é insuficiente para o controlo dos sintomas, torna urgente a procura de novas terapêuticas e o estabelecimento de *guidelines* para orientação diagnóstica e do *follow-up* dos pacientes.

Palavras-chave

Lúpus Eritematoso Sistémico, Diagnóstico, Nefropatia Lúpica, Terapêutica de Indução, Antecedentes Pessoais e Familiares.

Abstract

Introduction: Systemic lupus erythematosus is an autoimmune fluctuating disease, with multiorganic involvement and usually chronic evolution. The diagnosis is based on clinical expressions, laboratory abnormalities, and with the aid of the revised classification criteria of the American College of Rheumatology of 1997. However, due to its great symptomatologic heterogeneity, diagnosis often becomes a challenge. Lupus Nephropathy is present in approximately 50% of patients, and also has a variety of appearances. The pharmacological therapy available is typically unsatisfactory and associated with undesirable side effects. The purpose of this study is to understand the main types of clinical expressions in the population of Beira Interior, how the disease manifests in terms of nephropathy, and whether there is relevance of the induction therapy or the personal and family history in the course of disease.

Materials and methods: This is an observational study that is longitudinal and retrospective, descriptive and correlational. The clinical data was collected on a single occasion between January and February of 2019, supported by the databases of the services of Nephrology of the Local Health Unit of Castelo Branco and Rheumatology of the University Hospital Center of Cova da Beira, as well as the *SClinic* program. In the analysis and statistical treatment of the data, the relationships between the sociodemographic and epidemiological variables were investigated. The forms of presentation and renal manifestation throughout the course of the disease were also characterized, as well as the induction therapy adopted through *Statistical Package for the Social Sciences*® software, version 25 for *Windows*®.

Results: The study population consists of 37 patients, 4 (10,8%) males and 33 (89,2%) females, with an average of 46,33 (\pm 12,57) years of age. The most prevalent pre-existing disorders were cardiovascular (62,2%), endocrine metabolic (45,9%), gastrointestinal (43,2%), and of neuropsychiatric origin (35,1%), while family history was shown to be irrelevant (10,8%). The most frequent initial expressions according to the criteria were arthritis (69,4%), mucocutaneous (61,1%), immunological (61,1%), and haematological manifestations (50,0%), and in addition, alterations in urinary sediment (38,9%). During the course of the disease, the most nephrological alterations presented were also asymptomatic alterations (59,5%) and nephrotic syndrome/proteinuria (21,6%). The mean of the first recorded value of proteinuria was 2,832 (\pm 3,271) grams at 24 hours. A statistically significant relationship was observed between the value of proteinuria and the presence of nephrotic syndrome/proteinuria over the course of the disease (p -value=0,033). Of the 19 patients with renal biopsy results, class IV was the most prevalent (n=11). Corticosteroids were the most used pharmacological treatment (91,4%), followed by mycophenolate mofetil (20,0%). There was no relationship between the therapeutic combinations and the number of recurrences recorded. However, statistically significant relation (p -value=0,048) was demonstrated between the initial changes of the urinary sediment (according to the criteria) and the use of cyclophosphamide.

Conclusions: The results obtained lead to the conclusion that this pathology can have a significant impact on the quality of life, especially when it compromises systems such as the nephrogenic system. The diagnosis that is typically challenging, together with therapy that is often insufficient to control the symptoms, makes it urgent to seek new therapies and establish *guidelines* for the diagnosis and the *follow-up* of patients.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Diagnosis, Lupus Nephropathy, Induction Therapy, Personal and Family History.

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia	3
2.1 Tipo de Estudo	3
2.2 Amostra	3
2.3 Método de recolha de dados	3
2.4 Análise estatística	4
3. Resultados	7
3.1 Dados sociodemográficos e epidemiologia	7
3.2 Caracterização das manifestações iniciais	9
3.3 Caracterização das manifestações renais ao longo do curso da doença	13
3.4 Caracterização da terapêutica de indução realizada	16
3.5 Outros resultados	19
4. Discussão	21
5. Limitações	29
6. Considerações finais	31
7. Referências Bibliográficas	33
Anexos	37
Anexo 1 - Parecer da Comissão de Ética na ULSCB	37
Anexo 2 - Parecer da Comissão de Ética no CHUCB	39
Anexo 3 - Tabelas de apoio às temáticas abordadas	41
Anexo 4 - Verificação de pressupostos para a utilização de estatística paramétrica	43

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição por género, raça, escolaridade e área de residência.	7
Tabela 2 - Distribuição por idade.	7
Tabela 3 - Distribuição por grupos de antecedentes pessoais e existência de antecedentes familiares.	8
Tabela 4 - Distribuição por registo de recidivas.	8
Tabela 5 - Distribuição pelos grupos de manifestações iniciais englobadas nos CCRCAR.	9
Tabela 6 - Distribuição pelos grupos de manifestações iniciais não englobadas nos CCRCAR.	9
Tabela 7 - Correlação entre as manifestações iniciais de acordo com os CCRCAR e o género.	10
Tabela 8 - Correlação entre as manifestações iniciais de acordo com os CCRCAR e a raça.	11
Tabela 9 - Correlação entre as manifestações iniciais de acordo com os CCRCAR e o número de recidivas registado.	12
Tabela 10 - Distribuição das alterações renais iniciais pelas diferentes formas de apresentação nefrológica.	13
Tabela 11 - Distribuição das diferentes manifestações nefrológicas ao longo do curso da doença.	13
Tabela 12 - Correlação entre as formas de apresentação nefrológica iniciais e ao longo do curso da doença, com o desenvolvimento posterior de DRC.	14
Tabela 13 - Valores de proteinúria inicial (ao diagnóstico ou 1º valor registado).	14
Tabela 14 - Distribuição quanto à realização de biópsia renal.	15
Tabela 15 - Relação entre os níveis de proteinúria com os resultados de biópsia renal, AP nefrouinários, recidivas e manifestações renais ao longo do curso da doença.	15
Tabela 16 - Distribuição por terapêutica de indução utilizada.	16
Tabela 17 - Distribuição por combinações de terapêuticas de indução utilizadas.	16
Tabela 18 - Relação entre as combinações terapêuticas e o número de recidivas registadas.	17
Tabela 19 - Relação entre as terapêuticas de indução e as alterações iniciais do sedimento urinário (segundo os CCRCAR).	18
Tabela 20 - Distribuição dos valores de complemento C3, C4 e CH50, de ANAs e de Anti-dsDNA.	19
Tabela 21 - Distribuição dos valores de complemento C3, C4 e Anti-dsDNA segundo o género.	19
Tabela A1 - Critérios de classificação revistos do Colégio Americano de Reumatologia de 1997 (CCRCAR).	41
Tabela A2 - Critérios de classificação da NL baseados na classificação abreviada da Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS).	41
Tabela A3 - Teste à normalidade e à homogeneidade de variâncias das variáveis biópsia, AP nefrouinários, recidivas e manifestações renais ao longo do curso da doença, tendo em conta o valor de proteinúria.	43

Lista de Acrónimos

AINE's	Anti-inflamatórios não esteroides
ANAs	Anticorpo anti-nuclear
Anti-dsDNA	Anti-DNA nativo
Anti-Sm	Anti-Smith
AP	Antecedentes pessoais
CCRCAR	Critérios de classificação revistos do Colégio Americano de Reumatologia de 1997
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
DP	Desvio padrão
DRC	Doença Renal Crónica
GNRP	Glomerulonefrite rapidamente progressiva
g/24h	Gramas nas 24 horas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IM	Intramuscular
ISN/RPS	Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal
IV	Intravenosa
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
LRA	Lesão renal aguda
MMF	Micofenolato de mofetil
NL	Nefropatia Lúpica
S/P	Síndrome ou proteinúria
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> ®
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

1. Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), com uma prevalência entre 0,1 e 0,2% na população portuguesa, é uma doença autoimune e, habitualmente, com evolução crónica, que cursa com envolvimento multiorgânico, estando associada não só a um aumento da morbilidade e mortalidade, como também a custos sociais significativos.(1-3) A sua etiologia é multifatorial combinando fatores imunológicos com fatores genéticos, hormonais e ambientais, que podem influenciar as características clínicas, a severidade e o prognóstico da doença.(2,4)

Esta patologia afeta predominantemente mulheres, numa proporção de aproximadamente 9:1, com especial enfoque para aquelas em idade reprodutiva.(2,5) No entanto, também se pode manifestar noutras idades e em homens, sendo que estes últimos geralmente apresentam doença mais severa.(6) Para além da idade e do género, a sua prevalência também é influenciada pela etnia, sendo mais comum e, habitualmente mais severa, em populações não-caucasianas.(7)

O diagnóstico de LES é feito com base nas manifestações clínicas e alterações laboratoriais típicas.(2) Os critérios de classificação revistos do Colégio Americano de Reumatologia de 1997 (CCRCAR) têm sido amplamente utilizados como auxiliares, sendo o diagnóstico feito com 95% de especificidade e 85% de sensibilidade quando os pacientes apresentam 4 ou mais de 11 critérios.(8) Apesar destes critérios serem os mais frequentemente utilizados, existem ainda outros como por exemplo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012* que apesar de apresentarem uma maior sensibilidade, têm uma especificidade inferior (97% e 84%, respetivamente).(9) Os sintomas mais comuns incluem astenia, febre, perda de peso, erupção cutânea, alopecia e artrite. Sintomas menos frequentes, mas habitualmente mais graves, incluem os relacionados aos sistemas cardiovascular, respiratório, renal, hematológico e neuropsiquiátrico.(10) No entanto, devido à sua grande heterogeneidade clínica e sintomatológica, este diagnóstico torna-se frequentemente um desafio, apresentando sintomatologia por períodos de tempo variáveis, mas que poderão ser longos, e superiores a um ano, requerendo múltiplas avaliações e com alguns pacientes a apresentarem diagnósticos alternativos antes do definitivo.(1,5)

O LES é caracterizado por um curso flutuante, alternando entre períodos de remissão e períodos de agudização ou recaída.(11) Apesar de existirem várias definições, as agudizações podem ser descritas como um aumento da atividade da doença, em um ou mais sistemas, e envolvendo sintomas novos ou agravados que requerem um tratamento alternativo ou uma intensificação da terapêutica.(10,12) Estas agudizações podem ser observadas em 27-66% dos pacientes, estando esta variabilidade associada por exemplo às diferenças terapêuticas e duração de seguimento dos pacientes.(12) As principais agudizações orgânicas, como aquelas que envolvem os rins e o sistema nervoso central, estão associadas a maior utilização dos recursos de saúde bem como a um impacto significativo na qualidade de vida.(11)A Nefropatia Lúpica (NL), condição que aumenta o risco de falência renal, doença cardiovascular e morte, está presente

em aproximadamente 50% dos doentes com LES.(13) O espectro de apresentação clínica pode variar de lesões ligeiras até à esclerose glomerular, que subsequentemente conduz a Doença Renal Crónica (DRC) estadio 5.(14) A biópsia renal é altamente recomendada em todos os pacientes para os quais a NL é suspeita, permitindo classificar o tipo de envolvimento renal, avaliar a sua atividade e, desta forma, guiar o tratamento.(15)

O tratamento farmacológico assenta essencialmente nos anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), corticosteroides, antipalúdicos de síntese, imunossuppressores e biotecnológicos.(2) Para além disso, podem ainda ser utilizadas terapêuticas não farmacológicas e outras terapêuticas adjuvantes, como a vitamina D, cálcio, bifosfonatos, aspirina em baixa dose, antihipertensores ou estatinas.(8,16) Porém, a terapêutica é por vezes pouco satisfatória no controlo de sintomas e está ainda associada a um conjunto de efeitos adversos, contribuindo para limitações significativas na qualidade de vida.(1,5)

Considerando o acima exposto, este estudo pretende responder principalmente às seguintes questões:

1. Quais as principais formas de apresentação clínica do LES? Existem diferenças significativas entre as mesmas e o género, a raça ou o número de recidivas registadas?
2. Como se manifesta a NL ao longo do curso da doença?
3. A escolha da terapêutica de indução influenciou a existência de recidivas?
4. Qual a relevância dos antecedentes pessoais e familiares no LES?

2. Metodologia

2.1 Tipo de Estudo

Este estudo é do género observacional de tipo longitudinal e retrospectivo, descritivo e correlacional. Os dados foram recolhidos num único momento, e não existiu seguimento dos casos.

2.2 Amostra

A população do presente estudo é constituída por 37 pacientes, 16 seguidos na consulta de Nefrologia do Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), 19 na consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB), e 2 seguidos nos dois hospitais, ainda que em momentos diferentes. Desta forma, trata-se de uma amostra de conveniência pois foi seleccionada uma amostra da população “pacientes com Lúpus Eritematoso Sistémico da Beira Interior”, pela escolha da abordagem aos pacientes seguidos, em algum momento, nos serviços e hospitais acima referidos.

2.3 Método de recolha de dados

Para a recolha de dados, contactaram-se as Comissões de Ética da ULSCB e do CHUCB, das quais se obteve autorização para efetuar o estudo (anexos 1 e 2). A consulta de processos clínicos foi realizada entre janeiro e fevereiro de 2019, de acordo com os pacientes registados nas bases de dados do Serviço de Nefrologia da ULSCB e na base de dados *reuma.pt* do CHUCB. As informações foram obtidas não só através destas bases, mas também dos registos no programa *SClinic*.

Como critérios de inclusão consideraram-se doentes com diagnóstico de LES, seguidos em algum momento nas consultas de Nefrologia da ULSCB e de Reumatologia do CHUCB. Foram excluídos todos aqueles que apesar do diagnóstico inicial de LES, se concluiu não apresentarem critérios para o diagnóstico desta patologia.

Foram analisados um total de 41 processos clínicos, dos quais 39 cumpriram os critérios acima descritos, sendo estes últimos utilizados para o presente estudo.

As variáveis utilizadas no estudo foram:

- Dados epidemiológicos (género, idade, raça, escolaridade e área de residência);
- Antecedentes pessoais (AP) (cardiovasculares, respiratórios, endócrino-metabólicos, neoplásicos, neuropsiquiátricos, renais/urinários, digestivos, osteoarticulares, reprodutores, reumatológicos, sociais, outros);
- Antecedentes familiares relevantes;
- Manifestações iniciais (de acordo com os critérios revistos do Colégio Americano de Reumatologia de 1997, e outras manifestações não contempladas nestes critérios);
- Proteinúria Inicial em gramas nas 24 horas (g/24h);

- Resultado da biópsia renal;
- Medicação inicial (corticoesteróides, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil (MMF), ciclosporina, azatioprina, outras);
- Existência de recidivas;
- Manifestações a nível renal reportadas à apresentação e posteriormente ao longo do curso da doença (alterações urinárias assintomáticas, síndrome nefrítico, glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), síndrome ou proteinúria (S/P) nefrótica, lesão renal aguda (LRA), doença renal crónica (DRC));
- Valores de complemento (C3, C4, CH50);
- Anticorpo anti-nuclear (ANAs) e anti-DNA nativo (Anti-dsDNA).

Os antecedentes pessoais englobados na categoria “outros” referem-se sintomas recorrentes ou patologias dentárias, do foro otorrinolaringológico, infeccioso, oftalmológico, mucocutâneo e autoimune não incluído nos outros grupos - por exemplo síndrome antifosfolipídico que foi incluído em antecedentes cardiovasculares. Os antecedentes familiares contemplados dizem respeito a familiares de 1º e 2º grau, enquanto que o valor de proteinúria inicial refere-se ao primeiro valor disponível nos processos clínicos ou bases de dados, considerando-se preferencialmente, mas não obrigatoriamente aquele à apresentação inicial. A categoria “outras” relativa à terapêutica de indução engloba os AINE’s, outros analgésicos, metotrexato e relaxantes musculares. Considerou-se recidiva, todo o registo utilizando esta nomenclatura e todas as agudizações descritas que se relacionaram com um aumento da atividade da doença num ou mais sistemas, envolvendo novos sintomas ou sintomas agravados que obrigaram a um tratamento alternativo ou a uma intensificação da terapêutica já prescrita. Tal como referido relativamente ao valor de proteinúria inicial, os valores do complemento (C3, C4 e CH50) e dos ANAs e Anti-dsDNA, não se encontram obrigatoriamente correlacionados com o início da doença, estando neste caso ligados à sua presença (ou positividade) em qualquer momento ao longo do curso da doença.

2.4 Análise estatística

Após a recolha de dados, foi construída uma base de dados usando o software *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) versão 25 para *Windows*®, afim da realização do tratamento estatístico. Com o objetivo de descrever e sumarizar os dados, foi feita uma análise descritiva das variáveis quantitativas e qualitativas. Para as primeiras foram apresentadas as médias e os desvios padrão (DP), bem como o valor mínimo e máximo, e para as segundas a frequência absoluta e a frequência relativa (em percentagem).

Para avaliar a relação entre as variáveis nominais consideradas, recorreu-se a métodos de inferência estatística, como o teste do *Qui-Quadrado de Pearson* ou, no caso de frequência esperada inferior a 5 em mais de 20% das células, o teste *Exato de Fisher*. O teste *Exato de Fisher* pertence ao grupo de testes estatísticos exatos, e diferentemente do teste do *Qui-Quadrado de Pearson*, pode ser utilizado para todos os tamanhos amostrais, servindo para

analisar dados de uma tabela de contingência e tendo como objetivo verificar se as variáveis apresentadas são independentes. Por forma a medir o grau de associação entre estas variáveis, utilizou-se o coeficiente de associação *V de Cramer*, cuja classificação foi baseada no seguinte critério: $V \leq 0,1$ - associação fraca; $0,1 < V \leq 0,3$ - associação moderada; $V > 0,3$ - associação forte.(17)

Para avaliar a relação entre uma variável nominal e uma variável escalar, foram utilizados para verificar a normalidade o teste de *Shapiro-Wilk* se $n < 30$ ou o teste de *Kolmogorov-Smirnov* se $n \geq 30$, e o teste de *Levene* para verificar a homogeneidade de variâncias. No caso do pressuposto da normalidade ser rejeitado, utilizou-se o teste de *Mann-Whitney* (para relacionar duas amostras independentes) ou o teste de *Kruskal-Wallis* (para relacionar mais de duas amostras independentes).

3. Resultados

3.1 Dados sociodemográficos e epidemiologia

A população do estudo é constituída por 37 pacientes, sendo 4 do género masculino (10,8%) e 33 do género feminino (89,2%), com uma média de idades de 46,33 ($\pm 12,57$) anos. De salientar, que para esta média de idades não foi considerada a idade de um dos pacientes devido ao seu falecimento.

Relativamente ao nível de escolaridade, os resultados mais comuns foram o ensino primário (n=10, 27,8%), ensino secundário (n=9, 25,0%), e o ensino básico (n=8, 22,2%). A maioria dos pacientes residia no distrito de Castelo Branco (n=27, 73,0%).

Nas tabelas 1 e 2, encontram-se sumarizadas algumas informações relativas aos dados sociodemográficos.

Tabela 1 - Distribuição por género, raça, escolaridade e área de residência.

Variável		Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Género (n=37)	Feminino	33	89,2
	Masculino	4	10,8
Raça (n=37)	Caucasiana	35	94,6
	Negra	2	5,4
Escolaridade (n=36)	Sem escolaridade	1	2,8
	Ensino Primário	10	27,8
	Ensino Básico	8	22,2
	Ensino Profissional	2	5,6
	Ensino Secundário	9	25,0
	Licenciado ou grau superior de ensino	6	16,7
Área de Residência (n=37)	Distrito de Castelo Branco	27	73,0
	Distrito da Guarda	7	18,9
	Outros distritos portugueses	3	8,1

Tabela 2 - Distribuição por idade.

	Mínimo	Máximo	Média \pm DP
Idade (n=36)	20	72	46,330 \pm 12,572

Relativamente aos antecedentes pessoais apresentados, e como se pode concluir pela observação da tabela 3, os mais prevalentes foram os cardiovasculares (n=23, 62,2%) - que incluem por exemplo, hipertensão arterial, fenómenos trombóticos, insuficiência vascular, insuficiência cardíaca ou valvular, e o síndrome antifosfolipídico, os endocrinometabólicos (n=17, 45,9%) - que incluem dislipidemia, hipertrigliceridemia, obesidade ou excesso de peso,

diabetes, patologia tiroideia, e síndrome de cushing, os gastrointestinais (n=16, 43,2%) - das quais fazem parte enterites e colites de repetição, gastrite, polipose vesicular e gastrointestinal, litíase biliar, síndrome do intestino irritável, doença celíaca, hepatomegalia, hepatite, e cirrose, e os neuropsiquiátricos (n=13, 35,1%) - incluindo a depressão, neurose, distúrbios alimentares, ideação suicida, paralisia cerebral, crises de pânico, e neuropatias. O grupo “Outros” também foi bastante prevalente, no entanto este resultado é expectável devido à consideração de diversos e distintos grupos de sistemas. Nesta população os antecedentes familiares mostraram-se pouco frequentes (n=4, 10,8%) (tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição por grupos de antecedentes pessoais e existência de antecedentes familiares.

Variável	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	
Antecedentes pessoais (n=37)	Cardiovasculares	23	62,2
	Respiratórios	10	27,0
	Endocrinometabólicos	17	45,9
	Neoplásicos	7	18,9
	Neuropsiquiátricos	13	35,1
	Nefrourinários	8	21,6
	Gastrointestinais	16	43,2
	Osteoarticulares	9	24,3
	Sistema Reprodutor	7	18,9
	Reumatológicos	6	16,2
	Sociais	7	18,9
	Outros	19	51,4
Antecedentes familiares (n=37)	4	10,8	

Relativamente às recidivas, cujo registo está demonstrado na tabela 4, foi mais comum no curso da doença os pacientes apresentarem uma (n=11, 29,7%) ou mais do que uma recidiva (n=17, 46,0%), do que não apresentarem (n=9, 24,3%).

Tabela 4 - Distribuição do registo de recidivas.

Recidivas (n=37)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
0 recidivas registadas	9	24,3
1 recidiva registada	11	29,7
Mais que 1 recidiva registada	17	46,0

3.2 Caracterização das manifestações iniciais

De acordo com os CCRCAR (tabela 5), a manifestação inicial mais comum foi a artrite (n=25, 69,4%), seguida pelas manifestações mucocutâneas e imunológicas (ambas com n=22, 61,1%), hematológicas (n=18, 50,0%) e alterações do sedimento urinário (n=14, 38,9%). As manifestações menos comuns de acordo com estes critérios foram as neuropsiquiátricas (n=5, 13,9%) e a serosite (n=4, 11,1%). Pode consultar-se na tabela A1, anexo 3, os CCRCAR discriminados.

Relativamente a outras manifestações não englobadas nos CCRCAR, que se apresentaram em 26 dos 37 pacientes (72,2%), apenas foram considerados na tabela 6 as que se manifestaram com mais frequência. Destas manifestações as mais usualmente apresentadas foram outras alterações do sedimento urinário não inseridas nos CCRCAR - que incluem macro ou microhematúrias, hemoglobinúria, dismorfia eritrocitária, leucocitúria, e urobilinogenúria, alteração da bioquímica renal ou queixas urinárias (n=10, 27,8%), edemas (n=8, 22,2%) e alopecia (n=7, 19,4%).

Tabela 5 - Distribuição pelos grupos de manifestações iniciais englobadas nos CCRCAR.

CCRCAR (n=36)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Artrite	25	69,4
Manifestações mucocutâneas	22	61,1
Manifestações imunológicas	22	61,1
Manifestações hematológicas	18	50,0
Alterações do sedimento urinário	14	38,9
Manifestações neuropsiquiátricas	5	13,9
Serosite	4	11,1

Tabela 6 - Distribuição pelos grupos de manifestações iniciais não englobadas nos CCRCAR.

Manifestações iniciais não englobadas nos CCRCAR (n=36)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Total	26	72,2
Outras alterações do sedimento urinário, alteração da bioquímica renal ou queixas urinárias	10	27,8
Edemas	8	22,2
Alopecia	7	19,4
Aumento da Velocidade de Sedimentação	4	11,1
Fadiga	4	11,1
Anorexia e/ou perda de peso	3	8,3
Fenómeno de Raynaud ou acrocianose	3	8,3

Pela análise da tabela 7, podemos concluir que não existe nenhuma relação entre o género e as variáveis descritas, visto que $p\text{-value} > 0,05$ para todas elas, não permitindo a rejeição da hipótese de independência das variáveis. No entanto, parece haver evidência para a relação entre o género e as manifestações hematológicas visto que $p\text{-value} < 0,11$. Pelo coeficiente de correlação *V de Cramer*, podemos ainda verificar uma forte correlação entre as mesmas. Podemos inferir também que as manifestações mucocutâneas, a serosite, as alterações do sedimento urinário, manifestações hematológicas e imunológicas, foram mais prevalentes no género masculino, enquanto que as manifestações neuropsiquiátricas e a artrite foram mais prevalentes no género feminino. No entanto, é de admitir que pode existir algum enviesamento nesta informação devido ao facto do número de homens da população ser relativamente baixo.

Tabela 7 - Correlação entre as manifestações iniciais de acordo com os CCRCAR e o género.

			Género		<i>p-value</i>	<i>V de Cramer</i>
			Masculino	Feminino		
Manifestações iniciais (CCRCAR)	Manifestações mucocutâneas	Apresentou	3 (75,0%)	19 (59,4%)	1,000 #	0,101
		Não apresentou	1 (25,0%)	13 (40,6%)		
	Artrite	Apresentou	2 (50,0%)	23 (71,9%)	0,570 #	0,149
		Não apresentou	2 (50,0%)	9 (28,1%)		
	Serosite	Apresentou	1 (25,0%)	3 (9,4%)	0,390 #	0,156
		Não apresentou	3 (75,0%)	29 (90,6%)		
	Alterações do sedimento urinário	Apresentou	2 (50,0%)	12 (37,5%)	0,634 #	0,081
		Não apresentou	2 (50,0%)	20 (62,5%)		
	Manifestações neuropsiquiátricas	Apresentou	0 (0,0%)	5 (15,6%)	1,000 #	0,142
		Não apresentou	4 (100,0%)	27 (84,4%)		
	Manifestações hematológicas	Apresentou	4 (100,0%)	14 (43,8%)	0,104 #	0,354
		Não apresentou	0 (0,0%)	18 (56,3%)		
	Manifestações imunológicas	Apresentou	3 (75,0%)	19 (59,4%)	1,000 #	0,101
		Não apresentou	1 (25,0%)	13 (40,6%)		

#Teste Exato de Fisher

Pela observação das tabelas 8 e 9, podemos deduzir que não existe nenhuma relação entre as diferentes manifestações iniciais segundo os CCRCAR com a raça ou o registo de recidivas, visto que $p\text{-value} > 0,05$ para todas as relações, não permitindo a rejeição da hipótese de independência das variáveis.

Tabela 8 - Correlação entre as manifestações iniciais de acordo com os CCRCAR e a raça.

			Raça		p-value	V de Cramer
			Caucasiana	Negra		
Manifestações iniciais (CCRCAR)	Manifestações mucocutâneas	Apresentou	21 (61,8%)	1 (50,0%)	1,000 #	0,055
		Não apresentou	13 (38,2%)	1 (50,0%)		
	Artrite	Apresentou	24 (70,6%)	1 (50,0%)	0,524 #	0,102
		Não apresentou	10 (29,4%)	1 (50,0%)		
	Serosite	Apresentou	4 (11,8%)	0 (0,0%)	1,000 #	0,086
		Não apresentou	30 (88,2%)	2 (100,0%)		
	Alterações do sedimento urinário	Apresentou	14 (41,2%)	0 (0,0%)	0,511 #	0,193
		Não apresentou	20 (58,8%)	2 (100,0%)		
	Manifestações neuropsiquiátricas	Apresentou	5 (14,7%)	0 (0,0%)	1,000 #	0,097
		Não apresentou	29 (85,3%)	2 (100,0%)		
	Manifestações hematológicas	Apresentou	18 (52,9%)	0 (0,0%)	0,486 #	0,243
		Não apresentou	16 (47,1%)	2 (100,0%)		
	Manifestações imunológicas	Apresentou	21 (61,8%)	1 (50,0%)	1,000 #	0,055
		Não apresentou	13 (38,2%)	1 (50,0%)		

#Teste Exato de Fisher

Tabela 9 - Correlação entre as manifestações iniciais de acordo com os CCRCAR e o número de recidivas registrado.

			Número de recidivas			p-value	V de Cramer
			0	1	>1		
Manifestações iniciais (CCRCAR)	Manifestações mucocutâneas	Apresentou	6 (27,3%)	6 (27,3%)	10 (45,5%)	0,829 #	0,096
		Não apresentou	3 (21,4%)	5 (35,7%)	6 (42,9%)		
	Artrite	Apresentou	6 (24,0%)	9 (36,0%)	10 (40,0%)	0,587 #	0,182
		Não apresentou	3 (27,3%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)		
	Serosite	Apresentou	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	0,798 #	0,162
		Não apresentou	8 (25,0%)	9 (28,1%)	15 (46,9%)		
	Alterações do sedimento urinário	Apresentou	4 (28,6%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)	0,747 #	0,140
		Não apresentou	5 (22,7%)	6 (27,3%)	11 (50,0%)		
	Manifestações neuropsiquiátricas	Apresentou	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	0,569 #	0,202
		Não apresentou	7 (22,6%)	9 (29,0%)	15 (48,4%)		
	Manifestações hematológicas	Apresentou	4 (22,2%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)	0,688 #	0,181
		Não apresentou	5 (27,8%)	4 (22,2%)	9 (50,0%)		
	Manifestações imunológicas	Apresentou	7 (31,8%)	7 (31,8%)	8 (36,4%)	0,384 #	0,230
		Não apresentou	2 (14,3%)	4 (28,6%)	8 (57,1%)		

#Teste Exato de Fisher

3.3 Caracterização das manifestações renais ao longo do curso da doença

Pela análise das tabelas 10 e 11, podemos concluir que as formas de apresentação nefrológica mais comum foram as alterações urinárias assintomáticas (n=6, 42,9%) e a S/P nefrótica (n=5, 35,7%), enquanto que as manifestações mais frequentes ao longo do curso da doença foram mais uma vez as alterações urinárias assintomáticas (n=22, 59,5%) e a S/P nefrótica (n=8, 21,6%), bem como a LRA (n=5, 13,5%). Neste último conjunto de dados, é de notar que as manifestações urinárias assintomáticas foram excluídas da análise estatística subsequente por se considerar que a sua elevada prevalência possa estar associada com a resposta à terapêutica, constituindo desta forma um viés importante.

Tabela 10 - Distribuição das alterações renais iniciais pelas diferentes formas de apresentação nefrológica.

Formas de apresentação nefrológica inicial (n=14)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Alterações Urinárias Assintomáticas	6	42,9%
Síndrome/Proteinúria Nefrótica	5	35,7%
Síndrome Nefrítico	2	14,3%
GNRP	1	7,1%

Tabela 11 - Distribuição das diferentes manifestações nefrológicas ao longo do curso da doença.

Formas de apresentação nefrológica ao longo do curso da doença (n=37)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Alterações Urinárias Assintomáticas	22	59,5%
Síndrome/Proteinúria Nefrótica	8	21,6%
Lesão Renal Aguda	5	13,5%
Doença Renal Crónica	3	8,1%
Síndrome Nefrítico	2	5,4%

Como se pode concluir pela observação da tabela 12, não foi demonstrada nenhuma relação estatisticamente significativa entre as diversas formas de apresentação nefrológica, iniciais ou ao longo do curso da doença, com a progressão para DRC ($p\text{-value}>0,05$). Ainda assim, pode constatar-se que dos 2 doentes que se apresentaram inicialmente com síndrome nefrítico, um deles desenvolveu DRC, e dos 5 doentes que se apresentaram inicialmente com S/P nefrótica, também apenas um deles desenvolveu DRC. De notar ainda que, apesar disso, existe uma correlação forte entre a apresentação inicial com síndrome nefrítico e o posterior desenvolvimento de DRC, evidenciada pelo coeficiente *V de Cramer* (0,367).

Relativamente às apresentações nefrológicas subsequentes ao longo do curso da doença, pode concluir-se que dos 5 doentes que apresentaram LRA, um deles evoluiu para DRC, e dos 8 doentes que se apresentaram com S/P nefrótica, também só um deles desenvolveu DRC.

Tabela 12 - Correlação entre as formas de apresentação nefrológica iniciais e ao longo do curso da doença, com o desenvolvimento posterior de DRC.

		Desenvolvimento de DRC		<i>p-value</i>	<i>V de Cramer</i>
		Não	Sim		
Manifestações iniciais	Alterações Urinárias Assintomáticas (n=6)	6 (100,0%)	0 (0,0%)	1,000 #	0,131
	Síndrome Nefrítico (n=2)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,158 #	0,367
	Síndrome/Proteinúria Nefrótica (n=5)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0,362 #	0,172
	GMRP (n=1)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1,000 #	0,050
Manifestações ao longo do curso da doença	Lesão Renal Aguda (n=5)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0,362 #	0,172
	Síndrome Nefrítico (n=2)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	1,000 #	0,071
	Síndrome/Proteinúria Nefrótica (n=8)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,530 #	0,085

#Teste Exato de Fisher

Para os 28 pacientes que tinham informação quanto aos valores de proteinúria, a média dos mesmos foi de 2,832 (\pm 3,271) g/24h (tabela 13).

Como se pode observar na tabela 14, dos 37 indivíduos da população em estudo, 19 (51,4%) tinham resultado de biópsia renal documentada, sendo a classe IV a mais prevalente (n=11), seguida pela classe III (n=6). Na tabela A2, anexo 3, estão descritos os critérios de classificação da NL baseados na classificação abreviada da Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS).

Tabela 13 - Valores de proteinúria inicial (ao diagnóstico ou 1º valor registado).

	Mínimo	Máximo	Média \pm DP
Proteinúria inicial (g/24h) (n=28)	0,058	12,480	2,832 \pm 3,271

Tabela 14 - Distribuição quanto à realização de biópsia renal.

Biópsia (n=37)		Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Realizou	II	1	2,7
	III	6	16,2
	IV	11	29,7
	V	1	2,7
	Total	19	51,4
Não realizou ou não documentada		18	48,6

Pela análise da Tabela 15, podemos inferir que existe uma relação entre o valor de proteinúria e a presença de S/P nefrótica ao longo da doença, visto que $p\text{-value}=0,033$. O primeiro valor de proteinúria registado naqueles com esta manifestação nefrológica foi em média 4,520 ($\pm 3,780$) g/24h, em comparação com 2,157 ($\pm 2,874$) g/24h naqueles em que esta não se apresentou.

Para a análise estatística considerada na tabela 15, o SPSS excluiu os resultados de biópsia classe II e classe V.

Os pressupostos para a utilização dos testes *t de student* e ANOVA são apresentados na tabela A3, anexo 4, e os seus resultados impuseram a escolha dos testes utilizados.

Tabela 15 - Relação entre os níveis de proteinúria com os resultados de biópsia renal, AP nefroureterais, recidivas e manifestações renais ao longo do curso da doença.

			Média \pm DP	<i>p-value</i>	
Proteinúria	Biópsia	III	4,613 \pm 4,624	0,792*	
		IV	3,898 \pm 2,411		
	AP Nefroureterais	Apresentou	1,431 \pm 2,098	0,175*	
		Não apresentou	3,214 \pm 3,463		
	Recidivas	0	2,821 \pm 3,786	0,800#	
		1	3,483 \pm 2,833		
		>1	2,437 \pm 3,431		
	Manifestações renais ao longo do curso da doença	Síndrome Nefrítico	Apresentou	3,045 \pm 0,502	0,582*
			Não apresentou	2,815 \pm 3,397	
		Proteinúria/Síndrome Nefrótica	Apresentou	4,520 \pm 3,780	0,033*
			Não apresentou	2,157 \pm 2,874	
		Lesão Renal Aguda	Apresentou	2,059 \pm 1,340	0,874*
			Não apresentou	2,961 \pm 3,493	
		Doença Renal Crónica	Apresentou	4,100 \pm 1,273	0,296*
			Não apresentou	2,734 \pm 3,369	

*Teste de Mann-Whitney

#Teste de Kruskal-Wallis

3.4 Caracterização da terapêutica de indução realizada

Pela análise das tabelas 16 e 17, pode perceber-se que a corticoterapia foi a medida farmacológica mais utilizada (n=32, 91,4%), seguida pelo MMF (n=7, 20,0%). Assim sendo e no que diz respeito às combinações, a corticoterapia isolada (n=12, 34,3%) foi o padrão mais aplicado, seguida pela combinação corticoterapia e MMF (n=7, 20,0%) e pela combinação corticoterapia e ciclofosfamida (n=4, 11,4%). Na categoria “Outras” referida na tabela 16 estão incluídos os AINE’s, outros analgésicos, metotrexato e relaxantes musculares. Na tabela 17, o grupo com a combinação “Corticoterapia+Outro” refere-se a dois pacientes em que foi feita a combinação da corticoterapia com um relaxante muscular num deles, e a combinação corticoterapia com metotrexato no outro.

Tabela 16 - Distribuição por terapêutica de indução utilizada.

Medicação Inicial (n=35)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Corticoterapia	32	91,4
Ciclofosfamida	4	11,4
MMF	7	20,0
Ciclosporina	2	5,7
Azatioprina	3	8,6
Outras	6	17,1

Tabela 17 - Distribuição por combinações de terapêuticas de indução utilizadas.

Combinações de medicação inicial	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Corticoterapia isolada	12	34,3
Corticoterapia+AINE’s	1	2,9
Corticoterapia+AINE’s+Outro analgésico	2	5,7
Corticoterapia+Ciclofosfamida	4	11,4
Corticoterapia+MMF	7	20,0
Corticoterapia+Ciclosporina	1	2,9
Corticoterapia+Azatioprina	3	8,6
Corticoterapia+Outro	2	5,7

De acordo com os dados apresentados na tabela 18, não existe relação entre as combinações terapêuticas e o número de recidivas registradas ($p\text{-value}>0,05$). No entanto, de notar a correlação forte apresentada entre a combinação “Corticoterapia+Outro” e o número de recidivas, evidenciado pelo coeficiente de correlação *V de Cramer* (0,407). Relativamente ao grupo “Outros esquemas” está incluída uma associação entre AINE’s e relaxante muscular, um caso de ciclosporina isolada, e outro sem terapêutica de indução aparentemente utilizada pelo registo exclusivo do plaquinol.

Tabela 18 - Relação entre as combinações terapêuticas e o número de recidivas registradas.

		Número de recidivas			<i>p-value</i>	<i>V de Cramer</i>
		0	1	>1		
Terapêutica de indução	Corticoterapia isolada	3 (25,0%)	5 (41,7%)	4 (33,3%)	0,389 #	0,221
	Corticoterapia+AINE's	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	1,000 #	0,187
	Corticoterapia+AINE's+Outro analgésico	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0,287 #	0,227
	Corticoterapia+Ciclofosfamida	2 (50,0%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)	0,254 #	0,259
	Corticoterapia+MMF	1 (14,3%)	1 (14,3%)	5 (71,4%)	0,354 #	0,258
	Corticoterapia+Ciclosporina	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0,543 #	0,271
	Corticoterapia+Azatioprina	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,780 #	0,184
	Corticoterapia+Outro	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0,287 #	0,407
	Outros esquemas	1 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	0,597 #	0,195

#Teste Exato de Fisher

Relativamente aos indivíduos que apresentaram alterações do sedimento urinário inicialmente, todos fizeram corticoterapia (n=13), e o imunossupressor mais utilizado foi o MMF (n=5, 38,5%). Pela análise da tabela 19, podemos concluir que existe uma relação estatisticamente significativa entre as alterações do sedimento urinário inicialmente (segundo os critérios) e a ciclofosfamida ($p\text{-value}<0,05$), e uma evidência para a relação entre estas mesmas alterações e, tanto o MMF, como outras medicações, pois $p\text{-value}<0,1$. Podemos ainda aferir que existe uma correlação forte entre estas alterações e a ciclofosfamida, o MMF e outras medicações, pois $V\text{ de Cramer}>0,3$.

Tabela 19 - Relação entre as terapêuticas de indução e as alterações iniciais do sedimento urinário (segundo os CCRCAR).

		Alterações do sedimento urinário inicialmente		p-value	V de Cramer
		Apresentou	Não apresentou		
Corticoterapia	Fez	13 (100,0%)	18 (85,7%)	0,270 #	0,245
	Não fez	0 (0,0%)	3 (14,3%)		
Ciclofosfamida	Fez	3 (23,1%)	0 (0,0%)	0,048 #	0,395
	Não fez	10 (76,9%)	21 (100,0%)		
MMF	Fez	5 (38,5%)	2 (9,5%)	0,079 #	0,348
	Não fez	8 (61,5%)	19 (90,5%)		
Ciclosporina	Fez	1 (7,7%)	1 (4,8%)	1,000 #	0,061
	Não fez	12 (92,3%)	20 (95,2%)		
Azatioprina	Fez	1 (7,7%)	2 (9,5%)	1,000 #	0,031
	Não fez	12 (92,3%)	19 (90,5%)		
Outras	Fez	0 (0,0%)	6 (28,6%)	0,062 #	0,364
	Não fez	13 (100,0%)	15 (71,4%)		

#Teste Exato de Fisher

3.5 Outros resultados

Após a análise da tabela 20, podemos concluir que aproximadamente metade dos pacientes (n=16, 55,2%) apresentava ou já tinha apresentado uma hipocomplementémia a C3, sendo este valor inferior para hipocomplementémia a C4 (n=10, 34,5%). Apenas 3 doentes tinham registos quanto a CH50. Relativamente aos ANAs, em todos os pacientes testados o seu valor foi positivo em algum momento da doença (n=33, 100%), enquanto que para Anti-dsDNA apenas 85,3% dos testados apresentaram resultados positivos em algum momento da doença.

Tabela 20 - Distribuição dos valores de complemento C3, C4 e CH50, de ANAs e de Anti-dsDNA.

Variável		Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
↓C3 (n=29)	Apresenta ou já apresentou	16	55,2
	Nunca apresentou	13	44,8
↓C4 (n=29)	Apresenta ou já apresentou	10	34,5
	Nunca apresentou	19	65,5
↓CH50 (n=3)	Apresenta ou já apresentou	2	66,7
	Nunca apresentou	1	33,3
ANAs (n=33)	Apresenta ou já apresentou	33	100,0
	Nunca apresentou	0	0
Anti-dsDNA (n=34)	Apresenta ou já apresentou	29	85,3
	Nunca apresentou	5	14,7

Relativamente à variação dos valores de complemento e de Anti-dsDNA segundo o género, podemos concluir que não existe relação entre estas variáveis, pois $p\text{-value} > 0,05$ (tabela 21).

Tabela 21 - Distribuição dos valores de complemento C3, C4 e Anti-dsDNA segundo o género.

		Género		p-value	V de Cramer
		Masculino	Feminino		
↓C3 (n=29)	Apresenta ou já apresentou	3 (75,0%)	13 (52,0%)	0,606 #	0,159
	Nunca apresentou	1 (25,0%)	12 (48,0%)		
↓C4 (n=29)	Apresenta ou já apresentou	1 (25,0%)	9 (36,0%)	1,000 #	0,080
	Nunca apresentou	3 (75,0%)	16 (64,0%)		
Anti-dsDNA (n=34)	Apresenta ou já apresentou	3 (100,0%)	26 (83,9%)	1,000 #	0,129
	Nunca apresentou	0 (0,0%)	5 (16,1%)		

#Teste Exato de Fisher

4. Discussão

Neste capítulo pretende-se dar resposta às questões enunciadas no capítulo Introdução, fazendo uma comparação com as informações e resultados científicos disponíveis.

1. Quais as principais formas de apresentação clínica do LES? Existem diferenças significativas entre as mesmas de acordo com o género, a raça ou o número de recidivas registadas?

Neste estudo, e de acordo com as manifestações iniciais relativas aos CCRCAR, aquela que foi mais frequentemente apresentada na fase inicial foi a artrite (n=25, 69,4%), seguida pelas manifestações mucocutâneas e imunológicas (ambas com n=22, 61,1%), hematológicas (n=18, 50,0%) e alterações do sedimento urinário (n=14, 38,9%). Estes resultados são compatíveis com a literatura que descreve os envolvimento mucocutâneo e articular como manifestações muito frequentes de LES, bem como as manifestações imunológicas. (2,10,18,19)

As manifestações que atingem o sistema osteoarticular, normalmente são poliarticulares, envolvendo as pequenas e médias articulações, numa distribuição simétrica e migratória, e com sinais inflamatórios discretos. As articulações mais comumente envolvidas são as interfalângicas proximais da mão, o punho e o joelho. (2,10,20) As manifestações cutâneas são variadas e a suas características e frequência parecem estar relacionadas com a idade do paciente. (18) As manifestações imunológicas, com a produção de diversos tipos de anticorpos, desde ANAs, Anti-dsDNA, Anti-Smith (Anti-Sm), anticorpos antifosfolípidicos e outros, também são bastante típicas. Os ANAs são detetados na maioria dos pacientes em algum momento da doença, e com títulos mais elevados no género feminino, enquanto que os títulos aumentados de Anti-dsDNA são encontrados em 78% dos pacientes, sendo mais frequentemente positivos no género masculino. (2,6,19) Estes achados vão de encontro aos obtidos neste estudo, visto que para 100% dos pacientes testados para ANAs (n=33) o resultado foi positivo em algum momento da evolução da doença, enquanto que para Anti-dsDNA a positividade também não foi tão elevada (85,3%). Relativamente à variação da positividade do Anti-dsDNA consoante o género, não foi encontrada neste estudo uma relação significativa. A positividade dos ANAs também pode estar presente na população saudável, o que limita a sua utilização na triagem de pacientes com LES, pelo contrário os Anti-dsDNA e os Anti-Sm são mais específicos apesar de muitos pacientes não positivarem para os mesmos. (1,10) Apesar de serem considerados um bom marcador de atividade da doença, os Anti-dsDNA podem variar muito ao longo do tempo, podendo tornar-se mesmo indetetáveis. (1,19) O Anti-dsDNA está ainda associado a uma probabilidade aumentada de nefropatia, porém nem todos os pacientes a desenvolvem e nem todos os Anti-dsDNA são patológicos, sendo a capacidade de induzir lesão renal influenciada pelas suas propriedades como: afinidade, isótopo, carga, reatividade e capacidade de ligação ao antigénio renal. (4,6)

No que diz respeito às manifestações hematológicas, existem dados discrepantes quanto à sua frequência em diferentes fontes, porém a trombocitopenia parece ser a mais comum, estando com mais frequência associada ao gênero masculino. (6,10,19,20) Relativamente às alterações do sedimento urinário, que ocorrem em cerca de 50% dos pacientes e evidenciam nefropatia, a proteinúria persistente e a cilindúria fazem parte do conjunto de alterações que ocorrem mais precocemente e que são mais observadas. (10,20,21)

Tendo em conta os resultados obtidos, as manifestações menos comuns de acordo com os CCRCAR foram as neuropsiquiátricas (n=5, 13,9%) e a serosite (n=4, 11,1%). Segundo a literatura, relativamente a estes dois grupos de manifestações existem informações díspares quanto à sua frequência. (10,19,20) Os sintomas neuropsiquiátricos variam entre 14 e 75%, sendo esta variação explicada pelas diferenças nas classificações utilizadas e na atribuição de causalidade. (10) *Scofiel et al. (2003)* sugeriu que o gênero masculino tem maior probabilidade de apresentar trombocitopenia, que por sua vez está associada a doença neuropsiquiátrica, serosite, doença renal, títulos positivos de Anti-dsDNA e doença mais severa. (6) A pericardite parece ser a manifestação cardíaca mais comum, enquanto que a pleurite bilateral com derrame de pequeno a moderado volume é a manifestação respiratória mais frequente. (10)

Pela análise dos dados da tabela 7, pode concluir-se que não existe nenhuma relação entre o gênero e as variáveis descritas, apesar de haver uma evidência para a relação no que diz respeito às manifestações hematológicas, verificando-se também uma forte correlação entre as mesmas. Podemos inferir também que nesta população, as manifestações mucocutâneas, a serosite, as alterações do sedimento urinário, manifestações hematológicas e imunológicas, foram mais prevalentes no gênero masculino, enquanto que as manifestações neuropsiquiátricas e a artrite foram mais prevalentes no gênero feminino. Alguns destes resultados são contrariados por certos dados bibliográficos. (6) De acordo com os dados obtidos, podemos ainda deduzir que não existe nenhuma relação entre as diferentes manifestações iniciais com a raça ou o registo de recidivas.

Em relação a manifestações não englobadas nos CCRCAR, 72,2% dos pacientes (n=26) apresentaram pelo menos uma delas. As mais usualmente apresentadas foram outras alterações do sedimento urinário não inseridas nos CCRCAR, alteração da bioquímica renal ou queixas urinárias (n=10, 27,8%), edemas (n=8, 22,2%), sendo os mais descritos os edemas dos membros inferiores e periorbitários, e alopecia (n=7, 19,4%). Destes achados, apenas a alopecia, mais frequentemente associada ao gênero feminino, e as alterações do sedimento urinário através da hematúria persistente (em 50-75% dos casos), são consideradas como manifestações frequentes do LES na literatura. (6,10,21) Segundo a informação bibliográfica, em cerca de 40% dos casos observa-se ainda leucocitúria. (21) Um sedimento urinário anormal (com alterações pertencentes ou não aos CCRCAR) está presente em cerca de metade dos pacientes ao diagnóstico, tendo tendência a aumentar a sua prevalência à medida que a doença progride, porém o mesmo não acontece com a elevação da creatinina plasmática, que ocorre em cerca de 30% dos casos ao diagnóstico, mas que se torna pouco

comum nos primeiros anos após o mesmo.(21) As manifestações renais podem ser subtis, e por isso estas alterações devem ser pesquisadas não só aquando do diagnóstico, mas também a partir daí, anualmente, mesmo quando os pacientes são assintomáticos.(22) A maioria dos pacientes com LES cuja NL se manifestou inicialmente, apresenta-se com síndrome nefrótica, hematuria, função renal comprometida, e classe III ou IV na biópsia renal.(13) A fadiga, que neste estudo estava reportada em apenas 11,1% dos pacientes, está descrita em conjunto com outros sintomas constitucionais como predominante na apresentação.(20,23)

2. Como se manifesta a NL ao longo do curso da doença?

Segundo os CCRCAR, a NL é definida por proteinúria $>0,5\text{g}/24\text{h}$, por um rácio proteinúria/creatinúria $>0,5$, por proteinúria superior a 3+ na tira-teste ou por cilindros celulares urinários com mais de 5 células por campo de grande aumento (na ausência de infeção urinária).(24)

Embora seja muito comum como manifestação inicial, a NL pode ocorrer em qualquer momento durante a evolução da doença.(25) Neste estudo, as manifestações renais mais comuns naqueles que apresentaram alterações iniciais do sedimento urinário segundo os CCRCAR, foram as alterações urinárias assintomáticas (n=6, 42,9%) e a S/P nefrótica (n=5, 35,7%), o que está de acordo com os dados bibliográficos.(13) No que se refere às manifestações nefrológicas ao longo do curso da doença, as mais frequentes foram mais uma vez as alterações urinárias assintomáticas (n=22, 59,5%) e a S/P nefrótica (n=8, 21,6%), bem como a LRA (n=5, 13,5%). No entanto, é de notar que a elevada prevalência das alterações urinárias assintomáticas neste último caso, se pode justificar pela resposta à terapêutica instituída, devendo encarar-se como um possível viés. No entanto, de acordo com outro estudo que analisou a prevalência das manifestações renais, mas desta vez considerando apenas aqueles com NL, o síndrome nefrótico/proteinúria nefrótica estavam presentes em 50%, e a insuficiência renal em 60%.(22) Sabe-se também que a NL é muitas vezes assintomática, o que justifica a sua monitorização através dos sintomas clínicos, testes sanguíneos e urinários, e ocasionalmente pela biópsia renal.(26)

A NL tem um curso variável, no entanto sabe-se que uma parte dos doentes evolui para DRC, e 10-15% acabam por culminar no estadio 5 da mesma, requerendo medidas terapêuticas de substituição da função renal, por exemplo a hemodiálise.(14,22) A terapêutica imunossupressora precoce auxilia no atingimento da remissão do processo inflamatório ativo, diminuindo não só a probabilidade de recaídas como a progressão para o estadio 5 da DRC.(14,26) Neste estudo não foi demonstrada nenhuma relação estatisticamente significativa entre as diversas formas de apresentação nefrológica, iniciais ou ao longo do curso da doença, com a progressão para DRC.

Para os 28 pacientes que apresentaram informação quanto aos valores de proteinúria (primeiro valor registado), a média dos mesmos foi de $2,832 (\pm 3,271) \text{g}/24\text{h}$, e foi

demonstrada a existência de uma relação entre o seu valor e a apresentação de S/P nefrótica ao longo do curso da doença $p\text{-value}=0,033$.

O objetivo da terapêutica de indução da NL é atingir uma resposta clínica, avaliada maioritariamente pela redução da proteinúria e pela estabilização ou melhoria da função renal.(27) Segundo as recomendações da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), os objetivos da terapêutica imunossupressora são a resposta renal completa (proteinúria $<0,5$ g/24h com uma função renal normal ou aproximadamente normal) ou pelo menos uma resposta renal parcial ($\geq 50\%$ de redução no valor de proteinúria para níveis subnefróticos e uma taxa de filtração glomerular normal ou aproximadamente normal), que devem ser atingidas preferencialmente em 6 meses, e em menos do que 12 meses depois do início do tratamento.(13) Uma redução precoce na proteinúria depois do início da terapêutica e a sua resolução, estão associadas a uma melhoria do prognóstico renal a longo prazo.(24,28) O valor de proteinúria leva assim um período de tempo variável a normalizar, parecendo que este período é superior em crianças.(28) Assim, a apreciação e determinação seriada destes valores é importante pois pode influenciar a monitorização do progresso da NL e as decisões terapêuticas.(24,28)

Em concordância com outros estudos(29), o resultado de biópsia renal mais documentado foi a classe IV (n=11), seguida pela classe III (n=6). Aproximadamente metade dos pacientes, não tiveram biópsia documentada.

As indicações comuns para a realização da primeira biópsia são: proteinúria $>0,5$ g/24h, sedimento urinário ativo (≥ 5 eritrócitos ou leucócitos por campo de grande ampliação), qualquer nível de proteinúria ou hematúria com função renal comprometida em que não pode ser atribuída outra causa.(22,24) A biópsia é utilizada para reconhecer e classificar a NL, avaliar a sua atividade e a partir daí guiar o seu tratamento e definir o seu prognóstico.(14,15,24) As indicações para a repetição da biópsia renal são controversas, no entanto pode estar indicada aquando de uma clara progressão de lesões proliferativas apesar do tratamento inicial ou de uma agudização renal, estando estes fenómenos associados a uma deterioração da função renal e toxicidade devido à imunossupressão adicional.(12,15,28) A variabilidade da incidência de recidivas renais pode ser explicada pelas diferentes definições de agudização e terapêuticas de indução e/ou manutenção.(12) As transformações histológicas são comuns durante uma agudização (40-76%), sendo muito frequente lesões classe II progredirem para classes III, IV, e em menor número, para classe V. Por outro lado os pacientes com classe proliferativa na primeira biópsia, costumam manter-se em classes proliferativas na biópsia de repetição. Porém, quando existe mudança de uma classe proliferativa para uma classe não proliferativa, a alteração é mais frequente para classes V ou VI, do que para I ou II.(15)

São contra-indicações absolutas para biópsia renal, a diátese hemorrágica, a presença de rim único e a hipertensão grave não controlada, enquanto que as contra-indicações relativas são a presença de doença renal irreversível traduzida por rins pequenos e hiperecogénicos, ou elevação da creatinina plasmática acima de 3mg/dl por mais de 6 meses.(21)

3. A escolha da terapêutica de indução influenciou a existência de recidivas?

As recomendações atuais têm como objetivos a atingir, o aumento da sobrevivência a longo prazo, a prevenção da lesão orgânica, a melhoria da qualidade de vida através do controlo da atividade da doença e da minimização de comorbilidades, bem como o controlo dos efeitos nocivos das terapêuticas.(8)

As terapêuticas medicamentosas adjuvantes no controlo de comorbilidades, assim como as medidas não farmacológicas, como a cessação tabágica e a prática de exercício físico, são também essenciais.(8,16) No entanto, não vão ser abordadas por não fazerem parte dos objetivos alvo do estudo.

Pela análise dos resultados deste estudo, percebemos que a corticoterapia foi a medida farmacológica mais utilizada entre os pacientes (n=32, 91,4%), seguida pelo MMF (n=7, 20,0%), outras medicações (n=6, 17,1%) e a ciclofosfamida (n=4, 11,4%). Assim sendo e no que diz respeito às combinações, a corticoterapia isolada (n=12, 34,3%) foi o padrão mais aplicado, seguida pela combinação corticoterapia e MMF (n=7, 20,0%) e pela combinação corticoterapia e ciclofosfamida (n=4, 11,4%). De acordo com os dados apresentados, não existe relação entre as combinações terapêuticas e o número de recidivas registadas ($p\text{-value}>0,05$). No entanto, de notar a correlação forte apresentada entre a combinação “Corticoterapia+Outro” e o número de recidivas, evidenciado pelo coeficiente de correlação *V de Cramer*.

A corticoterapia pode ser utilizada por via tópica (lesões cutâneas), intrarticular (artrite), oral, intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). As duas últimas são utilizadas para administração de altas doses para tratar manifestações mais graves, como no envolvimento renal e/ou do sistema nervoso.(2) Os corticoides orais são considerados o pilar do tratamento no LES, não sendo surpreendente que alguns estudos *cohort* longitudinais tenham reportado uma utilização em 88-90% dos pacientes com LES. Apesar disso, o seu uso isolado não está associado a melhorias de resultados a longo prazo. Devido ao seu perfil de efeitos adversos bem conhecido, assim como à sua contribuição para acumulação de lesões orgânicas como fraturas osteoporóticas, osteonecrose, doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, e cataratas, a sua dose deve ser mantida tão baixa quanto possível.(24,30,31)

Nos pacientes sem manifestações orgânicas major, os antipalúdicos e/ou os glicocorticoides têm benefícios e podem ser utilizados. Os AINE's podem ser utilizados durante períodos de tempo limitados em pacientes com baixo risco de complicações, especialmente nas manifestações articulares, musculares, serosite e cefaleia.(2,16) Estes três grupos de fármacos são assim utilizados naquele que é conhecido como “Lúpus constitucional”.(8) Em pacientes não responsivos ou pacientes em que não é viável reduzir a dose de corticoterapia para uma dose apropriada à cronicidade da toma, agentes imunossupressivos como a ciclofosfamida, a azatioprina, o MMF e o metotrexato podem ser considerados.(2,16) Recentemente, os medicamentos biotecnológicos, como o rituximab e o belimumab vieram

enriquecer o arsenal terapêutico, apresentando um perfil mais favorável de efeitos adversos.(2)

Dependendo das outras manifestações da doença, a terapêutica difere. Por exemplo, na artrite lúpica a terapêutica *standart* inclui corticoterapia, antipalúdicos, azatioprina e metotrexato, enquanto que para manifestações hematológicas é utilizada a corticoterapia combinada com azatioprina, MMF ou ciclofosfamida. O rituximab é utilizado em ambos os casos quando existe doença refratária.(8)

Relativamente aos indivíduos que se apresentaram com alterações iniciais do sedimento urinário, todos fizeram corticoterapia (n=13), e o imunossupressor mais utilizado foi o MMF (n=5, 38,5%). Pela análise dos dados, podemos concluir que existe uma relação estatisticamente significativa entre as alterações iniciais do sedimento urinário (segundo os CCRCAR) e a ciclofosfamida ($p\text{-value}=0,048$), e uma evidência para a relação entre estas mesmas alterações e, tanto o MMF, como o grupo “outras” medicações, pois $p\text{-value}<0,1$. Podemos ainda aferir que existe uma correlação forte entre estas alterações e a ciclofosfamida, o MMF e o grupo de “outras” medicações, pois $V\text{ de Cramer}>0,3$.

Quando existe envolvimento renal, a terapêutica de indução administrada tem como objetivo induzir uma rápida resolução das lesões orgânicas em progressão, avaliada maioritariamente pela redução da proteinúria e estabilização ou melhoria da função renal.(24,27) A duração da terapêutica de indução varia entre 3-12 meses, sendo seguida por uma fase mais prolongada e menos intensa, designada terapêutica de manutenção.(21,22) Tendo em conta os dados da literatura, nestes casos a terapêutica específica varia consoante a classe de NL obtida na biópsia. As classes I, II e VI não necessitam de qualquer tratamento do ponto de vista renal, devendo ser tratadas consoante as manifestações extrarrenais presentes.(21,24) As classes I e II estão assim associadas a um ótimo prognóstico renal se não progredirem para uma forma proliferativa.(21) Para as classes III e IV ($\pm V$), o tratamento inicial recomendado na maioria das *guidelines* é corticoterapia combinada com ciclofosfamida ou MMF.(13,22,24) As doses de ciclofosfamida IV também variam de acordo com as *guidelines* consideradas e com as características da NL obtidas na biópsia, sendo a NL classe IV a forma de apresentação potencialmente mais grave.(21,24) Em algumas recomendações o MMF foi preferido à ciclofosfamida, não só pela sua eficácia comparável, mas também pelo perfil de efeitos secundários muito desfavorável desta última, incluindo o risco aumentado para infeções secundárias e oportunistas, supressão da medula ósseas, desregulações menstruais e infertilidade.(14,16,24) Para pacientes que não respondem ao MMF ou à ciclofosfamida, a troca de um pelo outro ou a introdução de rituximab devem ser consideradas.(13)

Relativamente às classes V puras que se apresentam com síndrome nefrótico, as opções terapêuticas são a corticoterapia oral combinada com MMF, ciclofosfamida, ou inibidores da calcineurina (por exemplo, ciclosporina e tacrolimus).(13,21,24)

O tratamento deve, assim, ser individualizado, multidisciplinar e holístico, de modo a prevenir a perda de função orgânica.(24)

4. Qual a relevância dos antecedentes pessoais e familiares no LES?

Relativamente aos antecedentes pessoais apresentados, os mais prevalentes foram os cardiovasculares (n=23, 62,2%), os endocrinometabólicos (n=17, 45,9%), os gastrointestinais (n=16, 43,2%), e os neuropsiquiátricos (n=13, 35,1%). Estes dados são facilmente justificados pelas referências de outros estudos, com a exceção dos antecedentes gastrointestinais. Relativamente às doenças cardiovasculares, sabe-se que estas são a principal causa de mortalidade nos doentes com LES, havendo uma propensão para o desenvolvimento de aterosclerose em idades mais precoces.(7,32) Para além dos fatores cardiovasculares tradicionais, como a hipertensão arterial, a dislipidemia, o consumo de tabaco e a diabetes, os pacientes com LES estão ainda predispostos a fatores de risco adicionais, como a inevitável utilização de corticoterapia de forma prolongada, síndrome antifosfolípídico, e processo inflamatório crónico, havendo desta forma um aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular.(33)

No que diz respeito ao sistema endocrinometabólico, os pacientes com LES apresentam um padrão característico de dislipidemia, que se caracteriza pelo aumento da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e dos triglicéridos, associados a uma diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL). Contudo, esta última ao invés de protetora, é disfuncional e pró-aterogénica. Para além disto, tem sido descrito um aumento da resistência à insulina e da incidência de síndrome metabólica, aumentando também a predisposição para doença cardiovascular.(32) A patologia tiroideia não foi associada consistentemente na literatura.

Quanto aos distúrbios neuropsiquiátricos, a patologia mais reportada foi a depressão, o que vai de encontro a outras investigações. Esta patologia está associada a uma diminuição da qualidade de vida e a um pior prognóstico, mesmo que constitua um diagnóstico primário nestes pacientes.(23)

Nesta população os antecedentes familiares mostraram-se pouco frequentes (n=4, 10,8%), o que é consistente com a literatura que aponta para uma incidência familiar entre 3-18%.(19) Apesar de existir uma sugestão da influência de fatores hereditários nesta patologia, especialmente quando nos referimos a gémeos homozigóticos, a mesma mostra-se pouco significativa não existindo diferenças relevantes entre o desenvolvimento de LES esporádico e LES familiar.(2,19)

5. Limitações

Este estudo tem algumas limitações que comprometem a validade e a robustez dos seus resultados.

Em primeiro lugar, o número reduzido de pacientes condicionou a avaliação e as conclusões que se pretendiam retirar, nomeadamente no que diz respeito a relações entre os diferentes géneros, principalmente por só estarem presentes 4 elementos do género masculino. O número de casos condicionou também as relações consoante a raça, visto que só estavam presentes 2 elementos de raça negra. A questão do número de recidivas poderia ter sido alvo de um estudo mais aprofundado, se o acompanhamento fosse realizado durante um maior período de tempo. O facto de não estar disponível, em muitos casos, a informação da idade ao diagnóstico, fez com que não fosse viável agrupar as manifestações iniciais e terapêuticas de acordo com esta variável.

Relativamente aos primeiros valores de proteinúria considerados, estes podem ter sido obtidos em diferentes fases da doença na população estudada, e o facto de em muitos casos este valor não corresponder ao valor ao diagnóstico, comprometeu a viabilidade das informações obtidas quando se utilizou esta variável. Neste trabalho não foram considerados os valores de proteinúria após terapêutica de indução devido a lacunas de informação neste sentido, o que poderia ser interessante para estudar o eventual comportamento destes valores consoante a terapêutica instituída.

Nesta linha de pensamento, o facto de as informações terem sido obtidas de serviços de saúde e de formas de registo e trabalho diferentes, pode ter comprometido o acesso a todas as informações necessárias, principalmente aquelas que se referem ao estudo da nefropatia. A prevalência de alterações a nível nefrológico pode também ter sido enviesada, devido à utilização de dados do serviço de nefrologia da ULSCB, que à partida já considera pacientes com envolvimento a este nível.

Por último, e tendo em conta o desafio que é o diagnóstico definitivo de LES, existem sempre algumas dúvidas no que concede à diferenciação entre os diagnósticos primários de alguns sintomas ou patologias, e a integração dos mesmos no grupo de manifestações da doença.

Assim, e para a realização de estudos futuros mais credíveis, devem ter tomados em conta os pontos referidos.

6. Considerações finais

O LES é uma patologia com impacto significativo a nível pessoal, familiar e profissional, podendo afetar através de sintomas físicos e psicológicos os seus portadores, comprometendo de forma significativa a sua qualidade de vida.(23)

A qualidade e a esperança média de vida variam consoante a gravidade da doença, e por isso uma vigilância e cumprimento rigoroso das terapêuticas é essencial.(2) Como já foi referido anteriormente, a principal causa de morte nos pacientes com LES é a doença cardiovascular, seguida pelas infeções que parecem apresentar uma maior prevalência nos primeiros 5 anos de doença. Os estudos são coerentes no que diz respeito à NL como causa recorrente de morbilidade e mortalidade.(34)

Apesar de terem existido nos últimos anos, avanços nas técnicas de diagnóstico e terapêutica, continuam a existir falhas principalmente do ponto de vista do paciente, que muitas vezes se sente pouco compreendido pela família e pelos profissionais de saúde que o acompanham.(2,5,35) Enquanto que os profissionais de saúde estão mais focados nos sinais e sintomas físicos que refletem o envolvimento específico de órgãos e outras comorbilidades, os pacientes frequentemente realçam mais o seu estado psicológico associado ao bem-estar físico.(5,10) Por exemplo, pacientes que experimentam níveis mais altos de dor, estão associados a uma maior astenia, ansiedade e depressão, evidenciando desta forma o quão imperativo é combater o desencadeante que está a comprometer a vida diária daqueles que sofrem da patologia.(5,11,23) Na perspetiva de alguns pacientes, os tratamentos convencionais utilizados na gestão do LES são também insuficientes, levando a que recorram a terapias alternativas.(5) Deste modo, torna-se indispensável não só a procura de novas terapêuticas(5) e o estabelecimento de *guidelines* para orientação diagnóstica e do *follow-up* dos pacientes, bem como a adoção de métodos inovadores que promovam o diálogo, a relação médico-doente, e a exploração holística deste último.

7. Referências Bibliográficas

1. Putterman C, Pisetsky DS, Petri M, Caricchio R, Wu AHB, Sanz I, Oates JC, Wallace S, Sorek R, Gerwien R, Safer P, Jakobi-Brook K, Cohen IR. The SLE-key test serological signature: new insights into the course of lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Sep 1;57(9):1632-1640. doi: 10.1093/rheumatology/key149.
2. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Lupus Eritematoso Sistémico [Internet]. [cited 2019 Jan 31]. Available from: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/lupus-eritematoso-sistemico>
3. Jacinto M, Silva E, Riso N, Moraes-Fontes MF. Fatores Determinantes de Morbilidade nos Doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico. *Acta Médica Portuguesa* [internet]. 2017 May;30(5):368-372. Available from: <https://doi.org/10.20344/amp.8082>
4. Rastin M, Mahmoudi M, Sahebari M, Tabasi N. Clinical & immunological characteristics in systemic lupus erythematosus patients. *Indian Journal of Medical Research*. 2017 Aug;146(2):224-229. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1356_15.
5. Morgan C, Bland AR, Maker C, Dunnage J, Bruce IN. Individuals living with lupus: findings from the LUPUS UK Members Survey 2014. *Lupus*. 2018 Apr;27(4):681-687. doi: 10.1177/0961203317749746.
6. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(29):e4272. doi: 10.1097/MD.0000000000004272.
7. Barbhaiya M, Feldman CH, Guan H, Gómez-Puerta JA, Fischer MA, Solomon DH, Everett B, Costenbader KH. Race/Ethnicity and Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 Sep;69(9):1823-1831. doi: 10.1002/art.40174.
8. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care & Research*. 2015 Oct;67(10):1440-1452. doi: 10.1002/acr.22591.
9. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2018 Mar;17(3):316-322. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.007.

10. Barbosa FMG, Fatores psicossociais no doente com lúpus eritematoso sistémico (LES) [Tese de Doutoramento]. Faculdade de Medicina: Universidade de Lisboa; 2016 [cited 2019 Jan 31]. Available from: <http://repositorio.ul.pt/handle/10451/26310>
11. Pollard C, Hartz S, Leage SL, Paget MA, Cook J, Enstone A. Elicitation of health state utilities associated with varying severities of flares in Systemic Lupus Erythematosus. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015 May 28;13:66. doi: 10.1186/s12955-015-0262-0.
12. Hajji M, Harzallah A, Kaaroud H, Barbouch S, Hamida FB, Abdallah TB. Factors associated with relapse of lupus nephritis: A single center study of 249 cases. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017 Nov-Dec;28(6):1349-1355. doi: 10.4103/1319-2442.220863.
13. Zakharova EV, Makarova TA, Zvonova EV, Anilina AM, Stolyarevich ES. Immunosuppressive Treatment for Lupus Nephritis: Long-Term Results in 178 Patients. *BioMed research international*. 2016;2016:7407919. doi: 10.1155/2016/7407919.
14. Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9408. doi: 10.1097/MD.0000000000009408.
15. Narváez J, Ricse M, Gomà M, Mitjavila F, Fulladosa X, Capdevila O, Torras J, Juanola X, Pujol-Farriols R, Nolla JM. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(24):e7099. doi: 10.1097/MD.0000000000007099.
16. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CGM, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:195-205. Available from: <https://ard.bmj.com/content/67/2/195>
17. Statistics Solutions. Nominal Variable Association [Internet]. [cited 2019 Apr 27]. Available from: <http://www.statisticssolutions.com/nominal-variable-association/>
18. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatric rheumatology online journal*. 2015 Jan 5;13:1. doi: 10.1186/1546-0096-13-1.

19. Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [internet]. 2003 Aug [cited 2019 Mar 31];25(1):3-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794256>
20. da Silva JAP. *Reumatologia Prática*. 3ª edição. Coimbra: Diagnóstico Lda.; 2011.
21. Santos-Araújo C, Pestana M. Tratamento da nefrite lúpica. *Acta Médica Portuguesa* [internet]. 2008 [cited 2019 Mar 31];21(1-3):259-72. Available from: www.actamedicaportuguesa.com
22. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2017 May 8;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616.
23. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Bernardes M, Figueiredo M, Mesquita CDS, Costa L, Poole BD. Correlation between physical markers and psychiatric health in a Portuguese systemic lupus erythematosus cohort: The role of suffering in chronic autoimmune disease. *PLoS One*. 2018 Apr 16;13(4):e0195579. doi: 10.1371/journal.pone.0195579.
24. Jaryal A, Vikrant S. Current status of lupus nephritis. *The Indian journal of medical research*. 2017 Feb;145(2):167-178. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_163_16.
25. Hanly JG, O’Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae SC, Bernatsky S, Clarke AE, Wallace DJ, Merrill JT, Isenberg DA, Rahman A, Ginzler EM, Fortin P, Gladman DD, Sanchez-Guerrero J, Petri M, Bruce IN, Dooley MA, Ramsey-Goldman R, Aranow C, Alarcón GS, Fessler BJ, Steinsson K, Nived O, Sturfelt GK, Manzi S, Khamashta MA, van Vollenhoven RF, Zoma AA, Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Lim SS, Stoll T, Inanc M, Kalunian KC, Kamen DL, Maddison P, Peschken CA, Jacobsen S, Askanase A, Theriault C, Thompson K, Farewell V. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):252-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev311.
26. Wang Y, Tao Y, Liu Y, Zhao Y, Song C, Zhou B, Wang T, Gao L, Zhang L, Hu H. Rapid detection of urinary soluble intercellular adhesion molecule-1 for determination of lupus nephritis activity. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e11287. doi: 10.1097/MD.00000000000011287.
27. Parikh SV, Malvar A, Song H, Alberton V, Lococo B, Vance J, Zhang J, Yu L, Birmingham D, Rovin BH. Molecular imaging of the kidney in lupus nephritis to characterize response to treatment. *Translational Research*. 2017 Apr;182:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2016.10.010.

28. Smith EMD, Yin P, Jorgensen AL, Beresford MW, UK JSLE Study Group. Clinical predictors of proteinuric remission following an LN flare - evidence from the UK JSLE cohort study. *Pediatric rheumatology online journal*. 2018 Feb 21;16(1):14. doi: 10.1186/s12969-018-0230-4.
29. Peng W, Tang Y, Tan L, Qin W. Clinicopathological study of male and female patients with lupus nephritis: a retrospective study. *International Urology and Nephrology*. 2018 Feb;50(2):313-320. doi: 10.1007/s11255-017-1780-y.
30. Mathias SD, Berry P, De Vries J, Askanase A, Pascoe K, Colwell HH, Chang DJ. Development of the Systemic Lupus Erythematosus Steroid Questionnaire (SSQ): a novel patient-reported outcome tool to assess the impact of oral steroid treatment. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017 Feb 28;15(1):43. doi: 10.1186/s12955-017-0609-9.
31. Sheane BJ, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Disease Outcomes in Glucocorticosteroid-Naive Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2017 Feb;69(2):252-256. doi: 10.1002/acr.22938.
32. Lewandowski LB, Kaplan MJ. Update on cardiovascular disease in lupus. *Current Opinion in Rheumatology*. 2016 Sep;28(5):468-476. doi: 10.1097/BOR.0000000000000307.
33. Bengtsson AA, Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *Journal of Internal Medicine*. 2017 Jan;281(1):52-64. doi: 10.1111/joim.12529.
34. Wu L, Wang X, Chen F, Lv X, Sun W, Guo Y, Hou H, Ji H, Wei W, Gong L. T cell subsets and immunoglobulin G levels are associated with the infection status of systemic lupus erythematosus patients. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2017 Dec 11;51(2):e4547. doi: 10.1590/1414-431X20154547.
35. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AY, Huq M, Louthrenoo W, An Y, Li ZG, Luo SF, Sockalingam S, Lau CS, Mok MY, Lateef A, Franklyn K, Morton S, Navarra ST, Zamora L, Wu YJ, Hamijoyo L, Chan M, O'Neill S, Goldblatt F, Nikpour M, Morand EF, Asia-Pacific Lupus Collaboration. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Research & Therapy*. 2017 Mar 20;19(1):62. doi: 10.1186/s13075-017-1256-6.

Anexos

Anexo 1 - Parecer da Comissão de Ética na ULSCB



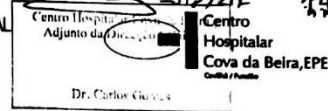
Ofício: Formulário para submissão de Pedido de apreciação pela Comissão de Ética
Assunto: Pedido de autorização para realização do estudo "os desafios no diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistémico"
Requerente/Investigadora: Mariana Assis da Silva Salsinha Rocha, aluna da Faculdade de Medicina da Beira Interior
Título: "Os desafios no diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistémico"
Orientadora: Dr^a Catarina Santos, Nefrologista da ULSCB
Serviço onde decorre o Trabalho: Serviço de Nefrologia do HAL
Data do pedido: 15 de Outubro de 2018

A Comissão de Ética da ULSCB, concorda com o referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo e todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados.

ULS de Castelo Branco, E.P.E., 23 de Novembro de 2018 ✓

A Comissão de Ética

Anexo 2 - Parecer da Comissão de Ética no CHUCB



14 DEZ. 2018

Assunto: Projecto de Investigação n.º 64/2018 - "Os desafios no diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sist	
Para: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	Nº: 60/2018
De: Gabinete de Investigação e Inovação	Data: 12-12-2018

Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de Mariana Assis da Silva Salsinha Rocha, aluna de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Os desafios no diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistémico", a realizar no Serviço de Patologia Clínica deste Centro Hospitalar.

Envio ainda o parecer nº 36, emitido pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira.

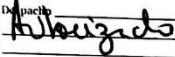
Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.

Com os melhores cumprimentos,

A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,


(Dr.ª Rosa Saraiva)

RS/MA

Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A.
Em 26 DEZ. 2018
Dispache

Presidente de C.A. / Director Clínico Dr. João de Castilho Alves
Vogal do C.A. Dr. Vítor Manuel Mendes da Silva
Vogal do C.A. Dr. Maria de Jesus Inácio Marques
Entretanto Director Ent. João José Carlos Ramalhinha

Anexo 3 - Tabelas de apoio às temáticas abordadas

Tabela A1 - Critérios de classificação revistos do Colégio Americano de Reumatologia de 1997 (CCRCAR). (20,24)

1. <i>Rash</i> malar	Diagnóstico de LES: >4 critérios
2. <i>Rash</i> discóide	
3. Fotossensibilidade	
4. Úlceras orais	
5. Artrite não erosiva	
6. Serosite: Pleurite ou pericardite	
7. Alterações renais: Proteinúria >0,5g/24h ou >3+ ou cilindrúria	
8. Alterações neurológicas: Convulsões ou psicose	
9. Alterações hematológicas: Anemia hemolítica ou leucopenia <4000/mm ³ ou linfopenia <1500/mm ³ ou trombocitopenia <100000/mm ³	
10. Alterações imunológicas: Anti-dsDNA ou anti-Sm ou anticorpos antifosfolipídicos	
11. Anticorpos antinucleares	

8. Tabela A2 - Critérios de classificação da NL baseados na classificação abreviada da Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS). (14,24)

Classe I	Mesangial mínima
Classe II	Mesangial proliferativa
Classe III	Proliferativa focal (<50% glomérulos atingidos)
Classe IV	Proliferativa Difusa (>50% dos glomérulos atingidos)
Classe V	Membranosa
Classe VI	Esclerosante avançada

Anexo 4 - Verificação de pressupostos para a utilização de estatística paramétrica

Como podemos inferir pela análise da tabela A3, a normalidade não se verifica para nenhuma das relações entre as variáveis, apesar da relação entre a proteinúria e a classe de biópsia apresentar homogeneidade de variâncias.

Tabela A3 - Teste à normalidade e à homogeneidade de variâncias das variáveis biópsia, AP nefrourinários, recidivas e manifestações renais ao longo do curso da doença, tendo em conta o valor de proteinúria.

			<i>p-value</i>	Teste de <i>Levene</i>	
Proteinúria	Biópsia	III	0,450*	0,011	
		IV	0,010*		
	AP Nefrourinários	Apresentou	0,011*	0,336	
		Não apresentou	0,003*		
	Recidivas	Sem recidivas	0,027*	0,700	
		Uma recidiva	0,664*		
		Mais do que uma recidiva	0,001*		
	Manifestações renais ao longo do curso da doença	Alterações urinárias assintomáticas	Apresentou	0,004*	0,139
			Não apresentou	0,081*	
		Síndrome Nefrítico	Apresentou	-	-
			Não apresentou	0,000*	
		Proteinúria/Síndrome Nefrótico	Apresentou	0,281*	0,757
			Não apresentou	0,000*	
		Lesão Renal Aguda	Apresentou	0,355*	0,095
			Não apresentou	0,001*	
		Doença Renal Crónica	Apresentou	-	-
Não apresentou			0,000*		

*Teste de *Shapiro-Wilk*

