

LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO

Revisão de 20 casos

FAUSTINO N. FERREIRA, JORGE R. MARTINS, MANUEL NUNO RISO, FRANCISCO C. SOROMENHO, MANUEL V. RISCADO, LUÍS M. MONTEIRO BAPTISTA

Serviço 2. Medicina Interna. Hospital Curry Cabral. Lisboa

RESUMO

Os autores reviram 20 casos de L.E.D. estudados no Serviço de 1982 a 1985, sujeitaram-nos a um protocolo baseado nos critérios estabelecidos pela A. R. A. para o diagnóstico desta doença e comentaram, à luz da literatura actualmente disponível, os seus achados clínico-laboratoriais.

SUMMARY

Systemic Lupus Erythematosus

The authors reported 20 cases of S.L.E. studied in this unit for a period of two years (1982-1985). These cases were subjected to the A. R. A. criteria for S.L.E. diagnosis and their clinical and biological aspects were compared with data recently described in literature.

INTRODUÇÃO

O LED é uma doença multissistémica com manifestações clínicas muito variadas cuja definição nosológica, aliás como acontece com as demais conectivites, é difícil, obrigando ao estabelecimento de critérios precisos para a individualizar.

Várias têm sido as tentativas de uniformização e, ao iniciar um trabalho desta natureza, a primeira obrigação que se pôs aos AA foi a de escolher um conjunto de critérios que estabelecesse as necessárias fronteiras de definição,¹⁻⁴ para o que entenderam dever normalizar todo o conjunto de impressões clínicas resultantes do estudo dos seus doentes, quantificando-as e comparando-as a fim de permitir a sua transformação em dados passíveis de análise, cuidando mais de evidenciar a experiência adquirida do que fazer uma exaustiva revisão teórica que está largamente disponível na literatura actual.²⁻⁵

Sendo os AA internistas, o que lhes permite uma visão global desta doença, o facto de trabalharem num serviço de medicina interna dos HCL, estabelecimento tradicionalmente orientado para fins assistenciais, coloca-lhes à partida algumas limitações, nomeadamente o acesso a alguns meios de diagnóstico laboratorial, que são sofisticados, dispendiosos e, por vezes, apenas exequíveis fora da instituição. Por outro lado, a não utilização por rotina de todos os meios de investigação não impediu uma conduta diagnóstica e terapêutica adequada a cada situação, não prejudicou significativamente a colheita posterior de dados e, sobretudo, salvaguardou sempre os direitos dos doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Constituem a população em estudo 20 doentes seleccionados de um conjunto de 27, diagnosticados de LED, estudados e tratados pelo grupo assistencial do Dr. Monteiro Baptista no período de 1982 a 1985 (a). Os elementos foram colhidos a partir do arquivo clínico, reorganizado a partir de 1982 em moldes normalizados.

Para a execução do trabalho utilizaram-se os critérios preliminares de Cohen, adoptados pela A. R. A. em 1971 e actualizados em 1982. Com base nos referidos critérios e na revisão da literatura, foi elaborado um protocolo de cuja aplicação ao universo presente resultou a quantificação dos elementos clínico-laboratoriais em quadros, que foram comparados com as séries da literatura mais citadas.^{2-4,6}

O quadro 1 apresenta um panorama clínico, laboratorial e prognóstico de cada um dos doentes para uma fácil percepção do conjunto da população estudada.

(a) Alguns doentes foram estudados em anos anteriores tendo sido reinternados a partir de 1982 por exacerbação da doença ou para reavaliação. É por isso que surgem neste estudo casos com mais de 10 anos de evolução.

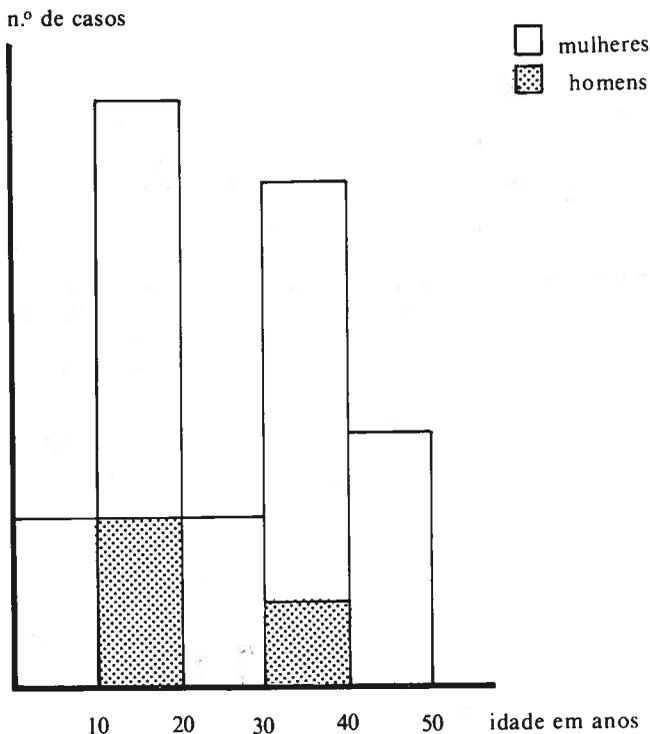
QUADRO 1 — POPULAÇÃO ANALISADA

N.º	I	S	CD	TE							LE	DNA	ANA	LEU	LINF	TROM	S.A.
					RIM	SN	COR	PUL	PEL	ART							
1	39	M	7	10	x	x	xxx		xxx		—	c)	c)	+	+	+	f) E.A.
2	32	F	8	9	xxx				x	x	+	+	+	+	+	+	a)
3	8	F	6	5		xxx	x		xx	x	+	+	+	—	—	—	f) Enc.
4	15	M	9	8				x	xxx	xx	—	+	+	+	+	+	f) Men.
5	45	F	6	0.6		x	x	xx	xx	xxx	+	+	+	+	+	—	f) E.P.
6	48	F	4	7			x	xxx		x	—	—	+	+	—	—	d)
7	36	F	4	10	xxx b)		x		x	xx	+	—	c)	—	—	—	d)
8	42	F	5	1	x		x		xxx	x	+	c)	+	—	—	+	a)
9	30	F	6	a)					x	xx	+	c)	c)	+	+	+	a)
10	10	F	5	4	xx b)		xx	xxx	xxx	x	+	+	+	—	—	—	d)
11	23	F	5	7		xxx	xx	x	x	x	+	+	+	+	+	+	d)
12	31	F	4	14					x	xxx	+	c)	+	+	+	+	d)
13	19	M	5	4	xx b)		xx			x	+	+	+	—	—	—	d)
14	19	F	6	6	xxx b)	x			x		+	+	+	—	—	+	e)
15	30	F	7	8	x		xxx	x	x	x	+	c)	+	—	+	+	d)
16	12	F	9	3	x	xxx	xxx	x	x	x	+	+	+	—	—	—	d)
17	13	F	7	16			x	x	x	x	+	—	+	—	+	—	d)
18	9	F	8	15	xx b)		x		x	x	+	c)	+	+	+	—	f) S.P.
19	28	F	9	15	xxx b)	x		x	x	x	—	c)	c)	—	+	—	e)
20	13	F	6	20	xxx		x		x	xx	—	—	—	—	+	—	e)

N.º — Caso número; I — Idade de apresentação; S — Sexo; CD — Critérios de diagnóstico presentes; TE — Tempo de evolução; SN — Sistema nervoso; COR — Coração; PUL — Pulmão; PEL — Pele; ART — Articulações; LE — Células LE; DNA — Anticorpos anti-DNA; ANA — Anticorpos antinucleares; LEU — Leucopenia; LINF — Linfopenia; TROM — Trombocitopenia; S.A. — Situação actual.

Grau de compromisso — x) ligeiro; xx) moderado; xxx) grave; a) perdido para estudo; b) biópsia renal; c) não efectuada; d) em consulta externa; e) hemodiálise; f) óbito; E.A. estenose aórtica; Enc. encefalite; Men. meningite; E.P. embolia pulmonar; S.P. sepsis puerperal.

QUADRO 2 — IDADE DE APRESENTAÇÃO E SUA DISTRIBUIÇÃO POR SEXOS



IDADE DE APRESENTAÇÃO E SUA DISTRIBUIÇÃO POR SEXOS E RAÇAS

Nesta série verificou-se uma relação de 85% de mulheres para 15% de homens atingidos pela doença. (Quadro 2)

A idade média de apresentação foi de 25 anos. A distribuição bimodal encontrada é consequência provável do pequeno número de casos considerado. Dos 20 casos, 19 ocorreram em indivíduos euro-caucasianos e 1 num indiano. Nunca se diagnosticou LED em indivíduos de raça negra internados no serviço.

INCIDÊNCIA FAMILIAR

Apenas se encontraram nos antecedentes familiares de 2 doentes casos de artrite reumatóide, o que parece não ser significativo.

QUADRO 3 — SENSIBILIDADE DOS DIVERSOS ELEMENTOS DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA LÚPICA

HUG. 19(%)	KAHN 1985		
Eritema facial	70	57	30-40
Lupus discóide	15	18	15-25
Fotossensibilidade	45	43	—
Úlceras bucais ou nasofaríngeas	25	27	—
Artrite não erosiva	80	86	—
Pleurite	40	52	86 a)
Pericardite	45	18	50 a)
Proteinúria	55	50	—
Cilindrúria	35	36	—
Psicose	20	13	20-40
Convulsões	20	12	15
Anemia hemolítica	0	18	—
Leucopénia	50	46	—
Linfopénia	65	—	—
Trombocitopénia	45	21	—
Células LE	85	73	—
Anticorpos anti DNA	50	67	—
Anticorpos anti-Sm	—	31	—
Falsa serologia luética	5	15	—
Anticorpos antinucleares	75	99	95
Alopécia	50	56	40-60
Fenómeno de Raynaud	35	29	15-20
Biópsia renal (positividade)	100 b)	83	—
Biópsia cutânea	100 b)	68	—
CH50	71 c)	70	—
C3	60	64	—
C4	60	64	—

a) Valores citados de outros autores.

b) Realizaram-se biópsias renais em apenas 6 doentes. Destes, 2 tinham manifestações clínicas e laboratoriais; 3 só tinham manifestações laboratoriais; 1 não tinha qualquer manifestação. Realizaram-se 5 biópsias cutâneas para microscopia óptica (todas positivas) e 2 «Band-test» em pele são também positivos⁷.

c) Só realizado em 7 doentes.

SENSIBILIDADE DOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

A avaliação dos critérios de diagnóstico adoptados pela A.R.A., com base no material em análise, permitiu a determinação de índices de sensibilidade sobreponíveis aos de outras séries (Quadro 3)^{2,3}. Incluem-se no quadro outros elementos de diagnóstico que têm sido objecto da atenção de outros autores. Dois deles (Raynaud e Alopécia) já fizeram parte dos «Critérios Preliminares da A.R.A.» de 1971, tendo sido retirados aquando da revisão de 1982. Pelo contrário, as histologias renal e cutânea, particularmente a imunofluorescência, não sendo ainda de prática corrente poderão, em breve, vir a ser incluídas nos critérios de diagnóstico^{2-4,7}.

CAUSAS APARENTEMENTE DESENCADEANTES

No título desta rubrica, a expressão «aparentemente» pretende tirar peso excessivo a uma relação causa-efeito sempre difícil de apreciar com rigor nesta doença.

No que respeita aos factores genéticos, não se encontram na história familiar elementos esclarecedores, nem foi possível

fazer o estudo dos padrões HLA dado o excessivo custo deste meio de diagnóstico. Em relação aos factores hormonais⁸, constatou-se a maior evidência no sexo feminino, no período fértil e no post-parto.

Quanto ao traumatismo psíquico, embora apareça em 10% dos casos de LED estudados, foi encontrado mais frequentemente em relação com outras conectivites diagnosticadas neste serviço, particularmente esclerose sistémica progressiva e conectivites mistas.

A possível associação com a ingestão de medicamentos^{9,10} surgiu em 4 casos, 2 com fenitoína, 1 com contraceptivos e um por administração de sulfonamidas. As causas encontradas estão resumidas no quadro 4.

QUADRO 4 — CAUSAS APARENTEMENTE DESENCADEANTES

Sem causa aparente	55%
Medicamentos	20%
Post-parto	10%
Exposição solar	10%
Traumatismo psíquico	10%
Infecções	10%

MANIFESTAÇÕES INICIAIS DA DOENÇA

Explicitam-se as manifestações iniciais nos casos estudados, salientando-se assim algumas formas menos comuns de apresentação (Quadro 5).

Se, por um lado, foram predominantes as formas clássicas com febre arrastada, artralgias e rash típico¹¹, não deixaram de surgir doentes com quadros aparentemente inespecíficos e monossintomáticos como: epilepsia, psicose e pericardite.

O período decorrido entre o primeiro sinal-sintoma e o estabelecimento da doença sistêmica foi, por vezes, muito dilatado (alguns anos).

MANIFESTAÇÕES GERAIS (Quadro 6)

«A perda de peso ocorre em 85% dos casos, na altura do diagnóstico, a menos que exista um síndrome nefrótico»¹². Dos 9 doentes com edemas (45%), 7 tiveram proteinúria acentuada (5 com síndrome nefrótica) e 2 apresentaram insuficiência cardíaca congestiva. Todos os doentes tiveram febre arrastada pelo menos uma vez no decurso da doença. Excluindo-se um caso, por esta ter sido atribuída claramente a uma intercorrência infecciosa (caso n.º 2).

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

As manifestações cutâneas inespecíficas estão expressas percentualmente, e por ordem de frequência no quadro 7.

No preenchimento dos protocolos surgiu uma primeira dificuldade ao tentar classificar as lesões cutâneas eritematosas da face, não discóides e de longa duração, uma vez que, embora sujeitas a exacerbações periódicas, se mantinham por um tempo superior a horas ou dias (critério utilizado por Gillian e Sontheimer na identificação das formas agudas)^{2-4, 13}. Por outro lado, as lesões faciais atrás referidas não eram susceptíveis de inclusão nos grupos sub-agudo e crónico, definidas

pelos mesmos autores. Assim, optou-se pela sua inclusão no grupo das agudas independentemente da sua duração, o que poderá explicar a elevada percentagem encontrada (75%) em comparação com os valores achados pelos referidos autores.

Outra dificuldade consistiu na compreensão do significado da nomenclatura utilizada pelos vários autores consultados. Como exemplo cita-se Dubois que considera duas formas distintas de lesão facial (eritema e erupção) enquanto os demais autores não as utilizam. A mesma dúvida se levanta quanto à diferenciação entre «urticária» e «lesão maculopapulosa nas zonas de exposição ao Sol»³.

QUADRO 5 — MANIFESTAÇÕES INICIAIS DA-DOENÇA

Poliartrite	60%
Febre	60%
Manifestações cutâneas	35%
Astenia/Adinamia	15%
Emagrecimento	10%
Tromboflebite	10%
Pericardite	10%
Úlceras mucosas	10%
Epistaxis	5%
Miosite	5%
Nefrite	5%
Epilepsia	5%
Psicose	5%

QUADRO 6 — MANIFESTAÇÕES GERAIS

		Dubois (74)	Harvey (54)
Febre	95%	83%	86%
Fadiga	95%	—	—
Emagrecimento	65%	50%	71%
Edema	45%	—	—

QUADRO 7 — MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

		Gillian Sontheimer (82)Godeau (81)Dubois (74)		
INESPECÍFICAS				
Alopécia	50%	40-60%	42,7%	21,3%
Úlceras mucosas	35%	12%	15,3%	9,1%
Vasculite dérmica	30%	10-20%	—	—
Fenómeno Raynaud	30%	15-20%	28,2%	18,4%
Telangiectasias	25%	45-65%	—	—
Eritema multiforme	5%	7-14%	—	6,9%
Urticária	10%	—	—	—
Heliotropo	10%	—	—	—
Atrofia branca	10%	0-5%	—	—
Hipopigmentação	10%	10%	—	—
Livedo reticularis	5%	10%	—	—
Esclerodactilia	5%	10%	—	—
ESPECÍFICAS				
L.E. cutâneo crónico	15%	15-20%	6,4%	28,6%
L.E. cutâneo subagudo	—	10-15%	—	—
L.E. cutâneo agudo	75%	30-40%	—	—
vespertílio		53,5%		
eritema generalizado		40%		
eritema generalizado com lesões bolhosas		6,5%		

QUADRO 8 — MANIFESTAÇÕES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

	Dubois (74)	
ARTICULARES		
Artrite	80%	—
Artralgia	50%	—
Rigidez matinal	45%	—
Deformação	20%	—
EXTRA-ARTICULARES		
Mialgias	40%	48%
Nódulos sub-cutâneos	10%	—
Miosite (a)	5%	—
Tenossinovite	5%	—
Necrose asséptica	5%	5%

(a) Diagnóstico por biópsia muscular.

QUADRO 9 — DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DAS MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

Localização	Total	Simétricas	Assimétricas
Joelhos	95%	78,9%	21,1%
Mãos	70%	84,2%	15,8%
Punhos	70%	71,4%	28,6%
Tornozelos	55%	90,9%	9,18%
Cotovelos	45%	88,8%	11,2%
Ombros	45%	100%	0%
Pés	40%	75%	25%
Coxofemurais	30%	83,3%	16,7%
Temporomaxilares	25%	100%	0%

QUADRO 10 — MANIFESTAÇÕES ARTICULARES DAS MÃOS

	M.C.F.	I.F.P.	I.F.D.
n.º de casos	10	8	1
Mono-articulares	1	1	0
Poli-articulares	9	7	1
simétricas	8	7	1
assimétricas	1	0	0

M.C.F. Metacarpofalângicas

I.F.P. Interfalângicas proximais

I.F.D. Interfalângicas distais

QUADRO 11 — COMPROMISSO RENAL

	Incidências	Biópsias renais
Sem manifestações clínicas e/ou laboratoriais	9 (45%)	1
Sem manifestações clínicas, com alterações laboratoriais	6 (20%)	3
Com manifestações clínicas e laboratoriais	5 (25%)	2
Síndrome nefrótico	3	1
Síndrome nefrótico e Ins. Renal Rap. Prog.	2	1

MANIFESTAÇÕES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Dos 20 doentes seleccionados, apenas 1 não apresentou patologia deste foro (caso n.º 14). A manifestação mais frequente foi a artrite (80%) (Quadro 8), constatando-se a ocorrência cumulativa no tempo e no mesmo doente de artralguas em articulações diferentes não acompanhadas de erosões radiologicamente visíveis¹⁴. As manifestações extra-articulares surgiram em 11 doentes (55%), sendo a mialgia a mais frequente (40%).

No quadro 9 apresenta-se a distribuição topográfica das manifestações articulares (artrite e artralgia). No quadro 10 representam-se as manifestações articulares das mãos.

MANIFESTAÇÕES RENAIS

Pode afirmar-se que quase 100% dos doentes com LED têm lesões renais evidentes, pelo menos em microscopia electrónica e/ou imuno-fluorescência¹⁵.

O compromisso renal é de fácil objectivação por se tratar de um órgão monótono na resposta às agressões e ser mais acessível actualmente o seu estudo morfológico.

Em termos prognósticos a nefropatia é a causa major de morte¹⁶, logo seguida da doença neurológica e das lesões cardiovasculares (estas últimas mais incidentes nos escalões etários superiores)¹⁷. A biópsia renal é, portanto, o ponto de partida para conclusões prognósticas^{18, 19} e terapêuticas²⁰⁻²², particularmente quando interpretadas à luz dos critérios semi-quantitativos de avaliação da actividade e da cronicidade. Este último aspecto é decisivo uma vez que permite utilizar a terapêutica imunossupressora mais sensatamente, evitando-a nos casos de cronicidade incipiente e nos reconhecidamente irreversíveis, susceptíveis de agravamento iatrogénico, e iniciando-a oportunamente perante a evidência dos sinais indicativos de actividade exuberante ou de índice médio de cronicidade^{20, 22-33}. Do exposto poderá concluir-se que é mandatória a biópsia renal em todos os doentes com LED? A generalidade dos autores não perfilha esta opinião individualizando 3 grupos de doentes com indicação absoluta^{2, 23}: doentes com manifestações clínicas e/ou laboratoriais; mulheres que desejem engravidar; em todos os adolescentes.

Alguns autores efectuaram sistematicamente biópsia renal nos seus doentes com LED². Os resultados, embora controversos, apontam maioritariamente para a irrelevância deste procedimento pois as lesões encontradas não permitiram, na generalidade, tirar ilações prognósticas ou condicionar a terapêutica imediata².

Dos casos em análise, 6 foram biopsados, dos quais 5 apresentavam manifestações clínicas e/ou laboratoriais sugestivas de doença renal (Quadro 11). Os padrões histológicos encontrados permitiram a classificação das nefropatias em 4: glome-

QUADRO 12 — BIÓPSIAS RENAIIS — GRAU DE GRAVIDADE PROGNÓSTICA

Caso n.º	7	10	13	14	18	19
A — Critérios de actividade						
ALTERAÇÕES GLOMERULARES						
Prolif. celular	1	1	2	3	3	3
Necrose fibrin. / fragmentação nuclear				2		
Trombos hialinos / wire loop					1	2
Crescentes celulares	3	1	2		2	3
Infiltração leucocitária						
ALTERAÇÕES TÚBULO-INTERSTICIAIS						
Infiltração mononuclear						
	4	2	4	5	6	8
B — Critérios de Cronicidade						
ALTERAÇÕES GLOMERULARES						
Crescentes fibrosos / fibrose peri-glomerular	2		1	2		
Esclerose glomerular	2	2	1			
ALTERAÇÕES TÚBULO-INTERSTICIAIS						
Atrofia tubular	1	3	1	3		
Fibrose intersticial	2	3	1	3		3
	7	8	4	8	0	3
Somatório (A+B)	11	10	8	13	6	11
Grau de gravidade prognóstica	II	II	II	III	I	II

Legenda: Quantificação de 1 a 3 das alterações encontradas, aplicando o «semi-Quantitative Score System».

rulonefrite proliferativa difusa — 4 casos; glomerulonefrite focal — 2 casos; ou segundo McCluskey¹⁵: Classe III — 3 casos; Classe IV — 3 casos.

O quadro 12 é resultado da aplicação dos critérios de actividade e cronicidade³⁴. O somatório dos resultados dos índices de actividade e cronicidade (Quadro 12) permite definir 4 graus de gravidade prognóstica (grau I, de 0 a 6; grau II, de 7 a 12; grau III, de 13 a 18; grau IV, de 19 a 24), sendo no grau IV significativamente elevada a evolução para insuficiência renal terminal em qualquer estado da doença lúpica²². De referir o aparecimento de uma situação de insuficiência renal terminal (caso n.º 14), actualmente com hemodiálise, que corresponde ao único grau III encontrado^{2-4, 15, 35-39}.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS

Encontram-se no grupo de doentes estudados 2 casos de convulsões e síndrome cerebral crónico, 2 apenas com convulsões, 2 com síndrome cerebral agudo, e um com depressão orgânica, o que não se afasta dos valores de 40%, em média, encontrados para este tipo de patologia na literatura consultada (a)^{2-4, 40-43}.

(a) Em 1979 Bresnham et al. definiram⁴² *Síndrome cerebral agudo* — lesão cognitiva (compromisso da atenção e memória sem desorientação) por período inferior a um mês. *Síndrome cerebral crónico* — idem por período superior a um mês. (Estes síndromas podem acompanhar-se de psicose definida pela presença de distorções da realidade e alucinações). *Depressão orgânica* — afectividade anormal com auto-depreciação e alterações do sono ou apetite na ausência de psicose.

MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

É referido na literatura que todos os folhetos do coração são vulneráveis à doença lúpica⁴⁴. Se a pericardite oferece poucas dúvidas diagnósticas, principalmente com o recurso à ecocardiografia, o diagnóstico de miocardite requer biópsia do miocárdio para ser afirmado, embora se possa presumi-lo com base em: alterações do ritmo, da condução, da frequência, da silhueta radiológica, pela presença de um galope, duma insuficiência cardíaca e pela elevação dos enzimas musculares^{2-4, 45}. Estes elementos permitiram o diagnóstico de um único caso de miocardite no presente estudo, tendo a pericardite sido diagnosticada em 8 casos (40%) na ausência de insuficiência renal (Quadro 13).

Os achados de sopros cardíacos no decurso da doença, inexistentes anteriormente, e, por outro lado, a existência de sopros já presentes na altura do diagnóstico, motivaram o

estudo ecocardiográfico destes doentes que revelou valvulopatias aórticas (uma com verruga) e mitrais¹⁶. Corresponderão estas lesões do endocárdio valvular a endocardite de Liebman-Sachs? É um problema que fica em aberto, sendo curioso que, tratando-se de doentes imunodeprimidos, nenhum tenha desenvolvido endocardite bacteriana.

Embora tenha sido sempre encontrado substrato anatómico para todos os casos de insuficiência cardíaca, não pode deixar de referir-se como factores desencadeantes ou de agravamento: a terapêutica esteróide⁴⁷, a insuficiência renal e a hipertensão^{2,4}.

Dos 4 doentes com doença coronária, 2 tinham mais de 50 anos e os outros idade inferior a 30 anos. Todos foram sujeitos a corticoterapia prolongada, tendo 3 feito também pulsos de metilprednisolona³³. Um apresentava cicatriz de infarto do miocárdio já aos 33 anos (3 anos após o início da corticoterapia).

QUADRO 13 — MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

		Dubois (74)	Godeau (81)
Pericardite	40%	30,5%	30,6%
Valvulopatias	25%	—	—
Doença coronária	20%	—	—
Miocardite	5%	7,8%	3,2%
Endocardite	5% a)	33% b)	10,4% b)
Embolia pulmonar	5%	—	—
Trombose venosa	5%	0,4%	19,3%
Arterite	5% c)	1,3%	7,2%
Insuficiência cardíaca	30% d)	5%	9,6%

a) Endocardite provável com verruga na válvula aórtica; b) Endocardite provável; c) Síndrome do arco aórtico; d) 2 doentes com estenose aórtica, 1 doente com estenose mitral, 1 doente com insuficiência mitral, 1 doente com embolia pulmonar, 1 doente com pericardite.

MANIFESTAÇÕES PLEURO-PULMONARES

Estão enunciadas no quadro 14. Um caso de hipertensão pulmonar associava pericardite, derrame pleural, pneumonite e hemorragia pulmonar (caso n.º 10); o outro tinha uma valvulopatia aórtica, um aumento de índice cardio-torácico e prociência do arco da pulmonar (caso n.º 6). Ambos apresentavam fígado de estase.

QUADRO 14 — MANIFESTAÇÕES PLEURO-PULMONARES

		Dubois (74)	Godeau (81)
Pleuresia	50%	45%	25%
Derrame pleural	40%	30,3%	—
Pneumonia Lúpica	5%	0,9%	16,1%
Infecçiosa	10%	30,9%	—
Hipertensão pulmonar	10%	—	—
Hemorragia pulmonar	5%	—	—

MANIFESTAÇÕES DIGESTIVAS E HEPÁTICAS

Nos doentes estudados encontraram-se dores abdominais, diarreia e náuseas. Se estes achados, por inespecíficos, são, com reserva, atribuídos à doença, num caso, as dores abdominais foram extremamente intensas e duradouras (cerca de 48 horas), simulando um abdómen agudo, desaparecendo todo este quadro com o aumento da dose dos corticosteróides, e noutro doente o estudo do intestino delgado revelou imagens radiológicas de floculação, compatíveis com vasculite.

Das 6 hepatomegalias encontradas, 3 estavam associadas a insuficiência cardíaca direita.

MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

As adenomegalias indolores e generalizadas (na maior parte dos casos), correspondem a gânglios com características inflamatórias inespecíficas, podendo, em certos casos, apresentar histologia semelhante à de linfoma. No presente trabalho constatou-se a existência de 7 casos (35%) com adenomegalias (Quadro 15), dois deles objectivados no momento do estudo e cuja histologia revelava: caso n.º 3 «Hiperplasia folicular; domínio de células imunoblásticas»; caso n.º 15 «Extensos focos de necrose ricos em detritos nucleares e muitos histiocitos esponjosos (linfoma?)».

Desconhece-se, por não haver exames histológicos, se o quadro morfológico das esplenomegalias corresponde ao de «Necrose fibrinóide e fibrose periarterial do vaso central do corpúsculo de Malpighi — casca de cebola»^{4,48}, que é descrito na literatura como integrando aspectos específicos do LED e associado a anemia hemolítica e trombocitopenia. No caso n.º 4 houve púrpura trombocitopenia.

A anemia do LED é atribuível, entre outras causas, a hemorragia, hemólise, inflamação crónica. É impressão dos AA que as anemias encontradas (70%) caracterizadas por normocromia, hipossiderémia e hipotransferrinemia podem ser consequência de inflamação crónica, até porque nunca se constatou hemólise e as hemorragias havidas foram de pequeno volume. Em 5 doentes efectuou-se teste de Coombs que foi sistematicamente negativo.

As trombocitopenias encontradas (45% dos casos) tiveram tradução clínica em 3 casos de púrpura.

MANIFESTAÇÕES OCULARES

Nos doentes estudados foram encontradas as seguintes alterações: Conjuntivite — 2; Episclerite — 1; Alterações retinianas — 3 (2 retinopatias hipertensivas e 1 degenerescência macular).

LUPUS E GRAVIDEZ

Das 17 doentes, 6 engravidaram mantendo-se a doença quiescente durante esse período. Destas últimas, 2 tiveram partos eutócicos sem complicações posteriores; uma sofreu exacerbação da doença após uma interrupção voluntária da gravidez; duas outras tiveram abortos espontâneos e uma veio a falecer por sépsis após cesariana tendo a criança sobrevivido. Desconhece-se a situação destas crianças, particularmente no que respeita à existência de bloqueio A-V.

QUADRO 15 — MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

		Michael (80)	Dubois (74)	Godeau (81)
Adenomegália	35%	—	58%	36,2%
Esplenomegália	15%	—	9%	21,7%
Anemia	70%	77%	56,5%	54%
Leucopénia	45%	60%	42,5%	47,5%
Linfopénia	65%	—	—	—
Trombopénia	45%	52%	6,9%	10,5%

QUADRO 16 — MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS

		Dubois (74)	Godeau (81)
HEMATOLÓGICAS			
Anemia	70%	56,5%	54%
Linfopénia	65%	—	—
Leucopénia	45%	42,6%	47,5%
Trombocitopénia	45%	6,9%	10,5%
VS > 50 mm	85%	—	87,1%
SEROLÓGICAS			
Hipocomplementémia	85%	—	40,5%
Hipergamaglobulinémia	85%	61%	—
Células LE	75%	75,7%	71,5%
A.N.A.	75%	—	72,4%
Anti-D.N.A.	45% a)	—	—
P.C.R. (< 60)	40%	—	—
P.C.R. negativa	20%	—	—
L.E. teste	35% b)	—	—
R.A. teste / Waller-Rose	30%	—	—
Crioglobulinémia	20% c)	—	—
Imunocomplexos	15% d)	—	—
V.D.R.L.	5%	—	—
BIOQUÍMICAS			
Hipoalbuminémia	50%	50%	—
Creatinina sérica > 1,5	30%	—	—
Proteinúria 24 h	75%	—	—
< 1,5 g		67%	
1,5-3 g		13%	
> 3 g		20%	

- a) Pesquisado em 12 doentes (sendo positivo em 75% dos casos)
- b) Pesquisado em 11 doentes (sendo positivo em 78% dos casos)
- c) Pesquisado em 9 doentes (sendo positivo em 44% dos casos)
- d) Pesquisado em 4 doentes (sendo positivo em 75% dos casos)

ACHADOS LABORATORIAIS

Encontram-se resumidos no quadro 16 onde se comparam com os de Dubois e Godeau. Os valores considerados positivos foram aferidos pelos critérios mais frequentemente citados na literatura⁴⁹⁻⁵⁷.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Nos casos em análise a idade média de apresentação foi de 25,1 anos³⁸. Não foi detectada incidência familiar. A avaliação da sensibilidade dos critérios da A.R.A. face aos casos estudados, foi sobreponível aos índices da literatura consultada. Nas

manifestações iniciais há um predomínio da febre (60%), das lesões osteo-articulares (60%) e cutâneas (35%)¹⁴. Nos casos em que as manifestações iniciais são isoladas, menos características e ocorrem muitos anos antes da eclosão do quadro completo, pode ser questionável a sua interpretação como episódio inicial da doença.

A febre pode ser no LED atribuível, quer à exacerbação da doença, quer a intercorrência infecciosa⁵⁸. Actualmente pensa-se que uma proteína C reactiva superior a 60 mg/l é indicativo de infecção⁵⁹. Este parâmetro não foi sistematicamente utilizado por só recentemente ser exequível a sua quantificação nos H.C.L.

Os AA encontraram uma elevada frequência de lesões cutâneas, achado esse que terá sido fortemente influenciado pelo artifício de classificação, a que foram obrigados, que oportunamente justificaram¹³. Admitem, no entanto, que as características climáticas com um maior índice de exposição solar possam ter influído. Realçamos o facto de outros autores, entre nós encontrarem percentagens semelhantes¹⁴. Acrescenta-se que ao carácter agudo destas lesões correspondeu uma maior gravidade da doença.

A manifestação músculo-esquelética mais frequente foi a artrite (80%) de nítido predomínio simétrico e de carácter não erosivo. O estudo topográfico das articulações atingidas (por verdadeira artrite, ou apenas por artralguas com todo o cortejo de factores subjectivos implicados na sua apreciação) revelou uma maior frequência de compromisso dos joelhos que a encontrada habitualmente. A nível extra-articular saliente-se o predomínio das mialgias (40%). A biópsia muscular de um dos casos que associava mialgias e atrofia, revelou um padrão histológico de atrofia das fibras musculares e infiltração por mono-nucleares. A electromiografia foi compatível com miopatia. As lesões descritas não correspondem à lesão iatrogénica (pelos corticóides ou antipalúdicos) caracterizada por miosite vacuolar⁶⁰. Embora na literatura estejam referidas 6,4% de artrites sépticas, no presente estudo não foi detectado qualquer caso.

As biópsias renais efectuadas revelaram 100% de resultados positivos em microscopia óptica e em imunofluorescência. Outras 6 que teoricamente deveriam ter sido realizadas, não o foram por contra-indicações formais (discrasia hemorrágica, hipertensão arterial), por dificuldades logísticas relacionadas com o transporte dos doentes em fases de exacerbação, e por recusa destes. A biópsia efectuada numa doente sem manifestações clínicas nem laboratoriais justificava-se pela sua vontade de engravidar.

Os quadros neuropsiquiátricos mais frequentemente encontrados foram os síndromas cerebrais agudo e crónico e as convulsões⁴¹. Omitiram os AA ao exporem os resultados, a cefaleia, por este sintoma, embora encontrado numa percentagem significativa de casos (35%) ser de interpretação etiopatogénica muito subjectiva⁶¹.

Dada a possibilidade de se induzirem alterações do comportamento pela utilização de corticosteróides ou antimaláricos^{60,62}, não pode deixar de referir-se que no grupo de doentes analisados 4 melhoraram significativamente o seu quadro psiquiátrico com o aumento da dose dos corticosteróides e o único em que surgiram dúvidas era uma criança com alterações T.D.M. de atrofia cortical e dilatação ventricular, que são compatíveis com lesão lúpica⁶³.

Neste grupo de manifestações surgiu, num caso, a questão delicada da marcação do início da doença lúpica, a partir de um episódio convulsivo vários anos antes da generalização sistémica, mas já tardiamente para fazer pensar em comicialidade essencial. A não melhoria da sintomatologia sistémica com a suspensão da terapêutica anticonvulsivante aponta para a sua etiologia lúpica^{9,10,45}.

As pericardites em doentes com LED podem ser atribuídas a:⁶⁴ Serosite lúpica; Síndrome urémico; Infecções oportunistas; Cardiopatia isquémica; Indução por drogas (Isoniazida e Hidralazina)^{9,10,65,66}; Terapêutica anti-coagulante.

A introdução recente da ecocardiografia na Instituição pode, eventualmente, ter contribuído para a quantificação, algo sobrevalorizada, de derrames pericárdicos¹⁷ (lembre-se a propósito a relativamente elevada frequência de imagens falsamente positivas de derrame pericárdico posterior)⁶⁷. Admite-se, no entanto, que todas as pericardites detectadas (8 casos), nomeadamente em fases de exacerbação da doença, eram devidas ao processo de serosite. O facto de terem regredido com a instituição ou aumento da dose de corticosteróides, reforçou aquela impressão^{47,68}.

Tem sido delicada a caracterização etiopatogénica das valvulopatias detectadas no LED. Os AA deparam com situações em que a semiologia de lesão valvular já existia quando do estudo inicial dos doentes e outras em que se instalou no decurso da doença. O compromisso valvular aórtico e mitral está frequentemente presente nos casos de LED. Este facto aparece relatado na maior parte das referências consultadas e foi constatado no presente estudo em 5 doentes.

A endocardite de Liebman-Sachs é uma entidade definida anatomicamente pela presença de verruga com 1 a 4 mm de diâmetro⁴⁴, das quais apenas uma minoria é detectável pela ecocardiografia⁶⁷. A inexistência de casuística de autópsias dos doentes com endocardite em apreciação e a referida boa tolerância daquela entidade mórbida, limitou o espectro dos seus possíveis diagnósticos. Saliente-se ainda a possibilidade da corticoterapia prolongada poder ter induzido lesões de coronarite em 4 dos doentes, particularmente em 2 casos (cicatriz de infarto num indivíduo jovem detectada após 3 anos de corticoterapia — caso n.º 15, e isquémia subendocárdica lateral extensa — caso n.º 17)^{3,47,68,69}.

A serosite pleural esteve presente em metade dos casos. O derrame pleural, ocorrido em 40% dos doentes, poderia ter tido outra etiologia para além da doença de base. O facto de nem sempre terem sido efectuados os doseamentos do complemento e a pesquisa de células LE no líquido pleural não terá eventualmente permitido a individualização daqueles casos admissíveis⁷⁰. Os dois casos referidos de hipertensão pulmonar foram diagnosticados com base em elementos clínico-radiológicos. Em ambos existia fenómeno de Raynaud. Num dos casos deve salientar-se a extrema diversidade das formas de lesão pleuro-pulmonar, tendo sido cumulativamente encontrados: derrame pleural; pneumonite lúpica (após exclusão de patologia infecciosa) e hemorragia alveolar (esta última comprovada pela existência de macrófagos com hemossiderina na expectoração)^{14,70-72}.

As manifestações digestivas, sendo muito inespecíficas, podem, no entanto, atingir elevada gravidade. Citam-se as dores abdominais que podendo simular um abdómen agudo (e que a instituição da corticoterapia fará desaparecer), em certos casos correspondem a verdadeiras catástrofes abdominais que só uma laparotomia poderá diagnosticar e resolver^{4,73}.

Embora as biópsias ganglionares tenham sido em número muito limitado, foram encontrados exemplos dos dois padrões histológicos habituais, lesão inflamatória inespecífica e aspectos sugestivos de linfoma⁴.

O facto de não se terem encontrado manifestações clínico-laboratoriais de hemólise está de acordo com a literatura que refere apenas 10% de casos naquelas condições⁷⁴. A presença de um teste de Coombs (10% a 65% in Kahn, 1985) não encontrou eco nos casos em análise, provavelmente porque só foi pesquisado em 25% deles, por não existir semiologia clínico-laboratorial sugestiva. A anemia encontrada em 70% dos casos foi de causa inflamatória. O elevado número de

doentes com trombocitopénia na presente série teve discreta tradução clínica^{4,21,75.}

Embora as manifestações oculares, particularmente as detectadas na fundoscopia, não sejam específicas do LED, é possível encontrar com alguma frequência exsudados algodonosos (corpos citóides). Nesta série não se detectou nenhum caso.

Constataram os AA a ocorrência de complicações fetais ou puerperais na maioria das mulheres que engravidaram. Embora a amenorreia seja frequente nas agudizações da doença, a fertilidade das doentes com LED é igual à da população em geral. Assim, um problema muitas vezes encontrado pelos clínicos é a adequação da resposta à pretensão de gravidez (sempre de alto risco) e a previsão das repercussões nos casos individuais. Os AA realçam a importância de só se aconselhar a gravidez nas fases de latência da doença e apenas após uma biópsia renal indicar a inexistência de compromisso histológico. Salientam ainda a importância da intensificação da corticoterapia no período peri-natal como prevenção das exacerbações^{76,77.}

AGRADECIMENTOS

Ao laboratório de Imunologia deste Hospital, a quem agradecemos na pessoa da Dr.^a Emília Arranhado, que sempre mostrou total disponibilidade para a realização dos exames solicitados, sem os quais este trabalho ficaria muito limitado.

Aos serviços deste Hospital que de algum modo colaboraram no estudo destes doentes (Anatomia Patológica, Departamento de Ecocardiografia, Dermatologia, Nefrologia, Patologia Clínica).

Aos colegas do nosso grupo Assistencial, cuja dedicação e verdadeiro espírito de grupo influíram decisivamente na execução deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

- 1 MARTIN, E., Les Maladies du Colagene et Leurs Aspects Proteiformes, *Boletim Clin. dos Hospitais Civ. Lisboa*, 1958, vol. 22, n.º 3; 321-348.
- 2 MEYER, O., Mise a Jour, in *Maladies Systemiques*, 2^{me} edition, Paris, Flammarion, 1985, 295/1-295/45.
- 3 MEYER, O., MARGULIS, J., KAHN, M.F., *Lupus Érithémateux Disséminé*, ibid., 202-295.
- 4 ROTHFIELD, N.F., Current Approach to SLE and its Subsets, *Diseases-a-Month*, October 1982, Year Book Medical Publishers, Chicago.
- 5 HUGHES, G.R.V., *Connective Tissue Diseases*, London, Blackwell Scientific Publications, 1977.
- 6 LEVIN, R.E., WEINSTEIN, PETERSON, M., TOSTA, M.A., ROTHFIELD, N.F., A Comparison of the Sensivity of the 1971 and 1982 A.R.A. Criteria for the Classification of SLE, *Arthritis and Rheumatism*, vol. 27, n.º 5, May 1984; 530-538.
- 7 SCHRAGER, M.A., ROTHFIELD, N.F., The Lupus Band-Test, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Toronto, December 1975, vol. 1, n.º 3; 597-612.

- 8 TALAL, M., Sex Hormones and Modulation of immune Response in SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford, April 1982, vol. 8, n.º 1; 23-28.
- 9 ALARCON-SEGOVIA, D., Drug Induced SLE and Related Syndromes, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Toronto, December 1975, vol. 1, n.º 3; 573-582.
- 10 HARMON, C.E., PORTANOVA, J.P., Drug Induced Lupus: Clinical and Serological Studies, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford 1982, vol. 8, n.º 1; 121-136.
- 11 DUTSCHMANN, L. et al., O Lupus eritematoso Disseminado (a propósito da revisão de 49 casos), *Acta Med. Port.*, 1984; 5; 263-270.
- 12 McCARTY, D., *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia 1979, Lea and Febiger, 9th edition, 691-722.
- 13 GILLIAM, J.N., SONTHEIMER, R.D., Skin Manifestations of SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford, April 1982, vol. 8, n.º 1; 207-218.
- 14 FERNANDES, M. et al., *Lupus Eritematoso Sistémico — Revisão clínica de 65 casos*; 1984; n.º 12; 5-15.
- 15 ADU, D. CAMERON, J.S., Lupus Nephritis, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford 1982, vol. 8, n.º 1; 153-182.
- 16 EISER, A.R., KATZ, S.M., SWARTZ, C., Clinically Occult Diffuse Proliferative Lupus Nephritis, an age Related Phenomenon, *Arch. Int. med.*, 1979, 139; 1022.
- 17 WALLACE, D.J., PODELL, T., WEINER, J., KLINENBERG, J.R., FOTOUSESH, S., DUBOIS, E.L., SLE — Survival Pattern, *J.A.M.A.*, March 6, 1981, vol. 245, n.º 9; 934-938.
- 18 O'KEEFE, Q.W., HENKE, J.E., SHEARN, M.A., HOPPER, J., BIAVA, C.G., EPSTEIN, W.V., The Information Content from Renal Biopsy in SLE, *Annals of Internal Medicine*, 1982, vol. 96 (part 1); 718-723.
- 19 O'KEEFE, Q.W., RICCARDI, P.J., HENKE, J.E., SHEARN, M.A., HOPPER, J., EPSTEIN, W.V., Recognition of Information in Renal Biopsies of Patients with lupus Nephritis, *Annals of Internal Medicine* 1982, vol. 96 (part 1); 723-727.
- 20 BALOW, J.E., AUSTIN, H.A., MUENZ, L.R., JOYCE, K.M., ANTONOVICH, T.T., KLIPPEL, J.H., STEINBERG, A.D., PLOTZ, P.H., DECKER, J.L., Effect of Treatment on the Evolution of Renal Abnormalities in Lupus Nephritis, the *New England Journal of Medicine*, August 1984, vol. 311; 491-495.
- 21 BYRON, M.A., The Clotting Defect in SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford, April 1982, vol. 8, n.º 1; 137-152.
- 22 DECKER, J.L., Cytotoxic Agents in the Management of SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Toronto, December 1975, vol. 1, n.º 3; 665-678.
- 23 AUSTIN, H.A., et al., Prognostic Factors in Lupus Nephritis, *The American Journal of Medicine*, September 1983, vol. 75; 382-391.
- 24 BALDWIN, D.S., GLUCK, LOWENSTEIN, GALLO, Lupus Nephritis, *The American Journal of Medicine*, January 1975, vol. 62; 12-30.
- 25 CARETTE, S., KLIPPEL, J.H., DECKER, J.L., AUSTIN, H.A., PLOTZ, P.H., STEINBERG, A.D., BALOW, J.E., Controlled Studies of Oral Immunosuppressive Drugs in lupus Nephritis, *Annals of Internal Medicine*, 1983, vol. 99, n.º 1; 1-8.
- 26 CATHCART, E.S., SCHEINBERG, M.A., IDELSON, B.A., COUSER, W.G., Beneficial Effects of Methylprednisolone Pulse Therapy in Diffuse Proliferative Lupus Nephritis, *The Lancet*, January 24, 1976; 163-166.
- 27 DONADIO, J.V., Cytotoxic Drug Treatment of Lupus Nephritis, *The New England Journal of Medicine*, August 23, 1984, vol. 311, n.º 8; 528-529.
- 28 DONADIO, J.V., HOLLEY, K.E., WAGONER, R.D., FERGUSSON, R.H., MACDUFFIE, F.C., Treatment of Lupus

- Nephritis with Prednisone and Combined Prednisone and Azothioprine, *Annals of Internal medicine*, December 1972, vol. 77, n.º 6; 829-835.
- 29 FELSON, D.T., ANDERSON, J., Evidence for the Superiority of Immunosuppressive Drugs and Prednisone over Prednisone alone in Lupus Nephritis, *The New England Journal of Medicine*, December 13, 1984, vol. 311, n.º 24; 1528-1533.
- 30 HAHN, B.H., OWEN, OSTERLAND, C.K., Azothioprine Plus Prednisone Compared with Prednisone Alone in the treatment of SLE, *Annals of Internal Medicine*, 1975, vol. 83; 597-605.
- 31 HILL, G.S., HINGLAIS, N. TRON, F., BACH, J.F., Systemic Lupus Erythematosus, *The American Journal of Medicine*, January 1978, vol. 64; 61-79.
- 32 JUNGERS, P., DOUGADOS, M., TRON, F., LESAVRE, Ph., LEIBOWITZ, J., NOEL, L.H., BACH, J.F., Traitement des Formes Sévères du Lupus Erythémateux Disséminé, *la Nouvelle Presse Médicale*, 20 septembre 1980, 9, n.º 33; 2329-2337.
- 33 KIMBERLEY, R.P., Pulse Methylprednisolone in SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Toronto, December 1975, vol. 1, n.º 3; 261-278.
- 34 DECKER, J.L. et al., SLE: Evolving Concepts, *Annals of Internal medicine*, 1979, 91; 587-604.
- 35 APPEL, A.E. et al., The Effect of Normalization of Serum Complement and Anti-DNA Antibody on The Course of Lupus Nephritis, *The American Journal of Medicine*, February 1978, vol. 64; 274-283.
- 36 BALDWIN, D.S., GALLO, G.R., Lupus Nephritis, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Toronto, December 1975, vol. 1, n.º 3; 639-664.
- 37 COPLÓN, N.S., DISKIN, C.J., PETERSON, J., SWENSON, R., The Long Term Clinical Course of SLE in End Stage Renal Disease, *The New England Journal of Medicine*, Jan. 27, 1983; 189-190.
- 38 FISH, A.J., BLAU, E.B., WESTBERG, N.G., BURKE, B.A., VERNIER, R.L., MICHAEL, A.F., SLE Within the First Two Decades of Life, *American Journal of Medicine*, 1977, vol. 62; 99-117.
- 39 ZIFF, M., HELDERMAN, J.H., Dialysis and Transplantation in End-Stage Lupus Nephritis, *The New England Journal of Medicine*, January 27, 1983, vol. 308, n.º 4; 218-219.
- 40 ANDRIANAKOS, A.A., et al., Transverse Myelopathy in SLE, *Annals of Internal Medicine*, 1975, vol. 83; 616-624.
- 41 APPENZELLER and WILLIAMS, R.C., Cerebral Lupus Erythematosus, *Annals of Internal Medicine*, March 1979, vol. 90, n.º 3; 430-431.
- 42 BRESNIHAN, B., CNS Lupus, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford, April 1982, vol. 8, n.º 1; 183-196.
- 43 KLIPPEL, J.H., ZVAIFLER, N.J., Neuropsychiatric Abnormalities in SLE, *ib.* 621-638.
- 44 CHUNG, R.W., Cardiac Manifestations of SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford, April 1982, vol. 8, n.º 1; 197-206.
- 45 BORENSTEIN, D.G., FYE, W.B., ARNETT, F.C., et al., Myocarditis of SLE, *Annals of Internal Medicine*, 1978, vol. 89; 619.
- 46 VAN-ZELLER, P., et al., O Ecocardiograma no Lupus Eritematoso Disseminado, *Reumatologia Multidisciplinar*, 1981; n.º 1; 14-16.
- 47 BULKLEY, B.H., ROBERTS, W.C., The Heart in SLE and Changes Induced in it by Corticosteroid Therapy, *The American Journal of Medicine*, February, 1975, vol. 58; 243-264.
- 48 RODAN, G.P., MCEWEN, C., WALLACE, S.L., *J.A.M.A.*, Abril 1973, vol. 224, n.º 5 (suplemento), pág. 38.
- 49 BARDIN, T., Valeur de la biologie Lupique au cours des Polyarthrites Rhumatoïdes, *Ann. Med. Interne*, Masson, Paris, 1984, 135, n.º 6; 411-413.
- 50 CALABRESE, L.H., Diagnosis of SLE, The value of immunologic tests, *Postgraduate Medicine*, May 15, 1984, vol. 75; 103-112.
- 51 CLERC, D., SALLIÈRE, D., SEGOND, P., BISSON, M., MASSIAS, P., Biologie Lupique: Fréquence et Évolution au Cours de 84 Polyarthrites Rhumatoïdes Traités par la D-Pénicillamine, *Ann. Med. Interne*, 1984, Masson, 135, n.º 6; 420-426.
- 52 FEREC C., YOUIN, P., LE GOFF, P., MIOSSEC, P. MORIN, J.F., PENNEC, Y., MORIN, P.P., LEMENN, G., Signification des Anticorps Anti-Nucléaires Dirigés Contre les Histones, *Ann. Med. Interne*, 1984, 135, n.º 6; 427-430
- 53 HUGHES, G.R.V., Autoantibodies in Lupus and its Variants: Experience in 1000 Patients, *British Medical Journal*, vol. 289, 11 August 1984; 339-342.
- 54 INMAN, R.D., Immune Complexes in SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford, April 1982, vol. 8 n.º 1; 49-62.
- 55 ISENBERG, D.A., SHOENFELD, Y., SCHWARTZ, R.S., Multiple Serologic Reactions and Their Relation Ship to clinical Activity in SLE, *Arthritis and Rheumatism*, vol. 27, n.º 2; February 1984; 132-138.
- 56 MADDISON, P.J., Ana Negative SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford, April 1982, vol. 8, n.º 1; 105-120.
- 57 PEREK, J., MITTELMAN, M., EISBRUCH, A., DJALDETTI, M. SLE Preceded by Long Term Cryoglobulinaemia, *Annals of Rheumatic Diseases*, 1984, vol. 43; 399-340.
- 58 BOGHOSSIAN, S.H. et al., Effect of High-Dose Methylprednisolone Therapy on Phagocyte Function in SLE, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1984, 43; 541-550.
- 59 PEPYS, M.B., LANHAN, J.G., BEER, F., C-Reactive Proteine in SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases* Oxford, April 1982, vol. 8, n.º 1; 91-104
- 60 LANHAM, J.G., HUGHES, G.R.V., Antimalarial Therapy in SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Toronto, December 1975, vol. 1, n.º 3; 279-298.
- 61 HUGHES, G.R.V., SLE: Treatment and Prognosis, *British Medical Journal*, 27 October, 1979; 1019-1022.
- 62 SERGENT, J.S., LOCKSHIN, M.D., KLEMPER, M.S., LIPSKY, B.A., Central Nervous System in SLE, *The American Journal of Medicine*, May 1975, vol. 58; 644-654.
- 63 GAYLIS, N.B., ALTMAN, R.D., OSTROV, S. et al., The Selective Value of Computed Tomography of the Brain in Cerebritis Due to SLE; *J. Rheumatology*, 1982, 9; 850.
- 64 BRAUNWALD, E., Heart Disease, a text book of *Cardiovascular Medicine*, Saunders, 2nd edition, 1984, Philadelphia; 1471-1478.
- 65 BRAND, C. et al., Hydralazine-Induced Lupus: Association With HLA-DR4, *the Lancet*, February 25, 1984; 462
- 66 CAMERON, H.A., RAMSAY, L.E., The Lupus Syndrome Induced by Hydralazine: a Common Complication with Low Dose Treatment, *British Medical Journal*, 18 August 1984, vol. 289; 410-412.
- 67 FEIGENBAUM, H., Echocardiography, U.K., 1976, *Henry Kimpton Publishers*, 2nd edition, 155; 414-426.
- 68 KAPLAN, D., SLE Corticosteroids, *Clinics in Rheumatic Diseases*, U.K. December 1983, vol. 9, n.º 3; 601-616.
- 69 KORBET, S.M., SCHWARTZ, M.N., LEWIS E.J., Immune Complex Eposition and Coronary Vasculitis in SLE, *The American Journal of Medicine*, July 1984, vol. 77; 141-146.
- 70 TURNER-STOKES, L., TURNER-WARWICK, M., Intrathoracic Manifestations of SLE, *70. Clinics in Rheumatic Diseases*, Oxford, April 1982, vol. 8, n.º 1; 229-242.

- 71 GONZALEZ, M.A., GARCIA, J.A., GRANT DEL RIO, CORDERO, F.B., ALONSO, J.A.A., Neumopatia Intersticial Cronica y Lupus Eritematoso Diseminado, *Revista Clinica Espanola*, tomo 172, n.º4, 1984; 219-221.
- 72 OKTAY, A., Pulmonary Hypertension in Lupus Eritematosus, *British Medical Journal*, vol. 287, 26 November 1983; 1629.
- 73 EHRENFELD, M., UROWITZ, M.B., PLATTS, M.E., Selective C4 Deficiency, SLE and Wipple Disease, *Annals of Rheumatic Diseases*, 1984, 43; 91-94.
- 74 BUDMAN, D.R., STEINBERG, A.D., Haematologic Aspects of SLE. Current Concepts, *Annals of Internal Medicine*, 1977, 86; 220.
- 75 RICK, M.E., HOYER, L.W., Haemostatic Disorders in SLE, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Toronto, December 1975, vol.1, n.º3; 583-596.
- 76 HUGHES, G.R.V., Trombosis; Abortion; Cerebral Disease, and the Lupus Anticoagulant, *British Medical Journal*, vol.287, 15 October 1983; 1088-1089.
- 77 ZURIER, R.B., SLE and Pregnancy, *Clinics in Rheumatic Diseases*, Toronto, December 1975, vol.1, n.º3; 613-620.

Pedido de Separatas: Faustino N. Ferreira
Serviço 2 — Medicina
Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência
1600 LISBOA