



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo<sup>☆</sup>



Luisa Ribeiro Costi, Hatsumi Miyashiro Iwamoto, Dilma Costa de Oliveira Neves e Cezar Augusto Muniz Caldas\*

Centro Universitário do Estado do Pará (Cesupa), Belém, PA, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 18 de agosto de 2016

Aceito em 10 de maio de 2017

On-line em 15 de julho de 2017

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Mortalidade

Brasil

### R E S U M O

**Objetivo:** Caracterizar as causas de mortalidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) no Brasil entre 2002 e 2011.

**Métodos:** Estudo ecológico exploratório de uma série cronológica com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus).

**Resultados:** A taxa de mortalidade por LES no Brasil foi de 4,76 mortes/105 habitantes. A taxa de mortalidade foi maior nas regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste do que no país como um todo. Houve 6,3% menos e 4,2% mais mortes do que o esperado nas regiões Nordeste e Sudeste, respectivamente. A média de idade ao óbito foi de  $40,7 \pm 18$  anos e 45,61% dos óbitos ocorreram entre 20 e 39 anos. A incidência foi maior nas mulheres (90,7%) e nos brancos (49,2%). Os distúrbios do sistema musculoesquelético e do tecido conjuntivo foram mencionados como a causa subjacente de morte em 77,5% dos casos; também foram observadas doenças do sistema circulatório e infecciosas e parasitárias, embora em menor frequência. O LES foi mencionado como a causa subjacente de óbito em 77% dos casos, sem diferença entre as regiões brasileiras ( $p=0,2058$ ). As principais causas de morte associadas ao LES foram, em ordem, doenças dos sistemas respiratório e circulatório e doenças infecciosas e parasitárias.

**Conclusões:** Este estudo identificou a necessidade de maior controle dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e uma melhor compreensão da patogênese da aterosclerose no LES. As causas infecciosas ainda são frequentes e o manejo deve ser melhorado, especialmente nos estágios iniciais da doença.

© 2017 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>☆</sup> Trabalho desenvolvido no Centro Universitário do Estado do Pará (Cesupa), Serviço de Reumatologia, Belém, PA, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [cezar\\_caldas@yahoo.com.br](mailto:cezar_caldas@yahoo.com.br) (C.A. Caldas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.007>

0482-5004/© 2017 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic erythematosus lupus  
Mortality  
Brazil

**Objective:** To characterize the causes of mortality in patients with systemic erythematosus lupus (SLE) in Brazil between 2002 and 2011.

**Methods:** An exploratory ecological study of a time series using data from the Mortality Information System of DATASUS, the Department of the Unified Health System (Brazil's National Health System).

**Results:** Brazil's SLE mortality rate was 4.76 deaths/10<sup>5</sup> inhabitants. The mortality rate was higher in the Midwest, North and Southeast regions than in the country as a whole. There were 6.3% fewer and 4.2% more deaths than expected in the Northeast and Southeast regions, respectively. The mean age at death was 40.7 ± 18 years, and 45.61% of deaths occurred between the ages of 20 and 39. Incidence was highest in women (90.7%) and whites (49.2%). Disorders of the musculoskeletal system and connective tissue were mentioned as an underlying cause of death in 77.5% of cases, and diseases of the circulatory system and infectious and parasitic diseases were also noted in fewer cases. SLE was mentioned as an underlying cause of death in 77% of cases, with no difference between the Brazilian regions ( $p=0.2058$ ). The main SLE-related causes of death were, sequentially, diseases of the respiratory and circulatory systems and infectious and parasitic diseases.

**Conclusions:** This study identified a need for greater control of risk factors for cardiovascular diseases and a better understanding of the pathogenesis of atherosclerosis in SLE. Infectious causes are still frequent, and management should be improved, especially in the early stages of the disease.

© 2017 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença crônica autoimune cuja etiologia não é totalmente conhecida, é diagnosticado com base em critérios clínicos e laboratoriais. Provavelmente resulta da interação de fatores genéticos, hormonais, ambientais e infecciosos que levam à perda da tolerância imunológica com produção de autoanticorpos.<sup>1</sup>

De acordo com a literatura, a mortalidade no LES segue um padrão bimodal: nos estágios iniciais, a morte é causada principalmente pela infecção, seguida pela atividade renal ou do sistema nervoso central (SNC) grave; nos estágios mais avançados da doença, há um aumento na mortalidade por doenças cardiovasculares associadas à aterosclerose, parcialmente relacionadas com a corticoterapia e com a inflamação crônica.<sup>1,2</sup>

De acordo com o Ministério da Saúde, a certidão de óbito é o documento-padrão para coletar informações sobre mortalidade e é a fonte de estatísticas relacionadas com a vida e as doenças epidemiológicas no Brasil.<sup>3</sup> As causas de morte a serem registradas no atestado de óbito internacional são todas as doenças, condições mórbidas ou lesões que resultaram ou contribuíram para a morte e as circunstâncias do acidente ou violência que produziram tais lesões. A causa de morte subjacente é definida como a doença ou lesão que iniciou o trem de eventos mórbidos que levaram diretamente à morte.<sup>3</sup>

A seção Condições e Causas de Morte do atestado de óbito está de acordo com o modelo internacional de atestado de

óbito adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Isso é extremamente importante, pois contém a causa subjacente e as lesões que levaram à morte. É dividida em duas partes. A Parte I destina-se a relatar a causa direta da morte (causa imediata – linha A) e as condições mórbidas que levaram à causa registrada na linha A (causas antecedentes ou sequenciais – linhas B e C e causa subjacente – linha D). A Parte II destina-se a relatar as causas contribuintes que não faziam parte da cadeia definida na Parte I, inclusive quaisquer doenças ou lesões que contribuíram para a morte, mas não estavam diretamente relacionadas com o estado patológico que levou à morte.<sup>3</sup>

No Brasil, com suas dimensões e diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico em suas diversas regiões, bem como diferentes níveis de organização e capacidade de resolução de problemas das redes de assistência à saúde, as causas da mortalidade podem variar de acordo com a região e refletir diferenças nos cuidados e acesso aos serviços de saúde entre as regiões. O objetivo deste estudo é determinar as causas de mortalidade em pacientes com LES no Brasil, de acordo com a região, de 2002 a 2011.

## Pacientes e métodos

Fez-se um estudo ecológico exploratório de uma série temporal de 8.761 mortes em que o LES foi registrado como a causa subjacente ou sequencial de morte. Os dados foram coletados do Protocolo de Transferência de Arquivo do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de TI

**Tabela 1 – Distribuição das mortes observadas e esperadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico por região entre 2002 e 2011**

Região	Mortes/100.000 habitantes	Mortes observadas (n)	Observadas (%)	Esperadas (%)	Diferença (%)
Brasil	4,76	8,761	100,0	100,0	0,0
Norte	5,40	789	9,0	7,9	1,1
Nordeste	3,69	1,902	21,7	28,0	-6,3 <sup>a</sup>
Sudeste	5,23	4,076	46,5	42,3	4,2 <sup>a</sup>
Sul	4,28	1,143	13,0	14,5	-1,5
Centro-Oeste	6,44	851	9,7	7,2	2,5

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: Datasus.

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$ , teste qui-quadrado.

do Sistema Único de Saúde (Datasus).<sup>4</sup> Por esse motivo, não foi necessário submeter este estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa Humana para aprovação. O banco de dados foi preparado com o programa TabWin®.

As variáveis selecionadas foram a região em que o paciente vive (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste), o sexo (masculino ou feminino), a etnia (mestiça, branca, negra, asiática e indígena), a idade e causas subjacentes e sequenciais de morte registradas nos anos da série histórica.

Este estudo considerou como causa subjacente de morte todas as causas de morte registradas como tal de acordo com a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e conforme disponível no Datasus.

O LES é uma doença descrita no Capítulo XIII do CID-10, denominado Doenças do Sistema Musculoesquelético e Tecido Conjuntivo (M00 a M99).<sup>5</sup>

Os dados coletados incluíram informações dos atestados de óbito de pacientes com 15 anos ou mais e cujas partes I (linhas, a, b, c e d) ou II da seção Condições e Causas de Morte incluíam a doença M32 – Lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos; M32.0 – Lúpus eritematoso sistêmico com comprometimento de órgãos ou sistemas; M32.8 – Outras formas de lúpus eritematoso sistêmico; e M32.9 – Lúpus eritematoso sistêmico, não especificado).<sup>5</sup> Excluíram-se os atestados de óbito que não incluíam a idade.

Para calcular a taxa de incidência, usaram-se as populações dos estados e das regiões divulgadas pelo Datasus, que são baseadas em dados censitários e intercensais publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).<sup>6</sup> Usou-se a população média nos dois anos do período estudado (2006 e 2007) para calcular a incidência média no período.

Fez-se análise estatística por meio de métodos estatísticos descritivos e inferenciais. Calculou-se o número de mortes esperadas para cada região e levou-se em consideração que a população brasileira média da série histórica é a população-padrão sob risco absoluto em cada região. As variáveis quantitativas apresentaram desvio-padrão médio de  $\pm 1,96$ , foram submetidas ao teste de normalidade de D'Agostino e comparadas com o teste Z. As variáveis qualitativas foram analisadas em termos de frequências absolutas e relativas e sua distribuição foi avaliada pelo teste qui-quadrado. Estabelece-se previamente um nível de significância de  $\alpha < 5\%$  para rejeitar a hipótese nula. O processamento estatístico foi feito com os programas BioEstat® versão 5.3 e GrafTable® versão 2.0.

## Resultados

Este estudo identificou 8.761 relatos de óbitos de pacientes com LES no Brasil, com uma taxa de mortalidade específica de 4,76 mortes/105 habitantes. As regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste apresentaram taxas de 6,44, 5,4 e 5,23 mortes/105 habitantes, respectivamente, acima da média brasileira. A menor taxa de mortalidade por LES foi encontrada na Região Nordeste (3,69/105 habitantes). O presente estudo identificou uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) de 6,3% menos óbitos do que o esperado nessa região. Enquanto isso, na Região Sudeste houve 4,2% mais mortes do que o esperado ( $p < 0,0001$ ) (tabela 1).

A tabela 2 mostra um predomínio significativo ( $p < 0,0001$ ) de mulheres (90,7%), indivíduos brancos (49,2%) e com 20 a 39 anos (45,61%).

Entre 2002 e 2011, a média de idade nacional ao óbito foi de  $40,7 \pm 18$  anos, com diferenças significativas nessa média ( $p < 0,0001$ ) entre as regiões Norte ( $34,1 \pm 13,7$  anos) e Sul

**Tabela 2 – Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Brasil entre 2002 e 2011 distribuídos por sexo, etnia e idade de morte**

Variáveis	n = 8.761	%
<b>Gênero</b>		
Masculino	812	9,3
Feminino	7.949	90,7 <sup>a</sup>
<b>Etnia</b>		
Branca	4.310	49,2 <sup>a</sup>
Mestiça	2.917	33,3
Negra	815	9,3
Amarela	44	0,5
Indígena	9	0,1
Não relatada	666	7,6
<b>Idade</b>		
15-19	789	9,01
20-39	3.996	45,61 <sup>a</sup>
40-59	2.888	32,96
60-79	955	10,90
80 ou mais	133	1,52

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: Datasus.

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$ , teste qui-quadrado de bondade de ajuste.

**Tabela 3 – Distribuição das causas de morte dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) por região brasileira entre 2002 e 2011**

Grupo ICD	CO		NE		N		SE		S		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo	677	79,6	1471	77,3	629	79,7	3056	75,0	961	84,1	6794	77,5 <sup>a</sup>
SLE	670	98,9	1467	99,7	625	99,4	3030	99,1	953	99,2	6745	99,3 <sup>b</sup>
Outras doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo	7	1,1	4	0,3	4	0,6	26	0,9	8	0,8	49	0,7
Sistema circulatório	58	6,8	99	5,2	31	3,9	281	6,9	60	5,2	529	6,0
Doenças infecciosas e parasitárias	23	2,7	96	5,1	35	4,4	158	3,9	19	1,7	331	2,8
Sistema respiratório	13	1,5	38	2,0	11	1,4	112	2,7	21	1,8	195	2,2
Sistema digestório	16	1,9	40	2,1	16	2,0	99	2,4	17	1,5	188	2,1
Sistema geniturinário	17	2,0	38	2,0	19	2,4	83	2,0	6	0,5	163	1,9
Doenças imunológicas	11	1,3	36	1,9	7	0,9	79	1,9	13	1,1	146	1,7
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	7	0,8	34	1,8	18	2,3	62	1,5	7	0,6	128	1,5
Neoplasias	9	1,1	14	0,7	7	0,9	73	1,8	20	1,7	123	1,4
Sistema nervoso	6	0,7	12	0,6	6	0,8	30	0,7	9	0,8	63	0,7
Tecidos musculoesquelético e conjuntivo	7	0,8	4	0,2	4	0,5	26	0,6	8	0,7	49	0,6
Pele e tecido subcutâneo	4	0,5	5	0,3	7	0,9	21	0,5	3	0,3	40	0,5
Gravidez, parto e puerpério	7	0,8	14	0,7	3	0,4	13	0,3	6	0,5	43	0,5
Má formação congênita	1	0,1	2	0,1	0	0	2	0	0	0	5	0,1
Outros grupos	1	0,1	1	0,1	0	0	5	0,1	0	0	5	0,1
Transtornos mentais	1	0,1	0	0	0	0	2	0	1	0,1	4	0
Olho, orelha e processo mastóideo	0	0	2	0,1	0	0	0	0	0	0	2	0
Total	851	100	1902	100	789	100	4076	100	1143	100	8761	100

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: Datasus.

CO, Centro-Oeste; NE, Nordeste; N, Norte; SE, Sudeste; S, Sul.

<sup>a</sup> Grupos ICD ( $p < 0,0001$ ), teste qui-quadrado.

<sup>b</sup> Comparação entre as regiões:  $p < 0,2028$ , teste qui-quadrado.

(44,7 ± 17 anos). Nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste, as médias de idade ao óbito foram de 37,1 ± 15,1 anos, 42,9 ± 20 anos e 38,8 ± 15,3 anos, respectivamente.

Em pacientes com LES, o grupo do CID-10 Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Tecido Conjuntivo (6.794) respondeu por 77,5% das causas de morte subjacentes, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) em relação às outras causas subjacentes de morte nesses pacientes. O LES (M32), como uma das doenças que fazem parte desse grupo do ICD-10, representou aproximadamente 100% (6.745) de todos os registros de causa subjacente de morte nesse grupo. O LES sozinho respondeu por 77% dos registros de causa de morte subjacente (6.745/8.761) entre o número total de mortes de pacientes com essa doença. Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,2058$ ) entre a porcentagem de óbitos classificados como M32 entre as regiões brasileiras (tabela 3).

Outras causas subjacentes de morte registradas nos pacientes com LES incluíram doenças circulatórias (6,0%), infecciosas e parasitárias (2,8%), respiratórias (2,2%), digestórias (2,1%) e geniturinárias (1,9%) (tabela 3).

A tabela 3 mostra que a predominância de registros não foi uniforme em todas as regiões, exceto aqueles relacionados com o sistema circulatório e as doenças infecciosas e parasitárias. Embora a Região Sudeste tenha o menor percentual de casos de LES com o LES como a causa subjacente de óbito (74,3% = 3.030/4.076), representou 46,5% (4.076/8.761) do total de mortes de pacientes com LES no país, bem como a maior proporção da maior parte das condições registradas como a causa subjacente de morte.

A distribuição das causas sequenciais de morte relacionadas com o LES (tabela 4) apresentou diferenças significativas ( $p < 0,0001$ ) entre doenças do sistema respiratório (26,4%), sistema circulatório (20,7%), infecciosas e parasitárias (18,9%) e sistema geniturinário (14,7%).

A comparação das causas sequenciais entre as regiões (tabela 5) mostrou predominância de doenças do sistema respiratório (32,8%) e do sistema circulatório (34,7%) no Sudeste, com diferenças estatisticamente significativas em relação às demais regiões ( $p < 0,0017$  e  $p < 0,0022$ , respectivamente). Em relação às doenças infecciosas e parasitárias, o Nordeste foi o

**Tabela 4 – Distribuição das causas sequenciais registradas nos atestados de óbito de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico como causa básica de morte no Brasil entre 2002 e 2011**

Causa sequencial	Número de registros	%	Número de registros/6.745
Sistema respiratório	5.081	26,4	75,3 <sup>a</sup>
Sistema circulatório	3.989	20,7	59,1
Doenças infecciosas e parasitárias	3.823	19,9	56,7
Sistema geniturinário	2.821	14,7	41,8
Doenças imunológicas	823	4,3	12,2
Sistema digestório	809	4,2	12,0
Doenças endócrinas e metabólicas	735	3,8	10,9
Sistema nervoso	380	2,0	5,6
Sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo	233	1,2	3,5
Pele e tecido subcutâneo	226	1,2	3,4
Neoplasias	187	1,0	2,8
Transtornos mentais	65	0,3	1,0
Gravidez, parto e puerpério	64	0,3	0,9
Má formação congênita	10	0,1	0,1
Olho, orelha e processo mastóideo	7	0,0	0,1
Total	19.253	100	

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: Datasus.

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$ , teste qui-quadrado de bondade de ajuste.

**Tabela 5 – Principais causas sequenciais de morte por lúpus eritematoso sistêmico por região do Brasil entre 2002 e 2011**

Grupo ICD	CO	NE	N	SE	S	Total	p <sup>a</sup>
Sistema respiratório	553	1.313	608	1.665 <sup>a</sup>	942	5.081	0,0017
%	10,9	25,8	12,0	32,8	18,5	100,0	
Sistema circulatório	574	515	594	1.385 <sup>a</sup>	921	3.989	0,0022
%	14,4	12,9	14,9	34,7	23,1	100,0	
Doenças infecciosas e parasitárias	653	1.123 <sup>a</sup>	622	988	437	3.823	0,0277
%	17,1	29,4	16,3	25,8	11,4	100,0	
Sistema geniturinário	567	598	638 <sup>a</sup>	528	491	2.821	0,9340
%	20,1	21,2	22,6	18,7	17,4	100,0	

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: Datasus.

CO, Centro-oeste; NE, Nordeste; N, Norte; SE, Sudeste; S, Sul.

<sup>a</sup> Comparação entre as regiões: teste qui-quadrado.

local com maior número de registros (29,4%), essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,0277$ ). Em relação às doenças do sistema geniturinário, não houve diferenças entre as regiões ( $p = 0,9340$ ), embora a maior proporção de casos tenha ocorrido na Norte (22,6%).

Uma avaliação da distribuição das principais causas sequenciais por idade (tabela 6) mostrou um declínio na proporção de doenças do sistema respiratório em pacientes acima de 80 anos, enquanto pacientes entre 20 e 39 anos ( $p < 0,0001$ ) responderam pela maior parcela dos principais grupos de causas sequenciais. Identificaram-se mais de 60% desses grupos de causas em pacientes entre 20 e 59 anos.

## Discussão

A taxa de mortalidade de pacientes com LES no Brasil é de 4,76 óbitos/100.000 habitantes e há predominância de mulheres e brancos nesse grupo de pacientes. As diferenças entre as regiões são evidentes, os estados do Sul e do Sudeste apresentam a menor mortalidade e a região Norte apresenta a maior mortalidade. Vale a pena destacar a diferença encontrada em

relação a um estudo populacional feito na Noruega, em que a mortalidade foi de uma mera morte por 100.000 habitantes.<sup>7</sup>

A Região Norte apresentou a menor média de idade ao óbito ( $34,1 \pm 13,7$  anos) de todas as regiões brasileiras, semelhante à registrada na Arábia Saudita ( $33 \pm 18$  anos).<sup>8</sup> Por outro lado, a média de idade ao óbito na Região Sul foi de 44,7 anos. Isso se equipara aos  $44 \pm 15$  anos observados em um estudo com 1.000 pacientes em sete países europeus em dez anos.<sup>9</sup>

Em 2010, foi publicado um estudo<sup>10</sup> que analisou a mortalidade em pacientes com LES no Estado de São Paulo, na Região Sudeste do Brasil, entre 1985 e 2004. De acordo com esse estudo, a média de idade ao óbito nesse período foi de  $35,1 \pm 15,0$  anos. Isso possibilita inferir que houve uma melhoria na sobrevida dos pacientes com LES nos últimos anos, uma vez que a média de idade ao óbito foi maior do que a do Brasil como um todo e das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Por outro lado, ressalta a discrepância entre as regiões brasileiras, uma vez que a média de idade ao óbito por LES nas regiões Norte e Nordeste foi menor do que a do Estado de São Paulo há mais de dez anos.

O número de óbitos nas regiões Nordeste e Sudeste foi, respectivamente, menor e maior do que o esperado. De acordo

**Tabela 6 – Principais causas sequenciais de morte por lúpus eritematoso sistêmico por idade no Brasil entre 2002 e 2011**

Causa sequencial de morte	Idade do paciente com LES					Total
	Menos de 19 anos	20-39 <sup>a</sup>	40-59	60-79	80 ou mais	
Sistema respiratório	454	2.072	1.567	779	209	5.081
%	8,9	40,8	30,8	15,3	4,1	100,0
Sistema circulatório	197	1.452	1.256	712	372	3.989
%	4,9	36,4	31,5	17,8	9,3	100,0
Doenças infecciosas e parasitárias	581	1.247	986	766	243	3.823
%	15,2	32,6	25,8	20,0	6,4	100,0
Sistema geniturinário	328	1.232	761	337	163	2.821
%	11,6	43,7	27,0	11,9	5,8	100,0

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: Datasus.  
<sup>a</sup> p < 0,0001, teste qui-quadrado de independência.

com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD),<sup>11</sup> os estados com municípios que têm os mais baixos índices de desenvolvimento humano municipal (MHDI) do país estão nas regiões Norte e Nordeste. Como resultado, é preciso ser cauteloso ao comparar a mortalidade nas diferentes regiões brasileiras em decorrência das deficiências na rede de serviços atualmente disponível para a população das regiões Norte e Nordeste. De acordo com informações fornecidas pelo IBGE,<sup>12</sup> as regiões Norte e Nordeste têm problemas relacionados com o relato de óbitos em geral, com elevadas taxas de subnotificação. A subnotificação é extremamente alta no Nordeste (mais de 26%) em comparação com a média nacional (12%), especialmente com o Centro-Sul (menos de 10%). Essa diferença pode explicar por que o número de óbitos foi menor do que o esperado no Nordeste e maior do que o esperado no Sudeste.

Uma análise feita no Marrocos<sup>13</sup> informou que a epidemiologia do LES nos países em desenvolvimento ainda é desconhecida e provavelmente está subestimada, o que dificulta a comparação de dados com outros estudos internacionais. A maior parte dos estudos brasileiros está restrita à Região Sudeste.<sup>14-16</sup>

Em um dos poucos estudos brasileiros feitos fora da Região Sudeste, uma análise de 63 pacientes com SLE monitorados no Estado da Paraíba, Região Nordeste, estabeleceu uma relação entre a pior qualidade de vida, medida no início do estudo, e um maior risco de morte após uma segunda análise, seis anos depois. Dos óbitos observados nesse estudo, dois foram causados por infecção sistêmica, dois por complicações renais e dois por complicações do sistema nervoso relacionadas com o LES.<sup>17</sup>

Uma revisão publicada em 2014<sup>18</sup> enfatizou que os pacientes com LES de países emergentes, como o Brasil, apresentaram pior prognóstico em decorrência do baixo nível socioeconômico e educacional dessas populações, além de atraso no diagnóstico, dificuldades de acesso a serviços de saúde, infecções mais frequentes e complicações da doença.

O LES afeta mais mulheres do que homens, a uma proporção de 10:1.<sup>19</sup> Contudo, de acordo com estudos feitos no Reino Unido,<sup>20</sup> na Arábia Saudita<sup>8</sup> e nos Estados Unidos,<sup>21</sup> bem como por equipes multinacionais,<sup>22</sup> a mortalidade por LES é maior em homens. O desacordo com os achados do presente estudo pode ter sido causado pelo uso de registros de

óbitos, o que não possibilitou a avaliação da prevalência da doença na população ou sua letalidade por gênero.

A principal causa subjacente de morte observada foi o próprio LES, o que é consistente com os achados de um estudo europeu.<sup>9</sup> As doenças do sistema circulatório, inclusive todos os tipos de doenças cardíacas, vasculares e cerebrovasculares, foram a segunda causa subjacente mais comum de morte, o que está de acordo com outros estudos.<sup>19,23-25</sup>

Uma complexa interação de vários fatores, inclusive a natureza inflamatória crônica da doença, contribui para que o LES seja um fator de risco para eventos cardiovasculares. Os mecanismos inflamatórios e imunes são responsáveis tanto pela formação de placas ateroscleróticas quanto por sua instabilidade. Isso pode causar rupturas, trombozes e oclusão dos vasos e levar à isquemia e ao infarto tecidual.<sup>26</sup> O envolvimento renal, frequentemente presente, contribui para o desenvolvimento prematuro de doença arterial coronariana. Fatores de risco tradicionais, como a hipertensão arterial e a hiperlipidemia, são comuns em pacientes com lúpus em razão da atividade da doença e do uso de glicocorticoides.<sup>27</sup> Essas condições, além da disfunção endotelial e anticorpos antifosfolípidos, também estão implicadas na aterosclerose acelerada no LES.<sup>28</sup> O resultado geral é a alta mortalidade prematura por doenças do sistema circulatório, conforme observado em um estudo finlandês em que 37% das mortes de pacientes com LES foram atribuídas a causas cardiovasculares.<sup>29</sup>

Em 2012, um estudo que analisou a mortalidade em pacientes com LES no Estado de São Paulo de 1985 a 2007 citou as mortes decorrentes de causas relacionadas com o sistema circulatório como as mais importantes nessa região, além da insuficiência renal e causas infecciosas decorrentes de pneumonias e septicemia.<sup>15</sup>

Os resultados referentes a doenças infecciosas e parasitárias como causa de óbito em pacientes com LES foram compatíveis com os resultados de um estudo europeu.<sup>9</sup> Em um estudo brasileiro<sup>30</sup> que avaliou 113 autópsias de pacientes com LES, a infecção foi a causa de morte em 58% dos casos. Está bem estabelecido na literatura que as infecções, geralmente atribuídas ao uso de fármacos imunossuppressores, são uma causa frequente de morte em pacientes com LES.<sup>22</sup> A incidência de infecções em pacientes com LES varia de 50 a 150 episódios a cada 100 pacientes/ano;<sup>31</sup> os locais mais comuns são os tratos respiratório, digestório e urinário.<sup>19</sup>

Os agentes etiológicos mais frequentes são fungos, bactérias Gram-negativas e agentes oportunistas, como a pneumonia por *pneumocystis*, infecções por citomegalovírus e membros da família Herpes-vírus.<sup>32</sup>

A atividade da doença foi identificada como um fator de risco independente para infecções.<sup>33,34</sup> As manifestações hematológicas clínicas do LES, como a linfopenia e a neutropenia, bem como o tratamento propriamente dito, também são fatores de risco para doenças infecciosas.<sup>35</sup> Os glicocorticoides exercem seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores por meio de vários mecanismos, como a interferência no funcionamento de leucócitos, fibroblastos e células endoteliais, bem como pela redução no número de monócitos e macrófagos circulantes. A intensidade desses efeitos é proporcional à dosagem e à duração do tratamento e não está claro se há um limiar abaixo do qual esses medicamentos são considerados seguros.<sup>36</sup> Os medicamentos antimaláricos, por outro lado, reduzem a ocorrência de infecções. Tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina têm efeitos antibacterianos, antifúngicos e antivirais, além da sua atividade antiparasitária conhecida.<sup>33</sup>

Em Minas Gerais, um estudo observacional prospectivo que analisou 179 pacientes com LES durante 3,3 anos observou uma maior frequência de óbitos nessa população do que na população geral, especialmente de mortes relacionadas com infecções e com o próprio LES.<sup>16</sup>

Em razão da relevância clínica das infecções no LES, é necessário adotar medidas preventivas. A vacinação é a mais importante dessas medidas preventivas e deve ser feita nos períodos em que a doença está estável, evitam-se as vacinas com BCG e vírus vivos.<sup>33</sup> Embora tenham sido observadas respostas imunes ligeiramente mais fracas, elas ainda são eficazes.<sup>33,37-39</sup>

As mortes por infecção são ainda mais elevadas nos pacientes com LES do que na população geral. Contudo, nos últimos anos, tem havido um declínio na mortalidade total por LES. Esse declínio tem sido associado a uma redução nos casos de infecção e problemas renais,<sup>15</sup> embora a proporção de mortes por doenças do sistema circulatório como uma causa sequencial tenha aumentado.<sup>22</sup>

Os pacientes com LES têm maior probabilidade de desenvolver malignidades do que a população em geral.<sup>19</sup> Em um estudo que envolveu 23 centros de sete países,<sup>22</sup> tiveram mais óbitos por câncer do que por doenças infecciosas. Apenas as doenças cardiovasculares foram uma causa mais comum de óbito. Os tipos mais frequentes foram o linfoma não Hodgkin e o câncer de pulmão. No presente estudo, não foi possível avaliar a associação entre o LES e as neoplasias em razão do uso de causas classificadas de acordo com os grupos CID-10 na metodologia.

As principais causas de mortalidade decorrentes do LES foram as doenças respiratórias e circulatórias, as infecciosas e parasitárias e as do sistema geniturinário. Esses achados são semelhantes aos resultados de outro estudo,<sup>15</sup> no qual as principais causas sequenciais estavam relacionadas com os sistemas circulatório, respiratório, digestório e geniturinário e com determinadas doenças infecciosas.

De acordo com estudos feitos nos Estados Unidos<sup>40,41</sup> e na Tunísia,<sup>42</sup> em países emergentes e minorias étnicas o LES tende a ser mais grave e mais sintomático. As taxas de

atividade de doença são mais elevadas, levam a um acelerado acúmulo de danos em órgãos-alvo e maior mortalidade.

Em pacientes lúpicos de etnia asiática avaliados em um estudo americano,<sup>43</sup> a prevalência de nefrite foi alta, variou entre 45% e 75%. A taxa de mortalidade foi três vezes maior do que em pacientes brancos.

Um estudo marroquino levantou uma questão em relação às discrepâncias na gravidade e na mortalidade entre grupos minoritários e indivíduos brancos. Questionou-se se os sintomas agressivos nas minorias étnicas podem, de fato, ser explicados por fatores de risco genéticos ou diferenças biológicas ou se eles simplesmente refletem as diferenças socioeconômicas entre esses grupos e os de pacientes brancos.<sup>13</sup>

As doenças do sistema circulatório e infecções foram mais frequentemente mencionadas nas mortes de pacientes com idade superior a 50 anos.<sup>15</sup> O envolvimento do sistema respiratório pode ocorrer em algum estágio da doença em mais de 50% dos pacientes, pode apresentar pleurisia, pneumonia, doença pulmonar intersticial ou hipertensão pulmonar.<sup>44</sup>

Desse modo, é claro que há uma necessidade de um controle mais eficaz dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, tanto os fatores de risco tradicionais quanto os relacionados com o tratamento e atividade do LES. Além disso, é necessária uma melhor compreensão da patogênese da aterosclerose nessa doença. As doenças infecciosas ainda são muito frequentes, sublinham o fato de não ter havido um controle adequado dos fatores de risco, especialmente nas fases iniciais do LES, e que os profissionais de saúde devem centrar-se mais na prevenção com vacinas.

---

## Conclusão

Nos pacientes brasileiros com LES, o LES propriamente dito foi citado como a principal causa subjacente de morte, seguida por doenças do sistema circulatório, infecciosas e parasitárias e dos sistemas respiratório, digestório e geniturinário, que em conjunto representaram 23% dos casos em que o lúpus não foi identificado como a causa subjacente. Há também diferenças importantes entre as regiões estudadas e é importante levar em consideração a subnotificação e as diferenças socioeconômicas entre as regiões.

---

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

---

## REFERÊNCIAS

1. Assis MR, Baaklini CE. Lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Med.* 2009;66:274-85.
2. Voss A, Laustrop H, Hjelmborg J, Junker P. Survival in systemic erythematosus lupus, 1995-2010. A prospective study in a Danish community. *Lupus.* 2013;22:1185-91.
3. Ministry of Health. Health Surveillance Secretariat. Department of Analysis of the Health Status. Instructions Manual for Filling in Death Certificates. Brasília/DF. 2011.

4. DATASUS. Mortality Information System. Disponível em <http://ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIM/CID10/DORES>. [Acessado em 13/04/2013].
5. World Health Organization. Brazilian Center of Classification of Diseases. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10<sup>th</sup> revision - ICD-10. 1997;1:605-652.
6. DATASUS. Demographic data. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. [Acessado em 13/04/2013].
7. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic erythematosus lupus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2014;23:1546-52.
8. Heller T, Ahmed M, Siddiqi A, Wallrauch C, Bahlas S. Systemic erythematosus lupus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. *Lupus*. 2007;16:908-14.
9. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. *Medicine*. 2003;82:299-308.
10. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Trends in systemic erythematosus lupus mortality rates in the state of Sao Paulo, Brazil from 1985 to 2004. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:519-24.
11. United Nations Development Programme (PNUD). MHDII Ranking of Federation Units 2010. Disponível em <http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDHM-UF-2010.aspx>. [Acessado em 10/02/2013].
12. Ministry of Planning, Budget, and Management. Brazilian Institute of Geography and Statistics. Socio-demographic and Health Indicators in Brazil; 2009.
13. Mezalek ZT, Bono W. Challenges for lupus management in emerging countries. *Presse Med*. 2014;43:209-20.
14. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic erythematosus lupus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol*. 2012;39:496-503.
15. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol*. 2012;39:496-503.
16. Telles RW, Lanna CC, Souza FL, Rodrigues LA, Reis RC, Ribeiro AL. Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients. *Rheumatol Int*. 2013;33:467-73.
17. Freire E, Bruscatto A, Ciconelli R. Quality of life in systemic erythematosus lupus patients in Northeastern Brazil: Is health-related quality of life a predictor of survival for these patients? *Acta Reumatol Port*. 2009;34(2A):207-11.
18. Tazi Mezalek Z, Bono W. Challenges for lupus management in emerging countries. *Presse Med*. 2014;43 Pt 2: e209-20.
19. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic erythematosus lupus. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26 Suppl 51:S72-9.
20. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Mortality in systemic erythematosus lupus in the United Kingdom 1999-2012. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:854-60.
21. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:622-30.
22. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic erythematosus lupus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2550-7.
23. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life Expectancy. Standardized mortality ratios and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1182-9.
24. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic erythematosus lupus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014;41:680-7.
25. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé JR, et al. Mortality associated with systemic erythematosus lupus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2503-11.
26. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 2010;74:213-20.
27. Nikpour M, Gladman DD, Urowitz MB. Premature coronary heart disease in systemic erythematosus lupus: what risk factors do we understand? *Lupus*. 2013;22:1243-50.
28. Haque S, Bruce IN. Cardiovascular outcomes in systemic erythematosus lupus: big studies for big questions. *J Rheumatol*. 2009;36:467-9.
29. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipainen-Seppänen O. Mortality and causes of death among incident cases of systemic erythematosus lupus in Finland 2000-2008. *Lupus*. 2014;23:1430-4.
30. Iriya SM, Capelozzi VL, Calich I, Martins MA, Lichtenstein A. Causes of death in patients with systemic erythematosus lupus in Sao Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med*. 2001;161:1557.
31. Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J, Luna JD, Tallada M, Martínez-Brocal A, Sabio JM. Urinary tract infections and erythematosus lupus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:431-7.
32. Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale MC, et al. Lúpus eritematoso sistêmico. *Acta Med Port*. 2008;21:199-204.
33. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic erythematosus lupus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22:1286-94.
34. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic erythematosus lupus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15:584-9.
35. Janoudi N, Bardisi ES. Haematological manifestations in systemic erythematosus lupus. Disponível em <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/33017.pdf>. [Acessado em 13/04/2013].
36. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology*. 2012;51:1145-53.
37. Assen SV, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:414-22.
38. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic erythematosus lupus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1269-74.
39. Bühler S, Eperon G, Ribí C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159.
40. Fernández M, Alarcó NGS, Calvo-Alén J, Andrade R, Mcgwin G, Vilá LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic erythematosus lupus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum*. 2007;57:576-84.
41. Gómez-Puerta JA, Barbhuiya M, Guan H, Feldman CH, Alarcón GS, Costenbader KH. Racial/Ethnic variation in all-cause mortality among United States medicaid recipients with systemic erythematosus lupus: a Hispanic and Asian paradox. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:752-60.
42. Khanfir MS, Houman MH, Cherif E, Hamzaoui A, Souissi S, Ghorbel IB, et al. TULUP (TUnisian LUPus): A multicentric study of systemic erythematosus lupus in Tunisia. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:539-46.



43. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic erythematosus lupus: a prospective study of all age groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:218-24.
44. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'cruz DP, Khamashta MA, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic erythematosus lupus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31:289-98.