

Capítulo 29

Lúpus Eritematoso Sistêmico

Emilia Inoue Sato

CONCEITO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica que acomete múltiplos órgãos ou sistemas. Sua etiologia é multifatorial, em que a interação da predisposição genética e diversos fatores, como os hormonais, ambientais e infecciosos, levam à perda da tolerância imunológica e à produção de auto-anticorpos dirigidos principalmente contra antígenos nucleares, alguns dos quais participam da lesão tecidual imunologicamente mediada. É uma moléstia com variado espectro de apresentação clínica, que evolui cronicamente, com fases de exacerbações e períodos de remissões. Acomete, principalmente, mulheres jovens e seu prognóstico tem melhorado nas últimas décadas¹.

EPIDEMIOLOGIA E ETIOPATOGENIA

A maioria dos estudos sobre incidência e prevalência de LES foi realizada nos Estados Unidos, na Inglaterra e nos países nórdicos. Até a década de 1950, o LES era considerado uma doença muito rara, entretanto, o maior conhecimento da doença e o auxílio de testes laboratoriais têm contribuído para o diagnóstico de casos menos graves, o que, associado com a melhora da sobrevivência, têm contribuído para o aumento da prevalência do LES.

Incidência

A incidência da doença em estudos realizados nas últimas décadas tem variado de 3,7 a 5,5/100.000

habitantes. Há apenas um estudo realizado no Brasil, estimando uma incidência de 8,7/100.000 habitantes na cidade de Natal (RN) no ano de 2000. Especula-se sobre a possível participação da radiação ultravioleta na maior incidência da doença, pois a cidade de Natal apresenta uma alta taxa de radiação ultravioleta na maior parte do ano². Embora a maioria dos estudos mostre que a média de idade por ocasião do diagnóstico de LES seja em torno de 31 anos, curiosamente, em alguns estudos realizados na Europa, essa média é mais alta, em torno de 47 a 50 anos.

Prevalência

O LES tem distribuição universal. Em estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos, sua prevalência tem variado de 14,6 a 50,8 casos/100.000 habitantes. O LES acomete indivíduos de todas as raças, mas, em estudos norte-americanos, sua prevalência é três a quatro vezes maior em mulheres negras que brancas. O LES acomete dez a 12 mulheres para cada homem afetado. Esse predomínio ocorre em todas as faixas etárias e é mais marcante entre os 15 e 64 anos de idade e bem menos importante nas crianças e nos idosos³.

ETIOLOGIA E ETIOPATOGENIA

A etiologia do LES, provavelmente, é multifatorial e envolve predisposição genética e fatores ambientais. Agentes infecciosos, como o vírus Epstein

Barr, algumas drogas (procainamida, hidralazina, minociclina, betabloqueadores, agentes anti-TNF, etc.), radiação ultravioleta e fatores hormonais (aumento da relação estrógeno/andrógeno) são reconhecidos como possíveis fatores desencadeantes da doença. Basicamente, parece haver defeito no *clearance* de células apoptóticas, permitindo estimulação do sistema imunológico por apresentação de auto-antígenos, perda da tolerância imunológica, ativação policlonal de linfócitos B, produção de auto-anticorpos, diminuição do *clearance* de imunocomplexos e falha nos mecanismos supressores e de regulação imunológica. Estresse emocional, através de mecanismos pouco conhecidos, envolvendo desequilíbrio do eixo neuro-psico-imuno-endócrino, também tem sido aventado como possível contribuinte para a ativação da doença¹.

A lesão tecidual no LES decorre, principalmente, da formação e da deposição de imunocomplexos, da ativação do sistema do complemento e conseqüente processo inflamatório. As citopenias no LES são devidas à ação de anticorpos dirigidos contra antígenos de superfície de membranas celulares, favorecendo a destruição dessas células pelo sistema sistema fagocitário mononuclear, além de possível ação de células imunocompetentes, com conseqüente citotoxicidade.

O paciente com LES apresenta distúrbios imunológicos caracterizados pela produção de vários auto-anticorpos (auto-ac) patogênicos e imunocomplexos (IC), assim como pela falha na depuração desses auto-ac e IC. Déficit na depuração de material de células apoptóticas, propiciando situações em que antígenos próprios possam ser apresentados ao sistema imunológico, tem sido um dos mecanismos aventados para a perda de tolerância imunológica que ocorre nessa doença.

Não se conhecem as causas que levam às anormalidades imunológicas, mas admite-se que deva haver uma interação entre múltiplos genes que conferem suscetibilidade à doença e fatores ambientais que levam à ativação de linfócitos T e B, com conseqüente formação de auto-ac e IC.

Deve-se lembrar, entretanto, que os auto-ac podem ocorrer em indivíduos normais. Geralmente, eles têm baixo título, têm baixa especificidade e afinidade e são da classe IgM. Auto-ac de alta especificidade e afinidade, da classe IgG, caracterizam os auto-ac patogênicos. Auto-ac causariam lesão tecidual, que, por sua vez, forneceria mais auto-antígenos que estimulariam o sistema imunológico, perpetuando a resposta auto-imune.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O LES é uma doença crônica, que evolui com períodos de atividade e remissão, em que os pacientes ficam assintomáticos ou pouco sintomáticos. O comprometimento de diversos órgãos ou sistemas pode ocorrer de forma simultânea ou seqüencial. A Tabela 29.1 mostra as manifestações clínicas mais freqüentemente observadas no início e durante a evolução de grandes séries de pacientes estudados no Canadá⁴, na Europa⁵, nos Estados Unidos⁶ e em São Paulo/Brasil⁷.

Queixas constitucionais, como adinamia, mal-estar, fadiga, perda de peso e febre são, freqüentemente, observadas na fase ativa da doença. A febre pode ser baixa e contínua, ou alta, em picos, e deve ser diferenciada de infecção intercorrente. A fadiga é uma queixa muito freqüente e inespecífica. A possibilidade de coexistência de fibromialgia também deve ser lembrada em pacientes com lúpus e queixa de fadiga e dor difusa na ausência de outras manifestações clínicas e alterações sorológicas. A perda de peso, geralmente, é leve, contudo, em alguns casos, pode ser bastante acentuada, levando à caquexia lúpica.

Comprometimento Cutâneo

Ocorre em cerca de 80% dos casos, ao longo da evolução da doença. Lesão em asa de borboleta ou vespertílio (50% a 60%) é caracterizada por ter início agudo, ser eritematosa, com localização em regiões malares e dorso do nariz (Fig. 29.1). Outras lesões agudas são as lesões eritemato-maculares, papulares ou máculo-papulares e as lesões bolhosas. Geralmente, localizam-se em áreas expostas ao sol, como face, membros superiores, dorso e região ântero-superior do tórax. As lesões caracterizadas como lúpus cutâneo subagudo são pápulas eritematosas ou pequenas placas, de aspecto anular ou policíclico, que podem lembrar lesões da psoríase ou o eritema anular centrífugo. As lesões crônicas discóides costumam iniciar como pápulas ou placas eritematosas que evoluem tornando-se espessadas e aderidas, com hipopigmentação central. Com a progressão da lesão, ocorre formação de rolha folicular e atrofia central, acompanhadas de alterações discrômicas (Fig. 29.2). Também se localizam em áreas expostas ao sol. A fotossensibilidade tem ocorrência variada (40% a 60%) e é muito freqüente em nosso meio (Fig. 29.3).

Comprometimento Articular

A artrite de pequenas articulações das mãos, dos punhos e dos joelhos, freqüentemente, é simétrica

Manifestações	Canadá		Europa		Estados Unidos	Brasil
	Início	Evolução	Início	Evolução	Evolução	Evolução
Nº de pacientes	376	750	1.000	1.000	464	685
Manifestações gerais	53	77	36	52	41	
Artrite	44	63	69	84	91	82
Lesões cutâneas	53	78			55	51*
Lesões mucosas	21	52	11	24	19	
Pleuris	16	30	17	36	31	24
Comprometimento pulmonar	7	14	3	7		
Pericardite	13	23			12	15
Fenômeno de Raynaud	33	60	18	34	24	49
Vasculite	23	56				51
Comprometimento renal	38	74	16	39	28	52
Azotemia	7	5				
Comprometimento do SNC	24	53	12	27	11	5** 8***
Leucopenia/trombocitopenia						30/13
Linfadenomegalia	16	32	7	12	10	19

SNC – sistema nervoso central.

*eritema malar.

** psicose.

*** convulsões.



Fig. 29.1 – Lesão em vespertílio.



Fig. 29.2 – Lesão discóide.

e costuma ter caráter intermitente. Mais raramente, pode ter evolução crônica, mas, caracteristicamente, não cursa com erosões ósseas. O comprometimento de tecidos periarticulares é freqüente e pode levar a deformidades articulares, como desvio ulnar dos dedos e os dedos em pescoço de cisne. Queixas de dor, principalmente em ombros, quadril e joelhos,



Fig. 29.3 – Fotossensibilidade.

também podem ser causadas por necrose óssea avascular. Ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes, a necrose óssea asséptica costuma acometer múltiplos ossos e tanto pode ser uma manifestação da doença, como complicação da corticoterapia.

Comprometimento Hematológico

A anemia em pacientes com LES, frequentemente, é normocrômica e normocítica, sendo atribuída à doença crônica e à atividade inflamatória da doença. Em menos de 15%, a anemia é do tipo hemolítica auto-imune. A leucopenia e a linfopenia são referidas em mais de 50% dos casos, ao longo da evolução da doença. Plaquetopenia grave, abaixo de 50.000 plaquetas/mm³, ocorre em menos de 10% dos casos. As plaquetopenias crônicas podem ser decorrentes da presença de anticorpos antifosfolípidos e, geralmente, não costumam causar sangramento. Muito raramente, pancitopenia pode ocorrer por aplasia medular devido a mecanismo imunológico.

Comprometimento Renal

O envolvimento renal é caracterizado pela presença de proteinúria > 0,5 g/24 horas, cilindrúria anormal ou pelo aumento dos níveis séricos de creatinina sem outra causa. Alteração do sedimento urinário e/ou proteinúria ocorre em cerca de 50% dos pacientes ao longo da evolução da doença. Cerca de 10% dos pacientes com nefrite lúpica evoluem para insuficiência renal terminal após cinco anos. A nefrite lúpica pode ser histopatologicamente classificada, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), em Tipo I – normal; Tipo II – glomerulonefrite mesangial; Tipo III – glomerulonefrite proliferativa focal (Fig. 29.4); Tipo IV – glomerulonefrite proliferativa difusa (Fig. 29.5)

e Tipo V – glomerulonefrite membranosa (Fig. 29.6). As glomerulonefrites proliferativas são as de pior prognóstico, quando se indica terapêutica mais agressiva com imunossupressor.

Mais recentemente, as Sociedades Internacionais de Nefrologia e Patologia Renal propuseram uma modificação na classificação da OMS. A nova proposta retira a antiga classe I, pois, em LES, não

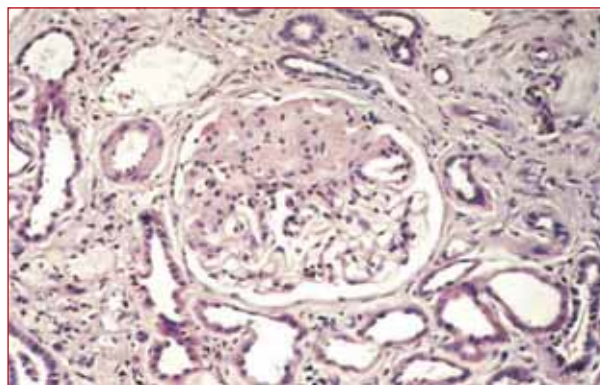


Fig. 29.4 – Glomerulonefrite segmentar.

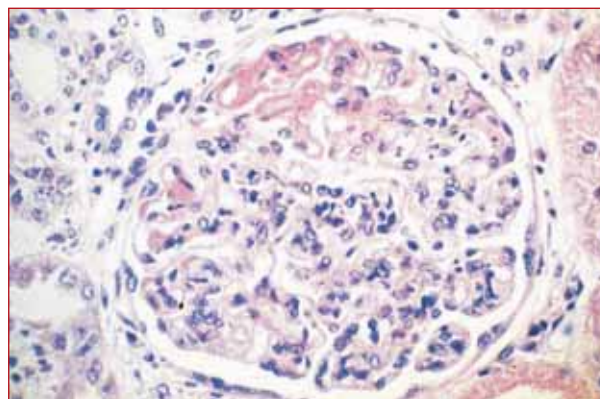


Fig. 29.5 – Glomerulonefrite proliferativa difusa.

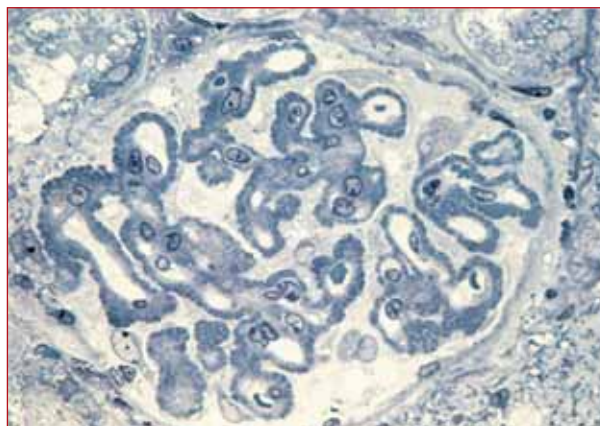


Fig. 29.6 – Glomerulonefrite membranosa.

existe glomérulo normal e sem depósitos imunes. Assim, a classificação proposta é: Classe I – nefrite lúpica mesangial mínima (glomérulos normais, com depósitos imunes), Classe II – nefrite lúpica mesangial proliferativa (hipercelularidade puramente no mesângio), Classe III – nefrite lúpica focal (lesões segmentares ou globais em menos de 50% dos glomérulos), Classe IV – nefrite lúpica difusa (subdividida em difusa segmentar [IV-S] e difusa global [IV-G]), envolvendo mais de 50% dos glomérulos. Classe V – nefrite lúpica membranosa, com depósitos imunes subepiteliais segmentares ou globais. Pode ocorrer em combinação com Classe II ou IV. Classe VI – nefrite lúpica esclerosante avançada – $\geq 90\%$ glomérulos globalmente esclerosados, sem atividade residual⁸.

As alterações histopatológicas são divididas em alterações agudas, passíveis de serem tratadas e alterações crônicas e irreversíveis.

As alterações indicativas de atividade da doença que recebem escores que variam de 0 a 3, na dependência da intensidade, são hipercelularidade endocapilar, infiltrado leucocitário, necrose fibrinóide/cariorrexe, crescentes celulares, depósito hialino subendotelial e infiltrado intersticial. Pela sua importância, crescente celular e necrose/cariorrexe são pontuadas duas vezes.

As alterações crônicas são esclerose glomerular, crescente fibrosa, fibrose intersticial e atrofia tubular. Assim, a pontuação máxima do índice de atividade é 24 e o de cronicidade é 12. Ambos os índices têm valor preditivo positivo. Quanto mais alto o índice, pior é o prognóstico. A hipertensão arterial é uma complicação freqüente, encontrada em cerca de 40% dos pacientes.

Comprometimento Neurológico

O envolvimento dos sistemas nervoso central e periférico no lúpus é bastante pleiomórfico, ocorrendo em 24% a 59%. O Colégio Americano de Reumatologia classificou as manifestações neuropsiquiátricas decorrentes do LES em:

- *comprometimento do sistema nervoso central:* estado confusional agudo, disfunção cognitiva, psicose, distúrbios do humor, distúrbios da ansiedade, cefaléia, doença cerebrovascular, mielopatia, distúrbios do movimento, síndromes desmielinizantes, convulsões e meningite asséptica;
- *comprometimento do sistema nervoso periférico:* neuropatia cranial, polineuropatia, plexopatia, mononeuropatia simples ou múltipla, polirradiculo-neuropatia aguda inflamatória desmielinizante

(síndrome de Guillain-Barré), distúrbio autonômico e *miastenia gravis*⁹.

Serosites

Pleurisia e/ou pericardite são encontradas em cerca de 50% dos pacientes durante a evolução da doença, quando a investigação incluir exames subsidiários mais sensíveis, como a radiografia do tórax ou o ecocardiograma. Entretanto, queixas clínicas de dor torácica ventilatório-dependente ou dor precordial são relatadas em freqüência muito menor.

Comprometimento Pulmonar

Febre, dispnéia e tosse, com ou sem cianose ou escarro hemoptóico, são manifestações que podem ocorrer na pneumonite aguda lúpica. O exame radiológico, geralmente, mostra infiltrado alveolar difuso, com predomínio nas bases, podendo ou não ser acompanhado de derrame pleural. Hemorragia pulmonar é uma manifestação rara, de alta mortalidade, e pode ser acompanhada de hemoptise maciça. Outra rara manifestação é a hipertensão pulmonar, que deve ser suspeitada em paciente com dispnéia e hipoxemia sem alteração do parênquima pulmonar. O diagnóstico diferencial entre comprometimento inflamatório e infeccioso do pulmão é muito difícil de se fazer nesses pacientes. O encontro de macrófagos fagocitando hemossiderina em lavado brônquico é indicativo de hemorragia pulmonar.

Comprometimento Cardíaco

Embora o diagnóstico clínico de miocardite seja feito em menos de 10% dos pacientes, exames subsidiários, como a cintilografia miocárdica ou o ecocardiograma, mostram disfunção miocárdica em maior número de pacientes em fase ativa da doença. O envolvimento do endocárdio (endocardite de Libman-Sacks) é mais freqüentemente diagnosticado em autópsias ou sugerido por alterações no ecocardiograma. A endocardite asséptica está associada à presença de anticorpos antifosfolípidos e pode se complicar com infecção secundária. A coronarite é uma manifestação muito rara, e a aterosclerose é a causa mais freqüente de comprometimento coronário, mesmo em pacientes na pré-menopausa.

Comprometimento Vascular

O fenômeno de Raynaud é relatado em 20% a 40% dos casos e, geralmente, ocorre na fase ativa da doença. A vasculite costuma comprometer artérias

de pequeno calibre, afetando, sobretudo, mucosa oral ou nasal e polpas digitais de mãos e pés. Vasculite em artérias de médio calibre poderá ocasionar úlceras isquêmicas profundas ou necroses de polpas digitais. As isquemias cutâneas ou viscerais também podem ser decorrentes de fenômenos trombóticos, devidos a anticorpos antifosfolípides na ausência de inflamação vascular. A vasculite de coronárias é uma ocorrência muito rara e, na maioria dos pacientes, como LES e coronariopatia, a lesão arterial é devida à aterosclerose, mesmo em indivíduos jovens.

Comprometimento de Linfonodos

Aumento de linfonodos pode ser encontrado em cerca de 40% dos pacientes com LES em atividade. Geralmente, o aumento é discreto, indolor e não aderente, ocorrendo em região cervical ou axilar. Eventualmente, pode ocorrer adenomegalia importante, que pode cursar com necrose inflamatória central, não-caseosa. Esses casos devem ser diferenciados da doença de Kikuchi, uma linfadenite histiocítica necrosante. Raros casos de coexistência das duas doenças foram descritos.

Comprometimento do Sistema Digestório

Hepatomegalia é descrita em 10% a 30% e esplenomegalia, em 20% dos casos. Inflamação aguda do peritônio pode causar dor abdominal e ascite asséptica; muito raramente, pode evoluir com peritonite crônica. Pancreatite aguda, vasculite mesentérica ou isquemia intestinal podem ocorrer devido à vasculite abdominal. Dor abdominal, náuseas e vômitos podem ocorrer devido à doença ativa ou a efeitos colaterais de antiinflamatórios ou corticosteróides.

Comprometimento Ocular

Conjuntivite (10%), uveíte (2%) e vasculite retiniana (9%) podem ocorrer.

Alterações Endócrinas

Alterações do ciclo menstrual podem ocorrer em fase ativa da doença. Menopausa precoce também é descrita em pacientes com LES, mesmo sem uso de ciclofosfamida e parece estar relacionada com a presença de anticorpos contra antígenos ovarianos.

DIAGNÓSTICO

Sem manifestação clínica patognomônica ou teste laboratorial sensível e específico, o diagnóstico de

LES é dificultado pelo pleiomorfismo das manifestações. Deve-se suspeitar desse diagnóstico em pacientes com manifestações características, como lesões cutâneas típicas, que apresentem comprometimento de múltiplos órgãos ou tenham queixas sistêmicas, sem causa aparente. Mundialmente, utilizam-se os critérios propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia para a classificação do LES, modificado em 1982¹⁰ e 1997¹¹. A presença de quatro ou mais desses critérios tem sensibilidade e especificidade em torno de 96%¹.

- Lesão discóide.
- Eritema malar.
- Artrite não-erosiva.
- Fotossensibilidade.
- Úlcera de mucosa oral ou nasal.
- Pericardite ou *pleuritis*.
- *Comprometimento neurológico*: psicose ou convulsão.
- *Comprometimento renal*: proteinúria > 0,5 g/24 h ou cilindrúria anormal.
- *Comprometimento hematológico*: anemia hemolítica, leucopenia < 4.000/mm³, linfopenia < 1.500/mm³ e/ou plaquetopenia < 100.000/mm³.
- Anticorpo antinúcleo positivo.
- Presença de anticorpo antifosfolípide, anti-Sm e/ou anti-DNA nativo.

EXAMES LABORATORIAIS

- *Anticorpo antinúcleo (AAN)*: utilizando imunofluorescência indireta (IFI) em células Hep2, são encontrados em mais de 95% dos pacientes com LES em atividade. Qualquer padrão de fluorescência pode estar presente. Em mais de 60% dos casos, durante a evolução da doença, dois ou mais diferentes anticorpos antinucleares podem ser identificados.
- *Anticorpo anti-DNA nativo*: por IFI, tendo como substrato a *Chritidia luciliae*, é considerado específico para LES (Fig. 29.7); entretanto, sua sensibilidade é baixa (50% a 60% em doença ativa). Utilizando-se a técnica de ELISA, há aumento da sensibilidade, contudo positividade pode ser encontrada em outras doenças, diminuindo sua especificidade. É considerado um dos marcadores de atividade do LES.
- *Anticorpo anti-Sm*: por imunodifusão dupla (IDD), também é considerado específico do LES, mas sua sensibilidade é de apenas 30%.

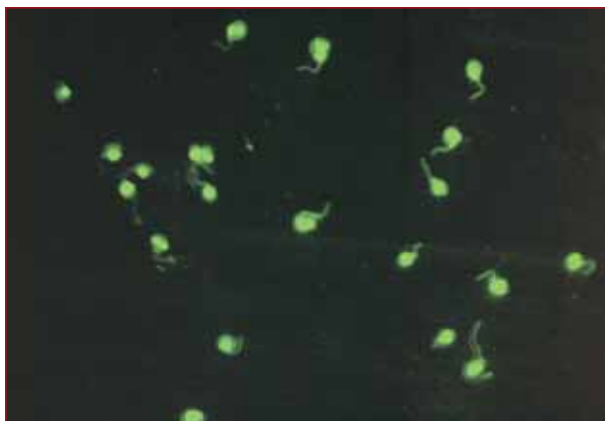


Fig. 29.7 – Anticorpo anti-DNA nativo detectado por imunofluorescência indireta contra *Chritidia luciliae*.

- **Anticorpo anti-UI-RNP:** por IDD, é um anticorpo inespecífico, presente em cerca de 40% dos casos com LES.
- **Anticorpo anti-Ro/SS-A** – por IDD, presente em cerca de 40% dos casos, está associado à lesão cutânea fotossensível, lúpus cutâneo subagudo e lúpus neonatal. Não tem especificidade e está presente também em cerca de 70% dos pacientes com síndrome de Sjögren.
- **Anticorpo anti-La/SS-B:** por IDD, presente em cerca de 15% dos casos de LES, também não tem especificidade. Pode ser encontrado em pacientes com síndrome de Sjögren.

Outros anticorpos, como o anti-p ribossomal e o anti-PCNA, embora sejam considerados específicos do LES, têm prevalência muito baixa (< 10%).

O fator reumatóide está presente em cerca de 25% a 30% dos casos. A dosagem de complemento hemolítico total ou dos componentes do complemento mostra que mais de 50% dos pacientes apresentam diminuição dos mesmos ao longo da evolução da doença. Queda dos níveis de complemento é um dos parâmetros de atividade da doença. Entretanto, algumas de suas frações também podem estar diminuídas ou até ausentes, por deficiência geneticamente determinada, como a deficiência congênita de C2, C4, C1q ou C1r/s.

Anticorpos antifosfolípidos podem ser detectados como anticoagulante lúpico, em testes funcionais, ou como anticorpos anticardiolipina, pela técnica de ELISA. Apresentam associação com fenômenos trombóticos venosos ou arteriais e morbidade gestacional (abortamentos de repetição, óbito intra-uterino, eclâmpsia, pré-eclâmpsia, prematuridade e retardo de crescimento intra-uterino devido à insuficiência placentária), caracterizando a síndrome

do anticorpo antifosfolípide secundário. Anticorpos anticardiolipina são positivos em cerca de 40% dos pacientes com LES. O teste de ELISA para sua detecção está bem padronizado e são valorizados títulos moderados e altos (≥ 40 GPL ou MPL) de anticorpos anticardiolipina da classe IgG e/ou IgM.

O anticoagulante lúpico tem positividade variável na dependência do teste utilizado para sua detecção. As técnicas ainda não estão mundialmente padronizadas. Mas, para sua detecção, deveria utilizar-se pelo menos duas técnicas: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coágulo de caolin (KCT) ou teste de veneno de cobra Russell diluída, demonstrando que há um prolongamento de testes de coagulação dependentes de fosfolípidos. Na segunda etapa, o prolongamento desses testes não se deve normalizar após mistura de 50% de plasma normal, demonstrando que a alteração não é devida à deficiência de algum fator de coagulação. A terceira etapa seria a demonstração de que essa alteração depende de fosfolípide. Adiciona-se fosfolípide na reação e deve-se encontrar diminuição do prolongamento dos testes de coagulação, confirmando a dependência de fosfolípide. Isso pode ser feito pela adição de fosfolípidos hexagonais, vesículas de plaquetas ou procedimento de neutralização de plaquetas.

Diagnósticos Diferenciais

Por serem as manifestações do LES tão pleiomórficas, há vários diagnósticos diferenciais, sendo os mais frequentes¹²:

- **outras doenças difusas do tecido conjuntivo:** artrite reumatóide, polimiosite/dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo e vasculites sistêmicas primárias;
- **doenças infecciosas:** moléstia de Hansen, endocardite bacteriana subaguda, sífilis secundária, síndrome da imunodeficiência adquirida, infecção por citomegalovírus, parvovírus B19 e por vírus da hepatite B ou C;
- **outras doenças:** pênfigo, porfiria, linfoma, hepatite crônica ativa, doença de Kikuchi.

TRATAMENTO

O tratamento do LES deve abordar orientações gerais que incluem educação dos pacientes sobre a doença e sua evolução. É importante esclarecer que o tratamento adequado, na maioria dos pacientes, permite uma vida longa, produtiva e com boa qualidade de vida. Um seguimento médico periódico, com boa

aderência ao tratamento, é muito importante para a evolução da doença e seu prognóstico.

Orientações gerais:

- *proteção solar*: evitar exposição solar, usar protetor solar com, no mínimo, fator de proteção 15 (FPS > 15); para proteção contra radiação UVB e UVA, é necessário no mínimo FPS \geq 30;
- *dieta*: a dieta deve ser balanceada, rica em cálcio e pobre em gorduras de origem animal para prevenção de osteoporose, dislipidemia e obesidade;
- *atividade física*: pode ser restrita em pacientes em fase muito ativa da doença. Após o controle da fase inflamatória, deve-se estimular atividade física regular e progressiva, para melhorar o condicionamento cardiovascular, manter o trofismo muscular e prevenir a diminuição da massa óssea (osteoporose) e as doenças cardiovasculares;
- evitar ou eliminar o tabagismo;
- *tratamento adequado de hipertensão arterial*: os inibidores da enzima conversora da angiotensina são os anti-hipertensivos de eleição, desde que não haja contra-indicação para o seu uso;
- *tratamento de dislipidemia*: além da dieta, estatinas devem ser prescritas para todos os pacientes que não conseguirem manter controlados os níveis de colesterol, principalmente do LDL-c, exclusivamente com dieta e atividade física. Na presença de outros fatores de risco para doença cardíaca aterosclerótica, o ideal é manter LDL-c abaixo de 100 mg/dL.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso deve ser avaliado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou dos sistemas acometidos, assim como da gravidade desses acometimentos. Deverá ser orientado para o tratamento do comprometimento mais grave. É muito importante o diagnóstico diferencial com infecções ou de concomitância de processo infeccioso.

Habitualmente, utilizam-se antimaláricos em todos os pacientes com diagnóstico de LES, para tentar reduzir atividade da doença e como poupadores de corticosteróide¹³, além de efeito benéfico adicional no controle da dislipidemia e da tendência à hipercoagulabilidade, comumente encontrada em pacientes com LES.

Comprometimento Cutâneo

Lesões cutâneas localizadas podem ser tratadas com corticóides (CE) tópicos (evitar CE fluorados

em face, devido à atrofia cutânea) associados aos antimaláricos (4 mg/kg/dia de difosfato de cloroquina ou 6 mg/kg/dia de hidroxicloroquina). Infiltrações com corticóides de ação longa podem ser feitas para lesões pequenas e localizadas. Nas lesões muito exuberantes, ou quando não houver resposta aos antimaláricos, utiliza-se prednisona em doses < 0,5 mg/kg/dia. Nos pacientes com lesões cutâneas refratárias a essa terapêutica, podem ser utilizados o metotrexato (10 a 15 mg/semana), a azatioprina (1 a 2 mg/kg/dia) ou a talidomida 100 mg/dia. A talidomida é a droga de escolha para casos de lesões cutâneas refratárias, mas, por lei, somente pode-se utilizar a talidomida em pacientes sem qualquer risco de gravidez¹⁴. Dapsona (100 mg/dia), associada a corticóides, pode ser prescrita a pacientes com lesões bolhosas do LES¹⁵.

Comprometimento Articular

A artrite pode ser tratada com antiinflamatórios não-hormonais (AINH), desde que não haja contra-indicação para o seu uso. Nos casos não-responsivos, pode-se utilizar prednisona em doses baixas (7,5 a 15 mg/dia). Em pacientes com artrite crônica ou recidivante, devem-se utilizar antimaláricos ou o metotrexato¹⁶, para poupar CE. Nas mono ou oligoartrites de evolução crônica, pode-se indicar a infiltração intra-articular com triancinolona hexoacetona. Fundamental o diagnóstico diferencial com artrites infecciosas e as necroses ósseas assépticas.

Comprometimento de Serosas

A serosite leve pode ser tratada com AINH e, quando mais importante, com prednisona em dose < 0,5 mg/kg/dia. A drenagem pleural deve ser indicada nos casos com volumoso derrame e a drenagem pericárdica deverá ser realizada nos casos com tamponamento cardíaco ou com grande risco de tamponamento.

Comprometimento Hematológico

CE em doses 0,5 a 1 mg/kg/dia, na dependência da gravidade de leucopenia ou plaquetopenia. Nos casos com plaquetopenia ou anemia hemolítica grave, pode-se optar por pulsoterapia com solumedrol (1 g/dia, intravenoso por três dias consecutivos) e na falta de resposta, uso de imunossuppressores. Não há estudo avaliando o melhor esquema imunossupressor nesses casos. Nos episódios agudos de plaquetopenias com risco de sangramento grave, a imunoglobulina endovenosa na dose de 400 mg/kg/

dia por cinco dias consecutivos pode ser prescrita. Danazol (400 a 800 mg/dia) é uma opção para plaquetopenias refratárias crônicas¹⁷. Diferentemente da púrpura trombocitopênica idiopática, indica-se a esplenectomia apenas nos casos não-responsivos ao tratamento clínico.

Comprometimento Renal

O tratamento das nefrites lúpicas depende da lesão histopatológica ou da gravidade do caso. A Fig. 29.8 mostra o algoritmo para o tratamento das nefrites proliferativas (classes III e IV) sugerido por Dooley, em 2007¹⁸. Na falta de estudo histológico, a presença de proteinúria e hematúria importante associada a anticorpo anti-DNA positivo e/ou à diminuição dos níveis de complemento é altamente sugestiva de nefrite proliferativa. Aumento dos níveis de creatinina, na ausência de outra causa, em paciente com evidência de comprometimento renal pelo LES, também é altamente sugestivo de glomerulonefrite proliferativa difusa. Proteinúria nefrótica, sem

hematúria, é mais sugestiva de glomerulonefrite membranosa. Entretanto, não há uma boa correlação clínico-laboratorial com os achados histopatológicos, razão pela qual a biópsia renal é recomendada nos casos de nefrite lúpica para melhor programar a terapêutica e avaliar o prognóstico. Por outro lado, deve-se realizar a biópsia em serviços com experiência na análise histopatológica renal, para que se tenha a classificação confiável e a análise dos índices de atividade e cronicidade.

Embora haja alguma controvérsia, até o momento, considera-se que o melhor tratamento para as nefrites proliferativas seja o protocolo sugerido pelo NIH (*National Institute of Health*), com ciclofosfamida (CF) na forma de pulsoterapia (0,5 a 1 mg/m² de superfície corpórea) a intervalos mensais por seis meses e depois trimestrais por tempo prolongado (pelo menos por um ano após a normalização do sedimento urinário e controle da proteinúria) sempre associado a corticosteróides (CE) na dose de 1 mg/kg/dia no início, com regressão progressiva, até

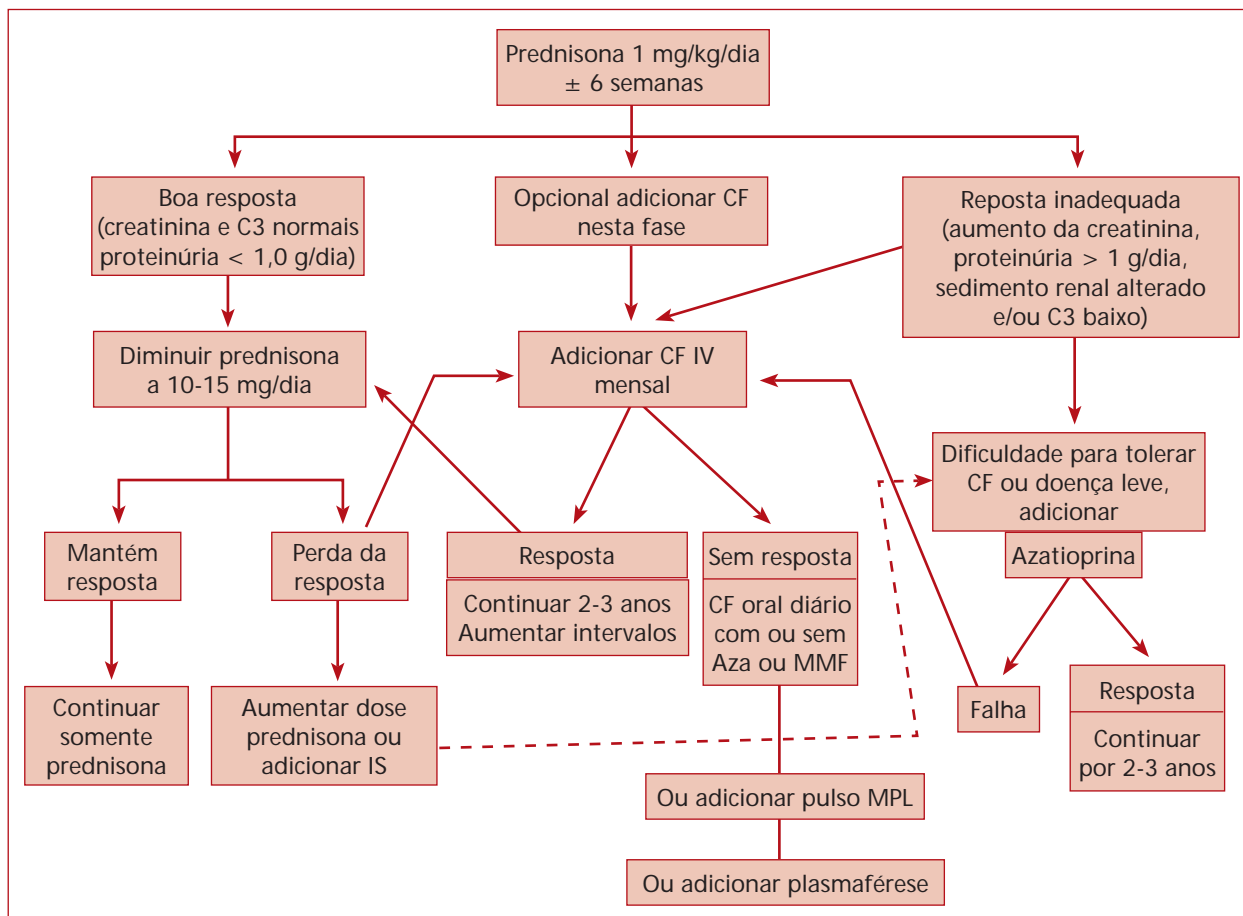


Fig. 29.8 – Algoritmo de tratamento das nefrites proliferativas (classe III ou IV). CFIV – ciclofosfamida endovenosa; Aza – azatioprina; MMF – micofenolato mofetil; MPL – metilprednisona; IS – imunossupressor. Adaptada de Dooley¹⁸.

atingir a dose de manutenção mínima, suficiente para o controle de manifestações extra-renais^{19,20}.

Em razão dos efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado da CF, sobretudo as infecções e a insuficiência gonadal, outros esquemas terapêuticos menos agressivos têm sido propostos. Como alternativas ao uso da CF, principalmente nos casos sem alteração da função renal, estudos têm sugerido o uso de azatioprina (Aza) na dose inicial de 2 a 2,5 mg/kg/dia²¹ ou do micofenolato de mofetil (MFM) 1,5 a 2 mg/dia²².

Entretanto, faltam estudos controlados com seguimento por longo tempo para se avaliar a eficácia desses esquemas em evitar a deterioração da função renal a longo prazo.

O MFM e a Aza também têm sido utilizados como terapia de manutenção, após a indução da remissão com o uso da CF na forma de pulso, com a finalidade de diminuir os efeitos colaterais do uso crônico da CF^{23,24}.

Nos casos de nefrite rapidamente progressiva, indicada-se a pulsoterapia com metilprednisolona (MPL) 1 g/dia, IV, por três dias consecutivos associada à pulsoterapia com CF. Casos de nefrite refratária à pulsoterapia com CF podem receber a pulsoterapia combinada (CF + MPL), CF oral 2 mg/kg/dia isoladamente ou em associação à azatioprina (1 mg/kg/dia de cada droga), ou tentar o uso do MFM ou associar a plasmáfese.

Não há consenso no tratamento da glomerulonefrite membranosa. Habitualmente, utilizam-se os CE e, nos casos com proteinúria importante não-responsiva aos esteróides, pode-se utilizar a CF na forma de pulso, a ciclosporina

93 mg/kg/dia), tendo-se cuidado com os níveis de creatinina e com hipertensão arterial, o micofenolato mofetil ou a azatioprina²⁵.

Estudos têm mostrado que o número de recidivas da nefrite é menor com o uso de imunossupressor e CE, quando comparado ao uso isolado de CE. Também é menor quando se utiliza imunossupressor por tempo prolongado²⁶.

Estudo de meta-análise mostrou que os esquemas terapêuticos com imunossupressores foram significativamente superiores ao uso isolado de CE na sobrevida do paciente e na prevenção da insuficiência renal terminal²⁷.

Indica-se o uso de inibidores da angiotensina, como o captopril, para reduzir a proteinúria²⁸. O tratamento rigoroso da hipertensão arterial e dos fatores de risco para doença coronária está associado à melhora do prognóstico renal e da sobrevida.

Comprometimento Neurológico

Devem-se tratar as manifestações neurológicas decorrentes de trombozes vasculares, devidas a anticorpos antifosfolípidos, com heparina na fase aguda, e, depois, com anticoagulantes orais por tempo indefinido. Corticóides em altas doses (prednisona 1 a 2 mg/kg/dia ou pulsoterapia com solumedrol) são as drogas de primeira escolha para o tratamento de comprometimentos cerebrais. Nos casos graves, embora não haja estudos controlados, prefere-se associar imunossupressores como a CF na forma de pulsoterapia²⁹. Pode-se indicar o uso de imunoglobulina intravenosa e a plasmáfese em casos muito específicos, quando não houver resposta ao tratamento convencional, ou em casos com risco de morte. Entretanto, também não há estudos controlados. Nos casos de mielite transversa, o tratamento deve ser iniciado assim que houver a suspeita diagnóstica, com pulsoterapia combinada de CE (MPL ou dexametasona) e CF³⁰. A confirmação diagnóstica é feita com ressonância nuclear magnética.

A Tabela 29.2 mostra as drogas mais utilizadas no tratamento do LES.

Embora não haja estudos controlados para o tratamento de atividade lúpica grave, refratária aos tratamentos convencionais com CE e imunossupressores, as opções são: imunoablação com ciclofosfamida³¹, transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas³² ou o uso de anticorpo anti-CD-20 (rituximab)³³.

PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com LES tem melhorado muito nas últimas décadas. Estudos publicados na década de 1990 mostram sobrevida variando de 88% a 93% em cinco anos e 76% a 85% em dez anos em grandes centros de países desenvolvidos. Em um grande centro canadense, a sobrevida de 20 anos chega a 68%. Entretanto, a sobrevida de cinco anos na Índia e em Curaçao é de 77% e 56%, respectivamente, mostrando que a sobrevida depende muito da assistência médica oferecida a esses pacientes³⁴. No Brasil, devido à heterogeneidade do nível de assistência médica oferecida à população, estima-se que a sobrevida também seja muito variável de centro para centro.

As causas de óbito nos primeiros cinco anos de doença continuam sendo a atividade da doença, principalmente a renal e a neurológica e, sobretudo, as infecções intercorrentes. Mesmo em pacientes que

Tabela 29.2. Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Medicamentos	Cutâneo	Artrite	Serosite/Miosite	Nefrite	SNC	Hemat.	Vasculite
AINH	–	+++	++	–	–	–	–
Antimaláricos*	+++	+++	+++	–	–	–	–
Prednisona < 0,5 mg/kg/dia	++	++	+++	+	–	++	+
Pred 1 a 2 mg/kg/dia	–	–	+	+++	+++	+++	+++
Pulso de metilprednisolona	–	–	+	++	++	+	++
IMS oral	–	–	+	++	++	+	++
Pulso CF	–	–	–	+++	++	–	++
Plasmaférese	–	–	–	±	±	–	±
Ig IV	–	–	–	–	±	+	–

AINH – antiinflamatórios não-hormonais; Pred – prednisona; IMS – imunossupressor; CF – ciclofosfamida; Ig IV – imunoglobulina intravenosa; – – não indicado; ± – casos excepcionais; + – pouco utilizado; ++ – moderadamente utilizado; +++ – muito utilizado; SNC – sistema nervoso central.

* Os antimaláricos têm sido preconizados em todos os pacientes com LES, no sentido de diminuir o risco de reativação da doença e para tentar poupar corticosteróides (CE).

falecem devido à infecção, a atividade da doença pode ser um importante fator contribuinte para o óbito, e vice-versa. Em pacientes com maior tempo de doença, as doenças cardiovasculares vêm-se tornando importantes causas de mortalidade, principalmente em países desenvolvidos³⁵.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Hahn BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' Lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, pp. 847-96, 2001.
- Villar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*, 11:528-32, 2002.
- Russ V, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' Lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 65-83, 2001.
- Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VI. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 24(6):1061-5, 1997.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. European working party on Systemic lupus erythematosus. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*, 72:113-24, 1993.
- Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 21:55-64, 1991.
- Chahade WH, Sato EI, Costallat LTL, Andrade LEC. Occasional series: Lupus Around the World. Systemic lupus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus*, 4:100-3, 1995.
- Weening JJ, D Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J. Am Soc Nephrol*, 15:241-50, 2004.
- ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndrome. *Arthritis Rheum* 42:599-608, 1999.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. Special article: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25:1271-7, 1982.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus. *Letter. Arthritis Rheum*, 40:1725, 1997.
- Wallace DJ. Differential diagnosis and disease associations. In: Dubois' Lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, pp. 959-83, 2001.
- Meinão IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 5:237-41, 1996.
- Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, Andrade LE. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras*, 44:289-93, 1998.
- Hall RP, Lawley TJ, Smith HR et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med*, 97:165-70, 1982.
- Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 26:1275-9, 1999.
- Cervera H, Jara LJ, Pizarro S. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans syndrome. *J Rheumatol*, 22:1867-71, 1995.
- Dooley MA. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Dubois' Lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, pp. 1112-1130, 2007.
- Austin HA Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*, 314:614-9, 1986.
- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J Kidney Dis*, 43:197-208, 2004.

21. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM*, 92:211-218, 1999.
22. Chan TM, Li FK, Tang CSO et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 343:1156-62, 2000.
23. Contreras G, Pardo V, Lederer B, Lenz O, Tozman E, Onan P et al. Sequential therapies for proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med*, pp. 971-80, 2001.
24. Houssiau FA, Vasconcelos C, D Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. Sthe Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 46(8):2121-3, 2002.
25. Balow JE, Austin HA. Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol*, 23:386-91, 2003.
26. Illei GG, Austin HA, Crane M et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 134:248-57, 2001.
27. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trial. *Am J Kidney Dis*, 29:193-9, 1997.
28. Ruggenti P, Perna A, Benini R et al. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. *Lancet*, 349:1857-63, 1997.
29. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE. Pulse Cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med*, 81:975-84, 1991.
30. Barile L, Lavalle C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: the effect of intravenous pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol*, 19:370-2, 1992.
31. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 48:166-73, 2003.
32. Burt RK, Traynor A, Statkute L et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA*, 295:527-535, 2006.
33. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 56:1263-72, 2007.
34. Gladman DD, Urowitz MB. Prognosis, mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus. In Dubois' Lupus erythematosus. Edit Wallace DJ, Hahn BH. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1255-73, 2001.
35. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center II Causes of death. *J Rheumatol*, 22:1259-64, 1995.