

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Flávia de Moraes Pedro Moisés
Pâmela de Paula Araújo
Rodrigo Guilherme Carvalho Tostes

Lúpus eritematoso sistêmico em homem jovem

Duque de Caxias

2019

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Flávia de Moraes Pedro Moíses
Pâmela de Paula Araújo
Rodrigo Guilherme Carvalho Tostes

Lúpus Eritematoso Sistêmico em homem jovem

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Tathiana Fernandes Mattos Bahia Alves

Duque de Caxias

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

M714l Moisés, Flávia de Moraes Pedro.
 Lúpus eritematoso sistêmico em homem jovem / Flávia de Moraes Pedro
 Moíses, Pâmela de Paula Araújo, Rodrigo Guilherme Carvalho Tostes. –
 Duque de Caxias, 2019.
 114 f. : il. ; 30 cm.

 Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade
 do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde,
 2019.
 “Orientadora: Prof.^a Tathiana Fernandes Mattos Bahia Alves”.
 Referências: f. 108-110.

 1. Medicina. 2. Reumatologia. 3. Lúpus eritematoso sistêmico. 4. Tecido
 conjuntivo – Doenças. I. Araújo, Pâmela de Paula. II. Tostes, Rodrigo
 Guilherme Carvalho. III. Alves, Tathiana Fernandes Mattos Bahia. IV.
 Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. V. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Flávia de Moraes Pedro Moíses
Pâmela de Paula Araújo
Rodrigo Guilherme Carvalho Tostes

Lúpus Eritematoso Sistêmico em homem jovem

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2019

Duque de Caxias

2019

Dedicamos este trabalho a Deus, causa primordial de todas as coisas e as nossas famílias, que auxiliou durante o processo de construção deste trabalho e formação acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Nenhuma batalha é vencida sozinha, no decorrer desta luta algumas pessoas estiveram ao nosso lado e percorreram este caminho como verdadeiros soldados, estimulando que buscássemos a nossa vitória e conquistássemos nosso sonho.

Agradecemos aos nossos pais, irmãos e avós, por entenderem as nossas ausências e não medirem esforços para que este sonho se tornasse realidade sempre com muito amor, apoio incondicional, carinho e fé, e aos demais familiares que também foram essenciais em nossa formação.

Agradecemos aos amigos, antigos e novos, que a universidade e a vida nos deu por compartilharem momentos incríveis conosco.

Agradeço aos professores pelos ensinamentos, em especial a nossa orientadora Tathiana Mattos, profissional ímpar, que aceitou o convite de participar deste trabalho, nos orientando e contribuindo para sua construção .

Agradecemos a Universidade do Grande Rio e a todo corpo docente pelo nosso processo de formação profissional.

A Deus, agradecemos por ter nos dado saúde e força para superar as dificuldades, por iluminar nosso caminho e ter-nos conduzidos com as devidas lições de amor, fraternidade e compaixão hoje e sempre.

Agradecemos ao Hospital Municipal Souza Aguiar, pela disponibilização do material necessário para esta pesquisa e em memória do paciente que de forma essencial tornou-se motivo deste trabalho.

A todos, que direta ou indiretamente fizeram parte de nossa formação, nosso muito obrigado.

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) como uma doença reumática autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada pela produção de autoanticorpos e por manifestações em diversos órgãos e sistemas, predominando no sexo feminino, e por ser mais raro, o lúpus em indivíduos masculinos é mais grave do que aquele em mulheres. **Objetivos:** Relatar o agravamento do caso em paciente portador de Lúpus Eritematoso Sistêmico no sexo masculino. **Métodos:** Foi elaborado um relato de caso, observacional e descritivo com abordagem qualitativa. O estudo ocorreu no Hospital Souza Aguiar, Rio de Janeiro. O instrumento utilizado no estudo tratou-se da análise da ficha de avaliação, contendo dados sobre a identificação, anamnese, queixa principal, história da doença atual entre demais critérios presentes nesta. Os dados foram avaliados de forma qualitativa. **Discussão:** O paciente do caso recebeu diagnóstico tardiamente, recebendo pulsoterapia de metilprednisolona após diagnóstico, evoluindo mal durante internação. **Conclusão:** Constatou-se que o lúpus eritematoso sistêmico é subdiagnosticado em homens, estabelecendo quadros mais graves e diagnósticos de forma tardia, contribuindo para o pior prognóstico.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Sinais e sintomas. Lúpus no sexo masculino.

ABSTRACT

Introduction: The systemic lupus erythematosus (SLE) as an autoimmune rheumatic of unknown etiology, characterized by autoantibody production and by manifestations in various organs and systems, predominating in females, and being rarer, lupus in males is intensely severe than in females. **Objectives:** Describe the worsening of the case in a patient with systemic lupus erythematosus in males. **Methods:** A case report, observational and descriptive with a qualitative approach was elaborated. The study happened at Souza Aguiar Hospital, Rio de Janeiro. The instrument used in the study was the analysis of the evaluation form, containing data on identification, anamnesis, main complaint, history of the current disease and other criteria present in it. Data were evaluated qualitatively. **Discussion:** The patient in the case was diagnosed late, receiving pulse therapy after methylprednisolone after diagnosis, developing poorly during hospitalization. **Conclusion:** It was found that systemic lupus erythematosus is underdiagnosed in men, establishing more severe and late diagnosis, contributing to the worse prognosis.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus. Signals and symptoms. Lupus in male.

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- LES Lupus Eritematoso Sistêmico
- FAN: Fator Anti Nuclear
- ACR: American College of Rheumatology
- SLICC: The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics
- UV: Ultra Violeta
- UVA: ultra Violeta A
- UVB: ultra Violeta B
- EBV: Epstein Bar Vírus
- GWAS: Estudo de Associação Genômica Ampla
- ANCA: Anticorpo Anti Citoplasma de Neutrófilo
- SNC: Sistema Nervoso Central
- IFNs: Interferons do Tipo 1
- APCs: Células Apresentadoras de Antígenos
- DCS: Células Dendriticas Mieloides
- DNA: Ácido Desoxirribonucleico
- RNA: Ácido Ribonucleico
- TCR: Receptor de célula T
- IL2: Interleucina 2
- IFN Y: Interferon Gama
- IL17: Interleucina 17
- PM: Polimiosite
- DM: Dermatimiosite
- ES: Esclerodermia
- TDN: Tratamento de Doenças Neuromusculares
- VDRL: Venereal Disease Research Laboratory
- LE: Lúpus Eritematoso
- LECS: Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo
- RUV: Radiação Ultravioleta
- ATR: Acidose Tubular Renal

- AVC: Acidente Vascular Cerebral
- FPS: Fator de Proteção Solar
- FDA: Food and Drugs Administration
- AINE: Anti Inflamatório Não Esteroidal
- HCQ: Hidroxicloroquina
- TLR: Receptores do Tipo Pedagio
- NIH: National Institutes of Health
- CYC/CIC/CICLO: Ciclofosfamida
- AZA: Azatioprina
- MMF: Micofenolato de Mofetil
- MTX: Metotrexato
- DHEA: Desidroepiandrosterona
- CrS: Nível de creatinina sérica
- TGF: Taxa de Filtração Glomerular
- MP: Metilprednisolona
- MPA: Ácido Micofenolico
- LUNAR: Estudo Multicêntrico
- KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
- EULAR: Recommendations on systemic *lupus*
- EDTA: Dialysis and Transplant Association
- PTT: Púrpura Trombocitopenica Trombótica
- DRET: Doença Renal Estágio Terminal
- DN: Doença Neuropsiquiátrica
- NPSLE: Evento Neuropsiquiátrico Atribuído ao Lúpus Eritematoso Sistêmico
- LCR: Líquido Cefalorraquidiano
- RM: Ressonância Magnética
- MTI: Transferência de Magnetização de Imagem
- DTI: Imagem por Tensor de Difusão
- MRS: Espectroscopia de Ressonância Magnética
- fMRI: Ressonância Magnética Funcional
- SELENA: Segurança do Estrogênio no Lúpus estudo de avaliação nacional
- BILAG-34: British Isles Lupus Assessment Group

- GC: Glicocorticoide
- CNIs: Inibidores de Calci-neurina
- LN: Nefrite Lupica
- PGA: Avaliação Global do Médico
- IS: Terapia Imunossupressora
- OR: Oddio Ratio
- RTX: Rituximabe
- AIHA: Anemia Hemolítica Autoimune
- IVIG: Imunoglobulina Intravenosa
- Scielo: Scientific Electronic Library Online
- SUS: Sistema Único de Saúde
- DataSUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
- SIH-SUS: Sistema de Informação hospitalar do Sistema Única de Saúde
- CER: Centro Especializado em Reabilitação
- LDH: Lactato Desidrogenase
- TGO: Transaminase Glutâmico-oxalacética
- TGP: Alanina Aminotransferase
- GGT: Gamaglutamiltranspeptidase
- PCR: Proteína C-reativa
- HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana
- BAAR: Bacilos Álcool- Ácido Resistentes
- EAS: Elementos Anormais do Sedimento
- VHS: Velocidade de hemossedimentação.

LISTAS DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Há dois tipos de doenças autoimunes: órgão-específica e sistêmica. Embora as doenças autoimunes sistêmicas produzam sintomas em diversos órgãos, cada doença pode ser caracterizada por padrões típicos de envolvimento de órgãos. SNC, sistema nervoso central.

Figura 2: Endocardite de Libman-Sacks. Duas vegetações na superfície dessa valva contêm fibrina e detritos celulares necrosados. As células inflamatórias se localizam predominantemente na superfície endocárdica (hematoxilina-eosina).

Figura 3 : Lesão em “casca de cebola.” A fibrose periarterial concêntrica no corpúsculo de Malpighi do baço leva a essa estrutura característica (hematoxilina-eosina).

Figura 4: Erupção eritematosa malar (rash malar). As pregas nasolabiais poupadas são vistas claramente nessa paciente.

Figura 5 : Erupção cutânea do lúpus eritematoso cutâneo subagudo.

Figura 6: Lúpus eritematoso discoide com envolvimento facial.

Figura 7: Lesões de Lúpus discoide em membros inferiores .

Figura 8 :Edema de membro superior decorrente hipervolemia por insuficiência renal aguda devido nefrite lúpica.

Figura 9 : Úlceras em cavidade oral .

Figura 10: Úlceras com necrose em pavilhão auricular .

Figura 11 : Massa em mediastino médio sugestiva de hematopoiese extramedular compensatória e presença de serosite.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Autoanticorpos do LES

Quadro 2 : Atividade e índice de cronicidade na nefrite por Lúpus

Quadro 3: Protocolo do NIH para administração e manutenção de ciclofosfamida em pulso

Quadro 4 : Conduta na doença renal crônica em pacientes com nefrite lúpica

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Score de SLEDAI 2000.

Anexo 2 : Critério SLICC para diagnóstico de LES

Anexo 3: Tratamento de nefrítelúptica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 Introdução Geral.....	16
2.2 Epidemiologia e Classificação do LES.....	16
2.3 Genética do Lúpus.....	20
2.4 Imunopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	23
2.5 Patogênese do Lúpus.....	28
2.6 Auto anticorpo no lupus eritematoso sistêmico.....	36
2.7 Clínica do Lúpus.....	39
2.8 Tratamento do Lúpus.....	53
2.9 Nefrite Lúpica.....	66
2.10 Lúpus Neuro psiquiátrico e seu tratamento.....	79
2.11 Sledai.....	86
2.12 Eu 2019.....	87
3. OBJETIVOS.....	94
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	95
4.1 Metodologia.....	95
4.2 Descrição do Relato de Caso.....	96
5. DISCUSSÃO.....	100
6. CONCLUSÃO.....	105

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
8. APÊNDICE.....	109
9.ANEXO.....	110



FIELDS, Lukas. The Doctor. 1891

1 – INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica predominante em mulheres jovens e em idade reprodutiva, causada por diversos fatores e que evoluem com surtos e períodos de decadência. Sua principal característica é a presença de auto anticorpos. Pacientes portadores de LES tem um período de sobrevida menor que o da população geral. A etiologia da doença ainda é desconhecida, todavia envolve fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos. A prevalência varia de 20 a 150 casos a cada 100.000 indivíduos. No Brasil estima-se que há cerca de 65.000 pessoas portadoras de lúpus, sendo a maioria mulheres. Acredita-se assim que uma a cada 1.700 mulheres no Brasil tenha a doença, sendo considerada para os reumatologistas uma doença razoavelmente comum no dia a dia. Por ser uma doença autoimune, os sinais e sintomas dependerão de interações de fatores ambientais com fatores que predis põem o individuo a doença, conforme entendimento da Sociedade Brasileira de Reumatologia. ¹

Dessa forma, entendemos que o tipo de sintoma que a pessoa desenvolve, depende do tipo de auto anticorpo que a pessoa tem e, que como o desenvolvimento de cada anticorpo se relaciona as características genéticas de cada pessoa, cada pessoa com lúpus tende a ter manifestações clinicas (sintomas) específico e muito pessoal. O diagnóstico é feito por meio dos critérios de classificação propostos pelo colégio americano de reumatologia que se baseia na existência de 11 critérios (Rash Malar, Lesão Discoide, Fotossensibilidade, Ulceras Orais, Artrite, Serosite, Renal, Neurológico, Hematológico, Alterações Imunológicas, Anticorpos Antinucleares (FAN), sendo considerado portador a pessoa que apresente pelo menos . O tratamento devera conter inicialmente medidas de aconselhamento e orientação, bem como a realização de atividades físicas. Já a parte medicamentosa deverá ser utilizado medicamentos específicos para cada região afetada, como: cutânea, articular, neuropsiquiátricas, renais, hematológicas, cardiopulmonares. Desta maneira, visando fornecer uma atualização e mais informações sobre o LES, no que se refere aos fatores envolvidos na doença, o diagnóstico e o tratamento, o objetivo do trabalho foi relatar os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico. . ¹

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Introdução Geral

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença reumática autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada pela produção de autoanticorpos e por manifestações em diversos órgãos e sistemas. Os autoanticorpos no LES são dirigidos a alvos intracelulares; os anticorpos antinucleares (ANA) são os mais característicos e estão presentes em pelo menos 95% dos pacientes com LES . . ¹

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) afeta predominantemente mulheres no período reprodutivo. Alguns grupos não europeus têm uma prevalência aumentada e uma evolução mais grave da doença. Há uma associação entre a gravidade da doença e pobreza, menor escolaridade e menor acesso a cuidados médicos, assim como presença de determinados autoanticorpos.²

As causas do LES ainda não são conhecidas. Diversos fatores ambientais (como o tabagismo atual, a exposição à sílica cristalina, anticoncepcionais orais e hormônios pós-menopausa) são desencadeadores potencialmente importantes em indivíduos com predisposição genética. ²

2.2 Epidemiologia e Classificação do LE

Classificação do Lúpus eritematoso sistêmico

Os critérios para a classificação do LES foram desenvolvidos pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1971, com revisões subsequentes em 1982 e 1997. Esses critérios visam ser sensíveis e específicos e requerem o envolvimento de pelo menos 4 dos 11 sistemas orgânicos diferentes. ¹

Em 2012, o Grupo de Clínicas Colaboradoras Internacionais de Lúpus Sistêmico (SLICC) revisou os critérios do ACR de 1997 para exigir que um dos quatro critérios seja clínico e pelo menos um seja imunológico. Esses novos critérios, trouxeram de volta critérios antigos e usados anteriormente, como alopecia, e expandido em outros (por exemplo, a doença neurológica se estende além das convulsões e psicose). O sistema revisado também classifica indivíduos com nefrite lúpica isolada se houver anticorpos ANA ou dsDNA. ¹

Epidemiologia Brasileira

O lúpus pode ocorrer em pessoas de qualquer idade, raça e sexo, porém as mulheres são muito mais acometidas. Ocorre principalmente entre 20 e 45 anos, sendo um pouco mais freqüente em pessoas mestiças e nos afro-descendentes.¹

No Brasil, não dispomos de números exatos, mas as estimativas indicam que existam cerca de 65.000 pessoas com lúpus, sendo a maioria mulheres. Acredita-se assim que uma a cada 1.700 mulheres no Brasil tenha a doença. Desta forma, em uma cidade como o Rio de Janeiro teríamos cerca de 4.000 pessoas com lúpus e em São Paulo aproximadamente 6.000. Por essa razão, para os reumatologistas, o lúpus é uma doença razoavelmente comum no seu dia-a-dia.¹

Epidemiologia Descritiva

- *Sexo*

O LES é predominantemente uma doença das mulheres, embora isso varie com a idade. Antes da puberdade, o LES é aproximadamente o dobro em meninas. Durante os anos férteis, a proporção de mulheres para homens sobe e atinge uma taxa de pico de aproximadamente 12: 1. Após a menopausa, as taxas de incidência em mulheres diminuem para aproximadamente duas vezes as dos homens. Vários estudos relataram que o lúpus nos homens, embora mais raro, é mais grave que o das mulheres.¹

- *Idade*

O LES pode se desenvolver em qualquer idade, embora seu pico de incidência ocorra durante o período fértil (15 a 45) em mulheres. Crianças e adolescentes parecem ter LES mais ativo, principalmente nefrite lúpica, tanto na avaliação inicial quanto ao longo do tempo. O início do LES na adolescência foi associada a doença mais agressiva e com piores resultados que foram iniciados mais tarde na vida. Nas mulheres adultas, no entanto, o início do LES após a menopausa parece resultar em doença ligeiramente menos grave do que início da pré-menopausa.²

- *Etnia e Geografia*

Embora provavelmente não seja reconhecido e subdiagnosticado nos países em desenvolvimento, o LES ocorre em todo o mundo. Nas populações aborígenes, na Austrália e Nova Zelândia, encontraram maior prevalência e incidência do que nos australianos brancos. O LES nos Estados Unidos e no Reino Unido é mais prevalente nos de descendência não-branca, com relatos de maior incidência e maior gravidade.³

Além da maior incidência, as taxas de mortalidade por LES em mulheres negras, por exemplo, são três a quatro vezes maiores que as mulheres brancas. A idade média no início do LES também é mais comum nos grupos jovens não brancos e os danos da doença ocorrem mais rapidamente.¹

Pessoas que vivem na África Subsaariana, a prevalência do LES é declaradamente baixa, em relação aos países ocidentais, onde a prevalência de LES é declaradamente mais alta em indivíduos de origem africana.¹

Isto sugere a possibilidade de mistura genética ou diferenças na exposição ambiental. A menor prevalência na África pode ser devida a um LES mais grave, a um tratamento inadequado que reduz a sobrevivência ou a uma menor incidência devido a causas concorrentes de morte. Não há estudos abrangentes sobre a incidência de LES realizado na África devido a dificuldade para investigar.⁴

- *Fatores de risco para lúpus sistêmico*

Interações complexas entre genes e exposições ambientais são provavelmente necessárias para o desenvolvimento do LES.¹

- *Fatores hormonais / reprodutivos*

Os fatores hormonais têm sido de grande interesse em estudos sobre a patogênese do LES. Andrógenos e níveis mais altos de estradiol e prolactina foram encontrados em mulheres com LES em uma metanálise de estudos clínicos. Foi demonstrada hiperprolactinemia leve ou moderada em 20% a 30% dos pacientes com LES e associa-se à doença ativa. No entanto, estudos de casos controle têm sido incapazes de resolver se as anormalidades no metabolismo

hormonal observadas são conseqüências do LES ou de seu tratamento ou estão relacionadas ao início da doença.

Contraceptivos orais e terapia hormonal ¹pós-menopáusica foram associados ao aumento do risco para o incidente LES. ¹

- *Tabagismo e consumo de álcool*

Muitos estudos epidemiológicos relataram umaumento do risco de LES em fumantes atuais. Estudos de caso-controle e estudos de coorte que examinaram o tabagismo como fator de risco para o LES mostraram um risco aumentado para o LES associado com tabagismo atual mas sem risco elevado em fumantes anteriores.⁵

Em uma metanálise de seis estudos de caso-controle e um estudo coorte, investigou o consumo de álcool e a suscetibilidade ao LES, o consumo moderado de não estava significativamente relacionada ao risco de LES.¹

- *Contaminantes ambientais*

Produtos domésticos comuns, locais de resíduos perigosos e outras exposições relativamente comuns podem afetar ahomeostase hormonal e estar associada manifestações autoimunes. Destilados de petróleo, bem como o tricloroetileno e organoclorados estão relacionados ao risco de doença indiferenciada do tecido conjuntivo e sintomas do LES. Dois estudos recentes relataram que a exposição a pesticidas, tanto agrícolas quanto residencial, está associado a um risco aumentado para LES.¹

Sílica cristalina, um adjuvante conhecido que leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 e necrose tumoral fator, tem sido implicado como desencadeador do LES. ¹

- *Fatores nutricionais e luz ultravioleta*

Níveis mais baixos de vitamina D foram observados em indivíduos com LES, mas não está claro se isso é uma causa ou consequência de a doença. Após o início da doença, baixos níveis de vitamina D podem estar relacionados à atividade da doença ou à recomendação comum de que pessoas com LES devem evitar a exposição ao sol.Nenhum efeito protetor do

aumento da ingestão de vitamina D ou de uma variedade de vitaminas antioxidantes de alimentos ou suplementos foi encontrado em mulheres um grande estudo prospectivo.¹

A exposição à luz ultravioleta (UV) pode desencadear crises do LES, incluindo erupções cutâneas fotossensíveis, febres e outros sintomas sistêmicos. Luz ultravioleta A (UVA) e UVB aumentar a antigenicidade do DNA epidérmico, permitindo que o anti-Ro (se presente) seja exposto à superfície celular e provoque uma resposta inflamatória.¹

- *Infecções e imunizações*

As taxas de soropositividade do vírus Epstein-Barr (EBV) são muito mais altas em adultos e crianças com LES. Muitos mecanismos potenciais envolvendo mimetismo molecular entre os antígenos EBV e LES existem.¹

No entanto, nenhum dado estabeleceu que a infecção por EBV seja associada a riscos futuros para o desenvolvimento do LES. No Estudo Carolina SLE, o maior estudo epidemiológico para examinar essas relações, parecia não haver associação entre a vacinação contra hepatite B e LES.¹

2.3. Genética do Lupus

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um transtorno genético complexo sem um padrão óbvio de herança para a transmissão do risco de LES a outros membros da família. De fato, encontrar um segundo familiar em primeiro ou segundo grau portador de lúpus ocorre apenas em torno de 7% dos pacientes com LES. Ainda assim, a tendência familiar é clara, com os familiares dos pacientes de LES apresentando risco maior da doença que outros membros da população. Irmãs de mulheres com lúpus, por exemplo, têm risco estimado 8 a 29 vezes maior de desenvolvimento de LES.⁴

A genética do LES pode ser considerada por muitas perspectivas. Há os mecanismos alélicos tradicionais, autossômicos recessivos e dominantes, e aqueles ligados ao sexo. Efeitos de menor magnitude de genes, que alteram o risco sem um conhecimento claro do mecanismo, constituem a maioria dos genes recentemente apontados como contribuindo para o desenvolvimento do LES.⁴

O lúpus é reconhecidamente muito mais comum em mulheres que em homens, e trabalhos recentes sugeriram que isso pode ser decorrente do número de cromossomos X, o que é comumente designado como efeito de dose de gene.⁴

Até o momento, não há nenhum exemplo de mutações somáticas causando lúpus em seres humanos. A capacidade técnica para avaliar essa possibilidade está emergindo agora. De fato, não se sabe quantos dos muitos fatores ambientais que, aparentemente, contribuem para o LES podem, de fato, influenciar na condição. Apesar disso, muitos genes atuam dentro do fenótipo do LES, por variantes e mecanismos diversos, tornando assim muito complexa a compreensão das origens genéticas do LES.⁴

Deficiências do complemento podem alterar o manejo dos imunocomplexos. Variações genéticas em receptores de imunoglobulinas (receptor Fcγ3a) influenciam a ligação a anticorpos e os efeitos patológicos dos imunocomplexos.⁴

Quadro geral

Quase 45 loci genéticos contendo variantes foram associados ao desenvolvimento de lúpus (valor de probabilidade, $p < 5 \times 10^{-8}$), juntamente com outros 50 que parecem estar próximos de ser estabelecidos.¹

Estudos de associação genômica ampla

O principal recurso para identificar genes de doenças tem sido o estudo de associação genômica ampla (designado popularmente como GWAS).¹

Para cada associação genética estabelecida por esses estudos, uma pequena região do DNA genômico associada ao LES é detectada por uma diferença na frequência alélica entre casos e controles. Esses marcadores geralmente não são a variante responsável pela associação. De fato, na maioria das associações, é raro encontrar uma variante forte candidata com função biológica que possivelmente explique a associação observada.⁵

O pressuposto, com base em décadas de dados experimentais mostrando interações biológicas específicas em nível molecular, era de que as inter-relações genéticas seriam específicas e tenderiam, por conseguinte, a ser epistáticas, o que significa que a expressão de

um fenótipo deveria requerer múltiplas variantes presentes de maneira simultânea em loci diferentes.⁵

Para saber a validade dessa conclusão provisória, é necessário aguardar explicações mais completas das origens do risco genético; no entanto, por enquanto, nós nos deparamos com o achado surpreendente de que o risco genético do fenótipo habitual de LES é comumente aditivo entre as variantes de risco da doença.⁵

Existe um caso isolado e raro de fenótipo que frequentemente evidenciam diferenças genéticas que levam a esclarecimentos importantes quanto à fisiopatologia. Início precoce com doença grave pode indicar que um gene de grande impacto está operando para produzir o fenótipo. O TREX1 que são mutações na exonuclease 3' TREX1 levam à autoimunidade. Este é um exemplo informativo de como mutações em um único gene podem levar a uma doença lúpus-símile.⁵

Componentes iniciais do complemento

O sistema complemento é constituído de pequenas proteínas solúveis encontradas no plasma, que agem em conjunto como uma defesa rápida contra patógenos no espaço extracelular e modulam a resposta inflamatória.¹

Deficiências genéticas de componentes iniciais do complemento acarretam uma elevada probabilidade de desenvolvimento de LES. Essas observações ressaltam a importância da via do complemento nos mecanismos patogênicos do LES e a aparente contradição de que, por um lado, o complemento é consumido na maioria dos pacientes com lúpus e é usado como medida de atividade de doença e, por outro lado, sua ausência aumenta o risco da doença.¹

Cromossomos sexuais

As mulheres são afetadas pelo LES em uma frequência aproximadamente 10 vezes maior que os homens. Apesar dos muitos estudos de famílias e dos projetos GWAS que foram realizados, não se conhece a base dessa diferença sexual na prevalência do lúpus. As associações genéticas encontradas em GWAS em relação ao cromossomo X seriam possivelmente candidatas a explicar as diferenças sexuais na prevalência entre o LES masculino e o feminino, mas essa expectativa ainda não se confirmou.¹

2.4. Imunopatologia do lúpus eritematoso sistêmico

Introdução

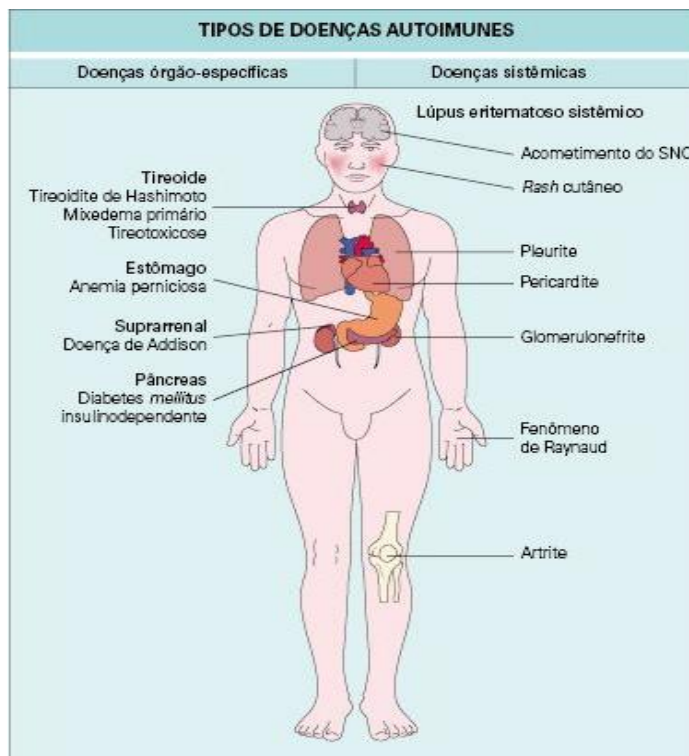
O lúpus eritematoso sistêmico (LES), o protótipo das doenças por imunocomplexos, caracteriza-se por uma produção excessiva de autoanticorpos, formação de imunocomplexos e lesões teciduais imunologicamente mediadas. A patologia tecidual em todos os órgãos reflete diversos mecanismos imunológicos aberrantes, mas os danos teciduais em pacientes de lúpus também podem refletir processos não imunológicos. Alguns aspectos da doença, como a aterosclerose precoce, podem ser tanto desencadeados quanto acelerados por mecanismos de efeito imunológico.⁷

A complexidade da imunorregulação anormal observada em pacientes com LES tem dificultado a identificação clara dos elementos importantes subjacentes à imunopatogênese do LES. Entretanto, alguns elementos imunológicos interrelacionados podem ter um papel central, começando pela ativação da imunidade inata e pela produção aumentada de interferons do tipo I.⁷

Diferentemente de algumas doenças autoimunes, o LES afeta muitos órgãos diferentes de forma sistêmica e não é específico de um órgão. A formação de autoanticorpos, o depósito de imunoglobulinas e a infiltração primária ou secundária dos tecidos com células mononucleares são as características básicas da doença (Figura 1).⁶

Esses processos são evidenciados por uma grande variedade de manifestações patológicas, incluindo necrose fibrinoide, corpos de hematoxilina, lesões vasculares, desorganização da junção dermoepidérmica da pele e glomerulonefrite.¹

Figura 1: Há dois tipos de doenças autoimunes: órgão-específica e sistêmica. Embora as doenças autoimunes sistêmicas produzam sintomas em diversos órgãos, cada doença pode ser caracterizada por padrões típicos de envolvimento de órgãos. SNC, sistema nervoso central.



Fonte: HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Phyladelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

Patologia

Lesões Características

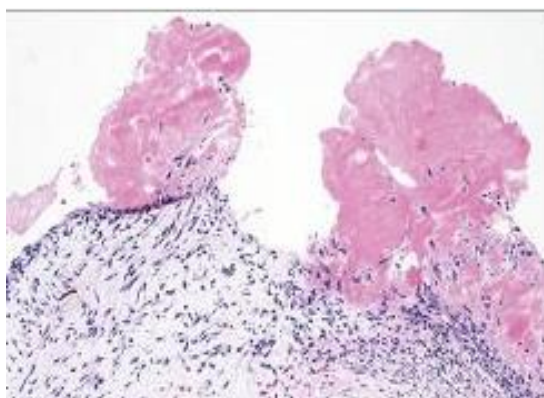
Corpos de hematoxilina

Alguns achados patológicos são característicos do LES. Os corpos de hematoxilina são estruturas basofílicas geralmente ovais ou em forma de fuso cujo tamanho pode se aproximar daquele de uma célula intacta. São identificados apenas numa pequena proporção das biópsias, mas são muito sugestivos de LES.¹

Endocardite de Libman-Sacks

A maioria dos pacientes que tiveram LES apresenta à autópsia endocardite verrucosa não bacteriana, também designada como endocardite de Libman-Sacks. Macroscopicamente, essas pequenas vegetações friáveis estão com frequência presentes em grande número, especialmente nas bordas de fluxo anterógrado da valva. Microscopicamente, as verrugas consistem de depósitos proteináceos e de células mononucleares no contexto de trombos plaquetários e detritos celulares necrosados, além da presença de corpos de hematoxilinas (Figura 2).¹

Figura 2: Endocardite de Libman-Sacks. Duas vegetações na superfície dessa valva contêm fibrina e detritos celulares necrosados. As células inflamatórias se localizam predominantemente na superfície endocárdica (hematoxilina-eosina).



Fonte: HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Philadelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

Imunopatologia cutânea

A patologia das lesões de pele ilustra os mecanismos fisiopatológicos básicos no LES: formação de imunocomplexos com consequente dano tecidual, inflamação vascular e perivascular aguda, e infiltração mais crônica de células mononucleares. Cada uma dessas características pode ser encontrada na histopatologia do lúpus cutâneo, porém a mais consistente delas é o depósito de imunoglobulinas na junção dermoepidérmica.¹

Em quase todos os casos, depósitos de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) e de componentes do complemento da via clássica e da via alternativa são observados ao longo da junção dermoepidérmica, no local das lesões cutâneas. Na maioria dos pacientes com doença sistêmica, a imunofluorescência revela depósitos semelhantes na junção dermoepidérmica na pele normal não exposta ao sol e em locais de lesões cutâneas.¹

Imunopatologia vascular

Podem ocorrer no LES vários tipos de lesões vasculares. A lesão mais comum consiste no depósito de imunocomplexos nas paredes de pequenas artérias e de arteríolas. Em outros, os depósitos imunes vasculares acompanham infiltrados perivasculares de leucócitos mononucleares. Vasculite necrosante de grandes e pequenos vasos com necrose fibrinoide e infiltração de neutrófilos, semelhante àquela vista na poliarterite nodosa, na poliangeíte microscópica ou na vasculite granulomatosa associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), é relativamente rara.⁸

As lesões vasculares da microangiopatia trombótica podem ocorrer em pacientes com lúpus que tenham anticorpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, ou ambos, e mais

raramente naqueles nos quais a síndrome hemolítico-urêmica se desenvolve em associação a autoanticorpos dirigidos contra a protease de clivagem do fator de Von Willebrand.⁸

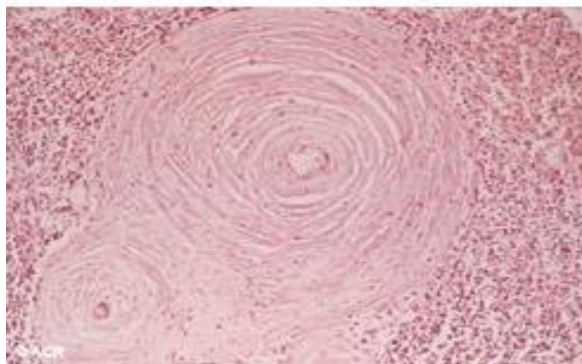
Imunopatologia dos órgãos linfóides

A linfadenopatia, quer regional, quer generalizada, constitui uma manifestação comum do LES, afetando até 60% dos pacientes. Histologicamente, nota-se hiperplasia folicular, formando por vezes folículos gigantes ou coalescentes, juntamente com centros germinativos aumentados e um número superior de plasmócitos e imunoblastos nas zonas interfoliculares.¹

A esplenomegalia ocorre em 10% a 45% dos pacientes, dependendo do modo de detecção. Há pouca correlação entre a ocorrência da esplenomegalia e uma citopenia coexistente.¹

À autópsia, lesões em casca de cebola foram descritas na maioria dos baços, mas não são patognomônicas do LES. Sua morfogênese não foi estabelecida, porém foi proposto um papel para uma arterite curada (Figura 3).¹

Figura 3 : Lesão em “casca de cebola.” A fibrose periarterial concêntrica no corpúsculo de Malpighi do baço leva a essa estrutura característica (hematoxilina-eosina).



Fonte: HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Philadelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

Imunopatologia renal

As manifestações renais do LES, designadas coletivamente como nefrite lúpica, são extremamente heterogêneas.¹

Todos os quatro compartimentos renais — os glomérulos, os túbulos, o interstício e os vasos sanguíneos — podem ser afetados. A incidência de acometimento renal clínico subestima a prevalência do envolvimento patológico renal, especialmente se a microscopia óptica for suplementada pelas técnicas mais sensíveis de imunofluorescência e microscopia eletrônica. As características morfológicas da nefrite lúpica são também extremamente

mutáveis, com a capacidade de se transformar, seja espontaneamente, seja em resposta ao tratamento.¹

A nefrite lúpica é uma das poucas doenças renais em que os depósitos imunes podem ser observados em qualquer um dos compartimentos renais ou em todos eles, incluindo os glomérulos, os túbulos, o interstício e os vasos sanguíneos. A IgG é encontrada quase universalmente.¹

Imunopatologia do sistema nervoso central

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é comum no LES e pode assumir manifestações clínicas e morfológicas diversas. O envolvimento neurológico diretamente atribuível aos distúrbios imunopatológicos do LES deve ser distinguido dos efeitos de drogas (p. ex., corticosteroides), da hipertensão e das infecções que complicam a terapia imunossupressora.¹

Embora o termo “cerebritelúpica” seja usado na terminologia médica comum para descrever as manifestações patológicas do LES no cérebro, a maior parte do envolvimento cerebral é atribuível de fato a lesões vasculares.¹

A maioria dos pacientes com vasculopatia trombótica tem anticorpos anticardiolipina ou antifosfolípidos associados e não apresenta o depósito de imunocomplexos nas paredes vasculares. Há também raros relatos de tromboembolia arterial que foram ligados à endocardite de Libman-Sacks.²

Imunopatologia cardíaca

Podem ocorrer alterações patológicas no endocárdio, no miocárdio e em membranas pleuropericárdicas.³⁶⁻³⁹ A ocorrência da endocardite verrucosa não bacteriana, característica do LES, também sugere um papel para os autoanticorpos e talvez para imunocomplexos.²

Estudos clínicos apoiam o conceito de que a inflamação crônica acarreta o aparecimento da aterosclerose em pacientes com e sem LES. A contribuição exata das subpopulações de leucócitos infiltrantes, dos autoanticorpos, das lipoproteínas oxidadas e das citocinas na patologia da aterosclerose no lúpus constitui uma área de investigação intensa.²

Imunopatologia pulmonar

A pneumonite aguda por lúpus ocorre em , 10% dos pacientes com lúpus. Ela se caracteriza por uma lesão aguda da parede alveolar, incluindo edema e hemorragia alveolar, formação de membrana hialina, pneumonite intersticial e alveolite.⁴⁵ Vasculite e corpos de hematoxilina são identificados em raras ocasiões. A demonstração de imunoglobulinas e de complemento e a identificação ultraestrutural de depósitos eletrodensos nas paredes alveolares e nas arteríolas corroboram o papel do depósito pulmonar de imunocomplexos.²

Além disso, foram demonstrados nas paredes de vasos sanguíneos pulmonares depósitos de IgG com atividade anti-DNA e também de IgM e C3.²

Propriedades dos Imunocomplexos

Embora nem todas as manifestações do LES possam ser atribuídas aos imunocomplexos, esses complexos parecem desempenhar um papel central na patogênese e na imunopatologia do LES. Assim, questões criticamente importantes na patogênese focalizam a natureza dos imunocomplexos e seu manejo, a natureza dos autoanticorpos que constituem os complexos e a base para a produção aumentada desses autoanticorpos.²

Das cinco classes de imunoglobulinas humanas (IgG, IgM, IgA, IgE e IgD), a IgG é o componente mais comum dos imunocomplexos encontrados no LES. A IgM se associa mais tipicamente a anticorpos de afinidade mais baixa e a IgA reflete com frequência a estimulação da imunidade de mucosas. Cada uma das quatro subclasses da IgG tem propriedades físico-químicas e imunológicas distintas , que refletem diferenças tanto na sequência de aminoácidos primária quanto na glicosilação das cadeias pesadas específicas das subclasses. Os genes que codificam as cadeias pesadas das imunoglobulinas estão localizados no braço longo do cromossomo 14.²

2.5. Patogênese do Lúpus

Introdução

Uma resposta inflamatória sistêmica crônica, manifestada pela presença de uma vasta gama de auto-anticorpos e alterações grosseiras na função das células T, se desenvolvem em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).⁷

Sua patogênese leva em conta inúmeros elementos que atuam em conjunto em qualquer paciente para moldar um sistema imunológico propenso a ser desencadeado por fatores comumente inócuos que erroneamente direciona uma resposta prejudicial contra auto-componentes onipresente sem órgãos.⁷

Fatores de susceptibilidade e de gatilho

Fortes evidências indicam que o LES tem um componente genético importante. Caracterizada por agregação familiar, alta concordância entre gêmeos e diferentes prevalências e severidades entre grupos étnicos.⁷

Vários genes que codificam proteínas envolvidas na resposta imune foram associados ao LES. A maioria dos polimorfismos associados ao risco é encontrada em regiões de DNA não codificantes e seus efeitos funcionais continuam sendo definidos. Contudo, em vez de representar mutações causadoras de defeitos, em suas mutações prevê-se que a presença apenas module a função do gene e talvez facilite respostas imunes a estímulos inflamatórios (por exemplo, diminuindo o limiar de ativação das células ou aumentando suas propriedades inflamatórias). Como resultado, a maioria dos polimorfismos associados ao lúpus transmitem um pequeno risco para o desenvolvimento de lúpus e a doença provavelmente desenvolve-se apenas em indivíduos que abrigam uma combinação de numerosos alelos de suscetibilidade. Este conceito pode explicar as diferenças observadas no comportamento clínico e gravidade da doença em pacientes com lúpus.⁷

O sexo feminino e os hormônios são o segundo fator principal que predispõe ao desenvolvimento do LES. Estrogênios aumentam a produção de Fator de ativação de células B e sinergia os efeitos dos interferons do tipo I (IFNs) nas células B. O estradiol e a prolactina afetam o processo de seleção negativa de células B e os ratos tratados com esses hormônios têm repertórios de células B alterados e uma tendência aumentada para o desenvolvimento de doenças autoimunes.⁷

Provavelmente, a tolerância é interrompida durante a ativação imune em resposta a fatores ambientais, danos produzidos por estímulos infecciosos ou não infecciosos (por exemplo, ultravioleta luz) aumenta a exposição do sistema imunológico a auto-antígenos.⁷

No entanto, uma violação da tolerância deve anular mecanismos reguladores fortes e isso, provavelmente, ocorre gradualmente; é induzido por múltiplos eventos, como sugerido pelo fato de os autoanticorpos se acumularem lentamente em pacientes com anos de LES antes das manifestações clínicas. É importante considerar que o sistema imunológico muda constantemente ao longo dos anos devido à adaptação aos desafios que encontra.⁷

Portanto, as células T, B e o repertório de memória varia de acordo com os estímulos que ativaram efetivamente o sistema imunológico. O sistema imunológico de um paciente com lúpus provavelmente abriga um número relativamente grande de células T e B autorreativas que conduzir uma resposta imune auto-direcionada crônica. Os produtos dessa resposta crônica (por exemplo, células T ativadas, autoanticorpos) pode causar órgão alvo dano que resulta em doença clínica. Assim, no contexto de fatores genéticos e susceptibilidade hormonal, encontros com fatores ambientais (ou seja, agentes causam danos às células e ativam o sistema imunológico) moldam gradualmente resposta crônica auto-direcionada capaz de instigar a inflamação de órgãos.⁷

Células e apuramento de antígenos de debris celulares

Quando os monócitos migram para os tecidos, eles se diferenciam em duas das mais importantes células apresentadoras de antígenos (APCs), ou seja, células dendríticas mielóides (DCs) e macrófagos. Embora o processo de diferenciação varie entre tecidos, estes produzem células capazes de adquirir partículas e detritos, capaz de detectar a presença de sinais de perigo derivados de células danificadas ou infectadas.⁷

As APCs apresentam antígenos normais de células T derivados de tecido de maneira não inflamatória, o que contribui para a manutenção da tolerância. Em contraste, quando os APCs detectam sinais de perigo, passam por uma transformação fenotípica que permite tornem-se poderosos ativadores de células T.⁷

A ativação aumentada de células T por DCs foi proposta como um patogênico mecanismo no lúpus.

Evidências sugerem que, devido a defeitos intrínsecos, um ambiente pró-inflamatório ou ambos, DCs de pacientes com LES aumentaram a estimulação de células T e alterou capacidade e funções de promoção da tolerância.

Em condições normais, a carga de auto-antígenos gerados pela morte celular é eliminado pelas APCs sem provocar inflamação ou resposta imune.⁷

Alterações nesse processo podem ser importantes na patogênese do LES porque vários autoantígenos comumente segmentados (por exemplo, Ro) estão expostos ao sistema imunológico durante a apoptose do sangue periférico. Cargas crescentes de material apoptótico podem superar a capacidade de eliminação do sistema e induzir anticorpos antinucleares emanais de outra forma saudáveis. Deficiência das proteínas envolvidas na depuração celular (por exemplo, C1q) confere um alto risco para o desenvolvimento de lúpus.

Assim, as células apoptóticas são provavelmente uma fonte importante de antígenos na pacientes com LES. Os autoanticorpos opsonizam células apoptóticas nas quais antígenos normalmente ocultos no interior do núcleo celular surgem na superfície em bolhas apoptóticas. A captação de partículas opsonizadas induz a ativação da APC e leva à estimulação das células T, o que interfere no processo de indução de tolerância.

Dessa maneira, os autoanticorpos contribuem para a amplificação da patologia autoimune e para a violação da tolerância em relação aos auto-antígenos intracelulares onipresentes.⁷

Em resumo, as evidências sugerem que as APCs estão envolvidas na patogênese do LES em virtude de sua capacidade de captação e apresentação de antígenos derivados de células apoptóticas e danificadas para células T. A apresentação anormal de auto-antígenos por DCs intrinsecamente ou mal diferenciadas provavelmente desempenha um papel na iniciação e amplificação da resposta autoimune em pacientes com LES.

A hiperatividade das células B juntamente com a produção promissora de autoanticorpos é uma das alterações imunológicas mais comuns observadas em pacientes com LES.⁷

Consequentemente, a taxa de proliferação e a produção de anticorpos são aumentadas nas células B de pacientes com lúpus.

Os autoanticorpos presentes nos soros de pacientes com LES foram demonstrados ser patogênico através de diferentes mecanismos.⁷

Quando complexos imunes são depositados nos glomérulos renais e no sangue vasos, induzem a inflamação ativando o complemento e envolvendo os neutrófilos e outras células inflamatórias. Fator que contribui para o dano tecidual mediado pelo complexo imune em pacientes com lúpus. Os autoanticorpos também podem induzir dano tecidual por diferentes mecanismos de deposição do complexo imune.⁷

Alternativamente, os autoanticorpos podem se ligar a receptores de superfície e alterar a função celular. Por exemplo, alguns anticorpos anti-DNA reagem de maneira cruzada com os receptores N-metil-D-aspartato neuronal e causam apoptose neuronal, enquanto os anticorpos anti-linfócitos T podem alterar significativamente a função das células T e a produção de citocinas por ativação de vias intracelulares que modificam a ativação da transcrição. Em pacientes grávidas, autoanticorpos específicos (por exemplo, anti-Ro) podem atravessar a placenta e causar danos celulares no feto.

Finalmente, a penetração de autoanticorpos nas células vivas tem sido proposta para explicar certas alterações celulares provocadas por sua presença.⁷

Cada célula B monta o anticorpo que será usado como receptor de célula B e secreta-a como imunoglobulina, reorganizando seu DNA da linha germinativa de modo aleatório. Este processo permite a criação de uma vasta gama de diferentes especificidades, mas implica a expressão de anticorpos auto-reativos. A maioria das células B auto-reativas é eliminada em dois pontos de verificação antes de atingir o estágio de células imunocompetentes, a primeira no estágio imaturo de células B, anterior à saída da medula óssea, e segundo em órgãos linfóides secundários, antes de amadurecerem células B imunocompetentes. Esse processo, que permite a eliminação ou neutralização funcional das células B autorreativas, é deficiente em pacientes com LES.⁷

Assim, células B autorreativas mais propensas a serem estimuladas por auto-antígenos estão presentes em pacientes com LES. A causa desse defeito é principalmente desconhecido, mas provavelmente relacionado a fatores genéticos e hormonais.⁷

Em resumo, as células B são atores centrais na resposta auto-imune em lúpus. Eles produzem altos níveis de anticorpos auto-reativos que mediam lesão tecidual. Além disso, as células B são capazes de atuar como APCs internalizando antígenos solúveis, apresentando-os às células T, criando assim um loop que amplifica e perpetua a resposta auto-imune crônica.⁷

Células T e regulação da resposta imune

As células T são elementos centrais da resposta imune. Eles definem suas características e controlam sua magnitude e comprimento, estimulando ou suprimindo a função de outras células através do contato e secreção celular direta de citocinas e quimiocinas. Eles também atuam como células efectoras que induzem apoptose em células alteradas por infecção. O comportamento e a função das células T são alterados em pacientes com LES. Eles participam da resposta auto-imune crônica de pacientes com lúpus, fornecendo ajuda às células B autorreativas não suprimem a resposta imune patológica. Eles se infiltram em órgãos alvo, onde promovem a resposta inflamatória local através da produção de citocinas.⁷

Defeitos moleculares profundos alteram o processo de ativação de células T de pacientes com lúpus. Quando estimulados pelo receptor de células T (TCR), eles exibem um aumento anormalmente rápido e alto nos níveis intracelulares de cálcio acompanhada de fosforilação aumentada de proteínas sinalizadoras. Isso é causada por alterações na composição das proteínas associadas ao TCR.⁷

Entretanto, em células T de pacientes com LES, essa molécula é expressa em níveis baixos e em compartimentos celulares anormais. Seu lugar é tomado por uma molécula análoga que normalmente não é expressa em células T. Essa substituição afeta a maneira como as células T respondem aos antígenos.⁷

As moléculas envolvidas na sinalização de células T não são distribuídas aleatoriamente por toda a membrana celular. Eles estão localizados em zonas ricas em colesterol que migram em direção ao polo da célula onde estão sendo apresentados antígenos.

Essas zonas, conhecidas como balsas lipídicas, permitem um rápido agrupamento das moléculas necessário para traduzir os sinais iniciados no TCR. Essa reorganização espacial das moléculas de sinalização para uma parte localizada da membrana celular facilita a ativação das células T. Do ponto de vista das balsas lipídicas, as células T de pacientes com lúpus não são normais. Elas são pré-agrupadas como se as células fossem ativadas. Essa morfologia pode de fato refletir um estado de ativação - por auto-antígenos- e resulta na cinética de ativação maior e mais rápida que leva à resposta anormal na ligação do TCR observada nas células T de pacientes com lúpus.⁷

A ativação de células T é um processo complexo no qual vários sinais, incluindo aqueles iniciados pelo TCR, são integrados. Importante, a sinalização não é aumentada uniformemente nas células de pacientes com lúpus. Assim, quando uma célula T do lúpus é estimulada por um antígeno, defeitos moleculares distorcem o sinal e alteram a magnitude e a qualidade da resposta. Uma vez que a expressão de certas proteínas é excessiva e a produção de outras é deficiente, as células T de pacientes com lúpus parecem ser hiperativo em certas funções e deixar de responder em outras.⁷

As células T de pacientes com lúpus têm um padrão distorcido de expressão gênica, o que altera sua função. Uma das mais óbvias é a produção distorcida de várias citocinas. Como as citocinas representam um dos mais importantes sinais que as células T usam, a produção aberrante de citocinas implica regulação imunológica defeituosa. O defeito de secreção de IL-2 tem associado a várias anormalidades das células T que não apenas determinam patologia autoimune, mas também prejudicam o desenvolvimento de respostas imunes contra patógenos. Diminuição da produção de IL-2 e IFN- γ foi associada a defeitos nas respostas citotóxicas contra vírus e outros patógenos.⁷

Isso, juntamente com o uso de drogas imunossupressoras, colocou a mortalidade relacionada à infecção no topo da lista de causas de mortalidade em pacientes com lúpus. Por outro lado, a diminuição da IL-2 foi postulado estar envolvido em anormalidades regulatórias das células T. A frequência de células T capazes de produzir IL-17 aumentou em pacientes com lúpus. Além disso, as células T produtoras de IL-17 têm observado nos rins de pacientes com nefrite lúpica, sugerindo um papel dessa citocina na amplificação da inflamação renal.⁷

As células T reguladoras limitam o comprimento e a magnitude das respostas imunes. Pacientes com lúpus têm baixo número de células T reguladoras que exibem diminuição da capacidade supressora. Vários fatores podem ser responsáveis por isso. IL-2 é necessário para o desenvolvimento e manutenção de células T reguladoras. Esta deficiência, juntamente com a presença de citocinas inflamatórias, pode dificultar a regulação; por outro lado, as células T ativadas provavelmente são resistentes à supressão. Portanto, defeitos intrínsecos ou de citocina alteradas, característica de pacientes com o lúpus pode explicar os defeitos regulatórios das células T.⁷

Pacientes com lúpus têm quantidades aumentadas células T que não possuem CD4 e CD8) no sangue periférico. O motivo dessa expansão não é completamente compreendido, provavelmente é impulsionado por estimulação excessiva de células T. As células T DN (que não possuem CD4 e CD8) podem estimular a produção de anticorpos das células B secretando citocinas (por exemplo, IL-4, IL-10).

Importante, As células T DN produzem uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-17 e são componentes principais de infiltrados celulares nos rins de pacientes com nefrite lúpica.⁷

A localização de células imunes em todo o corpo e sua entrada nos tecidos são fortemente regulados pela expressão de receptores na superfície das células e endotélio.

As células T de pacientes com LES exibem um aumento da capacidade de ligação aos receptores expressos pelas células endoteliais e migrar em resposta a quimiocinas.

Essa capacidade facilita a migração para os órgãos-alvo, onde eles podem induzir danos nos tecidos e amplificar a resposta inflamatória secretando citocinas e quimiocinas.⁷

Fatores locais que contribuem para patogênese do lúpus

A presença da resposta autoimune crônica observada em pacientes com O LES é um passo necessário para o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo. Contudo, outros fatores determinam a patogenicidade que os produtos dessa resposta exercem sobre os órgãos-alvo.⁷

Embora os depósitos sejam crônicos, a inflamação pode ser episódica. Esta indica que a mera presença de doença autoimune crônica não é suficiente para causar lúpus clinicamente relevante.⁷

Algumas das moléculas associadas ao lúpus podem contribuir para a doença, aumentando a suscetibilidade de órgãos a danos imunomediados.⁷

A resposta do próprio órgão alvo é um determinante importante da magnitude da lesão instigada pela resposta autoimune.⁷

2.6. Autoanticorpos no lúpus eritematoso sistêmico

Introdução

Alguns autoanticorpos têm uma elevada especificidade diagnóstica para o lúpus eritematoso sistêmico, especialmente antiSm, anti-dsDNA, anti-P ribossomal e autoanticorpos contra antígeno nuclear de proliferação celular.¹

Os níveis de alguns autoanticorpos acompanham a atividade da doença. Alguns autoanticorpos se associam a subgrupos clínicos da doença. Alguns autoanticorpos podem causar direta ou indiretamente lesão celular ou tecidual.¹

A produção de autoanticorpos pode ser induzida ou mantida por antígenos imunoestimulatórios liberados por células mortas. Os autoanticorpos são recursos úteis para a exploração da função de antígenos celulares por parte de biólogos celulares.¹

Anticorpos Antinucleares

A maior parte dos autoanticorpos produzidos por pacientes com LES reconhecem antígenos nucleares, mas podem ser reconhecidos antígenos localizados no citoplasma ou na superfície celular ou secretados pela célula. Com o uso de células humanas Hep-2 obtidas em cultura, > 95% dos pacientes de lúpus apresentam FAN positivo.⁹

Um teste positivo para FAN pode ser visto também em outras doenças autoimunes sistêmicas, na doença autoimune da tireoide, no lúpus induzido por drogas, em infecções e em doenças neoplásicas.⁹

Anticorpos anti-Sm são detectáveis em 10% a 25% de soros de lúpus não selecionados, mas a prevalência é mais alta em pacientes com LES negros que nos brancos. Os anticorpos anti-Sm são encontrados unicamente no LES, enquanto anticorpos anti-RNP são vistos no LES e também em outros transtornos autoimunes sistêmicos.⁹

Os níveis de anti-RNP são em geral mais altos que aqueles de anti-Sm. Os autoanticorpos são produzidos habitualmente contra mais de um dos componentes proteicos das U1 snRNP, e em torno de 40% dos soros apresentam autoanticorpos contra o pequeno RNA U1.⁹

Os autoanticorpos anti-Ro/La se associam a sintomas sicca na síndrome de Sjögren, LES, PM/DM e ES. A prevalência de anti-Ro60 na síndrome de Sjögren primária é de 60% a 80%, enquanto no LES é de 10% a 50%.⁹

Os autoanticorpos anti-Ro60, anti-Ro52 e anti-La se associam a anormalidades neonatais da condução cardíaca, incluindo bloqueio cardíaco completo congênito.⁸ Esses autoanticorpos acarretam um risco para o feto durante a gravidez; embora o risco de anormalidades da condução seja baixo, deve-se fazer uma avaliação em todas as mulheres grávidas com doenças autoimunes sistêmicas, assim como em mulheres assintomáticas que tiveram uma gravidez anterior complicada por um bloqueio cardíaco fetal. Anticorpos IgG anti-Ro/La atravessam a placenta e lesam o sistema de condução por ligação a autoantígenos de células apoptóticas, o que é seguido por uma resposta inflamatória mediada por receptores Fc consistindo em produção de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e fibrose. Os autoanticorpos anti-Ro60 e anti-La também se associam ao lúpus cutâneo subagudo, uma erupção cutânea fotossensível.⁹

Autoanticorpos contra cromatina, nucleossomos e DNA de hélice única (ssDNA) são também encontrados na ES, no lúpus induzido por drogas e no LES. No lúpus induzido por procainamida, os anticorpos anti-H2A/H2B/DNA podem ser encontrados um ano ou mais antes do aparecimento dos sintomas e estão presentes por ocasião do diagnóstico em 84% dos pacientes. Eles desaparecem após a cessação do uso da droga e, em contraste com os anticorpos anti-dsDNA, não se associam à nefrite.⁹

Os anticorpos anti-dsDNA são 95% específicos do LES caso sejam usados ensaios apropriados.¹ Em algum momento da evolução da doença, aproximadamente 70% dos pacientes com LES apresentam anticorpos anti-dsDNA, e, em um momento específico qualquer, cerca de metade deles se mostra positiva. Os depósitos imunes glomerulares em alguns pacientes com nefrite lúpica são ricos em anti-dsDNA, sugerindo, assim, que os imunocomplexos anti-DNA são patogênicos.¹ No entanto, nem todos os pacientes com anticorpos anti-DNA vêm a apresentar nefrite.

As medidas de anti-DNA podem ser úteis para o monitoramento da atividade da doença. Os níveis de anti-DNA e de complemento (C3, C4) por vezes variam reciprocamente ao longo do tempo, porém há alguma controvérsia quanto à utilidade clínica dessa observação.⁹

Os autoanticorpos anti-P0/P1/P2 têm elevada especificidade para LES e foram associados a manifestações neuropsiquiátricas.¹⁵ A prevalência de anti-P em nosso grupo populacional é inferior a 5% . Embora a associação de anticorpos anti-P ao lúpus neuropsiquiátrico seja até certo ponto controversa, um estudo multicêntrico confirmou

efetivamente uma associação entre anti-P e o lúpus neuropsiquiátrico, mas sua sensibilidade foi baixa. Dessa forma, os anticorpos anti-P são bons marcadores de LES, mas pouco predizem o envolvimento neuropsiquiátrico.⁹

As evidências iniciais quanto aos autoanticorpos “antifosfolípides” vieram da elevada frequência de resultados falsos positivos em testes de sífilis em pacientes com LES. O teste do Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) ou o teste da reagina plasmática rápida se mostra positivo, mas testes confirmatórios com o teste do antígeno do treponema são negativos. A base dessas reações falso-positivas é a presença de um fosfolípide (cardiolipina) na mistura de antígenos. Os anticorpos “anticardiolipina” na verdade não se ligam ao fosfolípide aniônico, mas, em vez disso, reconhecem proteínas séricas que se ligam a cardiolipina, mais comumente a b2-glicoproteína 1.9

Os autoanticorpos antifosfolípides são encontrados em 20% a 40% dos pacientes com LES, menos da metade dos quais apresenta a “síndrome antifosfolípide”, definida como trombose vascular (venosa ou arterial) ou morbidade gestacional em associação a anticorpos anticardiolipina ou anticoagulante lúpico.⁹

Pacientes com LES podem produzir autoanticorpos contra antígenos da membrana de eritrócitos, plaquetas, neurônios, células endoteliais, linfócitos e neutrófilos. Os mais comuns são autoanticorpos antieritrocitários, que são demonstráveis pelo teste da antiglobulina direto (Coombs), em que anticorpos ligados aos eritrócitos do paciente são detectados pela adição de anticorpos anti-imunoglobulina humana a eritrócitos lavados e observados quanto à aglutinação das hemácias.²

Autoanticorpos como a manifestação inicial da autoimunidade

Os autoanticorpos podem ter uma participação direta na patogênese de doenças, como na transferência transplacentária de autoanticorpos anti-Ro/La no lúpus neonatal e no bloqueio cardíaco fetal, na anemia hemolítica e trombocitopenia autoimune e na síndrome antifosfolípide. É desconcertante, porém, por que somente os pacientes com LES produzem determinados autoanticorpos que reconhecem antígenos intracelulares normalmente sequestrados em relação ao sistema imune. Esses autoanticorpos específicos da doença podem ser a manifestação inicial da doença e podem aparecer meses ou anos antes do início dos sintomas. Os anticorpos anti-Ro/La, anti-Sm/RNP, anti-DNA e antifosfolípides podem

aparecer muito antes do início do LES. O desenvolvimento de autoanticorpos específicos antes do início da doença²

não se restringe ao LES, na medida em que o mesmo fenômeno é observado na cirrose biliar primária (antimitocondria), na esclerose sistêmica limitada (anticentrômero) e na difusa (anti-Scl70), na PM (anti-tRNA sintetase) e na AR (fator reumatoide e anti-peptídeo citrulinado) (Quadro 1).¹

Quadro 1 - Autoanticorpos do LES

Anticorpo	Alvo molecular	Associação clínica
Anti-DNA	DNA de dupla-hélice	Nefrite
Anti-Sm	B, B', D proteínas SnRNP	Não consensual
Anti-RNP	A, C, proteínas RNP 70K	Superposição (ex. escleroderma, miosite)
Anti-Ro (SSA) Anti-La (SSB)	Proteínas 52kD Ro, 60kD Ro Proteína 48kD	II bloqueio cardíaco II congênito, II fotossensibilidade
P anti-ribossomal	Proteína P ribossomal	LES neuropsiquiátrico
Antifosfolípides	Fosfolípides, b2-GPI	Tromboses, trombocitopenia
Antieritrócitos	Determinantes Rh	Anemia hemolítica Coombs+
Antiplaquetas	Glicoproteínas de superfície	Trombocitopenia

Fonte : HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Philadelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

2.7. Clínica do Lúpus

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória multissistêmica de etiologia desconhecida, com manifestações clínicas e laboratoriais flutuantes e evolução e prognóstico variáveis.¹¹

A inflamação de diversos órgãos e tecidos se deve a alterações imunológicas que afetam tanto a resposta imune inata como a resposta imune adaptativa.¹

As anormalidades sorológicas, tais como a presença de autoanticorpos, ocorrem numa evolução previsível em pacientes com LES, antes do aparecimento das características clínicas.¹

As manifestações clínicas podem ser constitucionais ou específicas, dependendo dos órgãos e sistemas envolvidos, incluindo a pele e as mucosas, articulações, rins, sistema nervoso central, serosas, pulmões, coração e, ocasionalmente, o trato gastrointestinal. ¹

Algumas lesões características incluem os corpos de hematoxilina, a endocardite de Libman-Sacks, as vasculites, a microangiopatia trombótica e a glomerulonefrite.

Os pacientes com LES apresentam diversas complicações causadas pela doença ou por seu tratamento, além de condições concomitantes como diabetes mellitus, que podem complicar a evolução da doença¹

Manifestações Gerais

São comumente vistas no LES queixas constitucionais, tais como mal-estar, fadiga, febre, anorexia e perda de peso. Essas podem ser as características iniciais ou consequências de complicações da doença, sendo a fadiga o sintoma mais incapacitante nos pacientes com LES. A febre é uma questão desafiadora, em torno de 42% dos pacientes apresentam-se com febre quando a doença está em atividade, porém pode decorrer também de infecções, medicações ou de condições malignas. ⁹

Ainda que seja comum no LES o envolvimento de determinados órgãos ou sistemas, tais como doenças de pele ou artrite, um sistema qualquer pode ser envolvido em combinações variáveis com outros órgãos e sistemas. Portanto, o LES pode ter manifestações clínicas tão diversas quanto erupção cutânea e artrite, pleurite e proteinúria ou fenômenos de Raynaud e convulsões ou uma febre de origem desconhecida. É somente com um alto nível de suspeita, uma história e um exame físico cuidadosos e confirmação laboratorial apropriada que o diagnóstico pode ser realizado.⁹

Manifestações Cutâneas

As lesões de pele vistas em pacientes com lúpus podem ser classificadas em específicas do lúpus eritematoso (LE) ou inespecíficas. Porém, pode deixar cicatrizes em áreas visíveis, como a face, o couro cabeludo, o pescoço e as mãos e produzir um alto grau de estresse psicológico, incapacidade ocupacional e menor qualidade de vida relacionada com a saúde.⁹

Lesões Cutâneas Específicas do LE

- Erupção malar em “asa de borboleta”
- Eritema generalizado
- Lúpus cutâneo subagudo
- Anular/policíclico
- Papuloescamoso (psoriasiforme)
- Lúpus crônico
- LE discoide “clássico”
- Discoide localizado
- Discoide generalizado
- LE discoide hipertrófico (verrucoso)
- Lúpus profundo
- LE mucoso
- Lúpus tumidus
- Lúpus pérmio
- Superposição LE discoide/líquen plano

Lesões Cutâneas não específicas do LE

- Doença vascular cutânea
- Vasculite Leucocitoclásica
- Púrpura palpável
- Vasculite urticarial Semelhante à periarterite nodosa
- Vasculopatias Semelhante à doença de Degos
- Atrofia branca
- Telangiectasia periungueal
- Livedo reticular
- Tromboflebite
- Fenômeno de Raynaud
- Eritromelalgia
- Alopecia (sem formação de cicatrizes) “Cabelos de lúpus”
- Eflúvio telogênico
- Alopecia em áreas Esclerodactilia
- Nódulos reumatóides
- Calcinose cutânea
- Lesões bolhosas não específicas de lúpus
- LE bolhoso semelhante à epidermólise bolhosa
- LE bolhoso semelhante à dermatite herpetiforme
- Pênfigo eritematoso
- Penfigoide bolhoso
- Porfíria cutânea tardia
- Urticária
- Mucinoses papulonodular
- Anetoderma/cútis laxa
- Acantose nigricans (resistência à insulina tipo B)
- Eritema multiforme
- Úlceras da perna
- Líquen plano

A manifestação cutânea do LES mais facilmente reconhecida é a erupção cutânea em “asa de borboleta” (Figura 4) ou eritema malar, que em geral se manifesta, de modo agudo, como uma lesão eritematosa elevada que é pruriginosa ou dolorosa e ocorre numa distribuição malar. Essa erupção poupa as pregas nasolabiais devido a sua área fotoprotegida e flutua com a atividade da doença. Ela pode persistir por dias a semanas. Sua presença facilita o diagnóstico de LES e se acompanha habitualmente de outras manifestações inflamatórias.¹

Figura 4: Erupção eritematosa malar (rash malar). As pregas nasolabiais poupadas são vistas claramente nessa paciente.



Fonte: HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Phyladelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

O termo lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) designa uma lesão cutânea distinta, que é generalizada, não deixa cicatrizes, não é endurecida e fotossensível. Essa lesão é intermediária entre a erupção malar evanescente do lúpus ativo e as lesões discoides crônicas que deixam cicatrizes. Comumente, as lesões do LECS ocorrem em áreas expostas ao sol e podem ser generalizadas. Elas se originam como pápulas eritematosas ou como pequenas placas com uma leve descamação e podem evoluir, posteriormente, para a variante papuloescamosa e imitar a psoríase ou o líquen plano ou podem se fundir formando lesões policíclicas ou anulares (Figura 5). O LECS pode se acompanhar de anormalidades sorológicas, a mais comum das quais é o anticorpo anti-Ro (SSA), que foi demonstrado em até 90% dos pacientes.¹

Figura 5 : Erupção cutânea do lúpus eritematoso cutâneo subagudo.



Fonte: HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Phyladelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

As lesões discoides são lesões cutâneas crônicas que podem ocorrer na ausência de quaisquer manifestações sistêmicas — como lúpus discoide — ou podem ser uma das manifestações do LES. Com a evolução da lesão, há obstrução dos folículos capilares, juntamente com a formação de cicatrizes com atrofia central (Figura 6). O lúpus discoide pode ser localizado ou generalizado, tendo esse último maior tendência a se associar a características sistêmicas e a anormalidades sorológicas.¹

Figura 6: Lúpus eritematoso discoide com envolvimento facial.



Fonte: HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Phyladelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

Nódulos subcutâneos profundos firmes podem ocorrer em consequência da paniculite lobular e são designados como lúpus profundo. As lesões mucocutâneas incluem aftas e úlceras da boca, do nariz ou da área genital. Erosões do septo nasal levam ocasionalmente à perfuração do septo nasal.¹

As lesões inespecíficas do LE são vistas com frequência em pacientes de LES e se correlacionam mais à atividade do lúpus. A alopecia é uma característica comum do LES. Ela pode se associar a exacerbações da doença, caso em que o cabelo tende a crescer novamente quando a doença estiver sob controle. Em outros casos, ela pode decorrer da excessiva formação de cicatrizes nas lesões discoides, caso em que é irreversível. A alopecia também pode ser induzida por drogas, como, por exemplo, corticosteroides ou drogas citotóxicas.¹

Outras lesões mucocutâneas inespecíficas vistas em indivíduos com LES incluem lesões vesiculobolhosas e urticariformes.¹

As lesões vasculíticas podem se manifestar por uma púrpura palpável, ulcerações digitais ou da prega ungueal, nódulos subcutâneos, livedo reticular, hemorragias em estilhaços e lesões palmares/plantares e do espaço da polpa simulando nódulos de Osler e lesões de Janeway.¹

Relatada por mais de 50% dos pacientes com LES, a fotossensibilidade foi definida como uma reação cutânea anormal à radiação ultravioleta (RUV). A doença cutânea tanto específica do LE como inespecífica pode ser induzida ou exacerbada pela RUV. Além da reação cutânea, pode haver a exacerbação da doença sistêmica.¹

Características Musculoesqueléticas

O envolvimento das articulações por artralgia, artrite ou ambas constitui uma das primeiras e mais comuns manifestações iniciais do LES. A artrite ativa — frequentemente associada a outras características de uma nova manifestação do lúpus ou de uma exacerbação, pode incluir articulações inflamadas com derrames ou sinovite (ou ambos). Muitas vezes, esses sintomas regredem ou remitem quando outras manifestações de lúpus ativo respondem ao tratamento.¹

As manifestações mais comuns no LE estão relacionadas com a tenossinovite que é vista em 10% a 13% dos pacientes de LES. Os nódulos reumatoides doloridos e hipersensíveis, histopatologicamente idênticos àqueles presentes na artrite reumatoide, foram encontrados em 5% a 7% dos pacientes de LES. Eles podem ser manifestações precoces ou tardias e são, em geral, transitórios e regredem lentamente em resposta à terapia.¹

Os pacientes com LES podem ter dores musculares ou fraqueza, ou ambas, secundariamente a uma miosite inflamatória, uma miopatia relacionada a drogas ou fibromialgia.¹

A fibromialgia foi identificada em 22% dos pacientes com LES e é um pouco mais comum do que em pacientes com outras artrites. A fibromialgia foi demonstrada como contribuindo para a redução da qualidade de vida em pacientes com LES.⁶

A dor articular aguda em pacientes com LES, especialmente a localizada em algumas áreas, principalmente nos quadris, pode indicar a ocorrência de osteonecrose. Em muitas grandes séries, a osteonecrose foi reconhecida como uma causa importante de incapacidade e ocorre em torno de 10% dos pacientes observados por um período mais longo.⁶

Manifestações Renais

O envolvimento renal é uma das manifestações mais graves do LES e se associa ao aumento da morbidade e da mortalidade.

As características mais comumente vistas em pacientes apresentando a nefrite do lúpus são proteinúria, cilindros na urina, hematúria, piúria, creatinina sérica elevada e hipertensão. A biópsia renal é essencial para se determinar o tipo de envolvimento renal, por influenciar consideravelmente o tratamento dos pacientes. Muitos pacientes com lúpus apresentam alguma anormalidade na biópsia renal, seja à microscopia ótica seja ao uso de técnicas especiais como a imunofluorescência ou a microscopia eletrônica. Fora a glomerulonefrite, o envolvimento renal no lúpus pode se dar também devido a uma nefrite intersticial, um acometimento tubular, uma microangiopatia trombótica, uma vasculite, à arteriolesclerose e à vasculopatia do lúpus.⁶

As características morfológicas abaixo vistas em espécimes de biópsia renal têm implicações tanto prognósticas quanto terapêuticas (Quadro 2).¹

Quadro 2 : Atividade e índice de cronicidade na nefrite por Lúpus

	Atividade	Cronicidade
Lesões Glomerulares	Proliferação Necrose/cariorrexe Trombos hialinos Crescentes celulares Exsudação leucocitária	Glomérulos esclerosados Crescentes fibróticos
Lesões Túbulointersticial	Infiltrado de células mononucleares Fibrose intersticial	Atrofia tubular

Fonte: HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Phyladelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

Classificação de nefrite lúpica pela International Society of Nephrology/Renal Pathologic Society (ISN/RPS)¹

- Classe I

Nefrite lúpicamesangial

Glomérulo normal à microscopia ótica, porém com depósitos imunes mesangiais à imunofluorescência

- Classe II

Nefrite por lúpus mesangialproliferativa

Hipercelularidade puramente mesangial de qualquer grau ou expansão da matriz mesangial à microscopia ótica juntamente com depósitos imunes mesangiais. Pode haver alguns depósitos subepiteliais ou subendoteliais isolados visíveis por imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, porém não à microscopia ótica

- Classe III

Nefrite lúpica focal

Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar focal, segmentar ou global, ativa ou inativa envolvendo , 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais

- Classe IV

Nefrite lúpica difusa

Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar difusa, segmentar ou global, ativa ou inativa, envolvendo 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais, com ou sem alterações mesangiais.

- Classe V

Nefrite por lúpus membranosa

Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à microscopia ótica e à imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais.

- Classe VI

Nefrite lúpica com esclerose avançada

Quando 90% dos glomérulos globalmente esclerosados sem atividade residual.

Apesar dos avanços no tratamento de pacientes com nefrite lúpica, 10% dos pacientes de LES evoluem para a insuficiência renal e para a doença renal em estágio terminal.

O tratamento agressivo desses pacientes pode aumentar o risco de infecção, sem acrescentar quaisquer benefícios, caso não estejam presentes outras manifestações sistêmicas de LES. Além disso, esses pacientes apresentam outras condições comórbidas que têm de ser tratadas de maneira agressiva, como hipertensão e dislipidemia. Alguns pacientes mantidos em diálise continuam a evidenciar atividade clínica ou sorológica. Os pacientes que estejam se submetendo à hemodiálise ou à diálise peritoneal podem ter problemas pela trombose do acesso venoso, especialmente se tiverem anticorpos antifosfolípidos.¹

Além disso, foi descrito A acidose tubular renal (ATR) distal do tipo 1 e do tipo 4 foram relatadas em pacientes com LES e cistite inflamatória asséptica foi descrita em pacientes com LES e distingui-la da glomerulonefrite e da infecção do lúpus ativo constitui um desafio diagnóstico.¹

Manifestações neuropsiquiátricas

O diagnóstico do envolvimento neuropsiquiátrico no LES permanece difícil. As síndromes incluem 19 condições diferentes, cerca de 50% das quais são diretamente atribuíveis ao LES, enquanto que outras são encontradas mais em associação a ele. As manifestações mais frequentes são cefaleia, transtornos psiquiátricos e disfunção cognitiva, porém as duas únicas manifestações incluídas nos critérios ACR para LES são síndrome orgânica cerebral e convulsões. Essas síndromes, que nem sempre se correlacionam à atividade sistêmica, podem ocorrer isoladamente ou em combinação a outras manifestações neuropsiquiátricas.¹

Cefaleias intratáveis não responsivas a opioides são a característica mais comum da doença neurológica central em pacientes com lúpus. As cefaleias podem ser enxaquecosas ou do tipo tensionais.¹

As convulsões em pacientes com LES podem ser focais ou generalizadas. Crises tônico-clônicas generalizadas ocorrem mais frequentemente do que outros tipos de epilepsia. Elas se associam à doença ativa do LES, enquanto que as crises convulsivas focais podem ocorrer a qualquer momento, independentemente da atividade da doença.

A coreia ocorre em menos de 2% dos pacientes apresentando LES neuropsiquiátrico.

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) podem ser causados por um episódio oclusivo ou por episódios embólicos. Um processo intracraniano ou extracraniano grave pode ser resultado de uma trombose, dissecação, displasia fibromuscular, vasculite ou aterosclerose. Cerca de 90% dos AVC são isquêmicos e 10% deles são hemorrágicos. O principal período de risco de um acidente vascular cerebral é nos cinco primeiros anos após o diagnóstico de LES.¹

Outras síndromes neurológicas raras, porém já relatadas em pacientes com LES, incluem a meningite asséptica, em associação à hipocomplementenemia e com títulos elevados de anticorpos de dupla hélice (anti-dsDNA), demência com leucoencefalopatia e síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético. Neuropatias cranianas e periféricas foram ambas relatadas em aproximadamente 10% dos pacientes de LES.¹

As manifestações psiquiátricas do LES constituem um desafio em termos tanto do diagnóstico quanto do tratamento. A síndrome cerebral orgânica foi definida como um estado de disfunção cerebral difusa associado a distúrbio de consciência, da cognição, do humor, afetivo e do comportamento na ausência de drogas, infecções ou causas metabólicas. Há muito, uma psicose franca foi reconhecida como uma das manifestações do LES. Ela pode ser a manifestação inicial em torno de 60% dos pacientes que apresentam uma psicose. Ela tende a ocorrer no início da evolução da doença, mas tem prognóstico favorável em um período mais longo após a imunoterapia intensiva.¹

O diagnóstico do lúpus neuropsiquiátrico é basicamente clínico. É obrigatório se afastarem as causas possíveis, tais como sepse, uremia e hipertensão grave. Evidências de doença ativa em outros órgãos são úteis, mas nem sempre estão presentes.

Os anticorpos contra a proteína ribossômica P estão presentes tanto na depressão como na psicose.¹

Envolvimento Gastrointestinais

Toda e qualquer área do trato gastrointestinal pode ser envolvida pelo LES ou por suas complicações; esse envolvimento pode incluir acometimento esofágico, vasculite mesentérica, doença inflamatória intestinal, pancreatite, acometimento hepático e peritonite.¹⁰

Os sintomas esofágicos incluem disfagia e odinofagia. A dispepsia e as disritmias esofágicas se associam frequentemente ao fenômeno de Raynaud. Dores abdominais agudas têm sido relatadas com frequência em pacientes com lúpus. Quando relacionado ao lúpus ativo, o envolvimento da vasculatura mesentérica por uma vasculite ou por trombose constitui a manifestação gastrointestinal mais grave. É típica a angina abdominal ou dor abdominal inferior; ela pode ser insidiosa e ocorrer de forma intermitente por um período de semanas ou meses. A arteriografia pode revelar a presença de uma vasculite. Pode haver um sangramento por via retal, e ulcerações tanto do intestino delgado como do colo intestinal podem ser vistas à colonoscopia.¹⁰

O envolvimento hepático é comum e se manifesta mais frequentemente por enzimas hepáticas aumentadas, incluindo a aspartato aminotransferase, a alanina aminotransferase, a desidrogenase láctica e a fosfatase alcalina. Essas anormalidades foram associadas ao LES ativo e à administração concomitante de medicações. As características da doença incluem uma hepatite crônica ativa, cirrose, hepatite granulomatosa, hepatite crônica persistente e esteatose.¹⁰

Envolvimento Reticuloendotelial

A fibrose periarterial, ou “lesões em casca de cebola”, no baço, foi considerada como patognomônica do LES.¹⁰

A linfadenopatia é uma característica inespecífica comum do LES. Os linfonodos se mostram, em geral, moles e não hipersensíveis e variam de tamanho. Em alguns pacientes, é possível notar a flutuação da linfadenopatia com as exacerbações da doença. Patologicamente, os linfonodos demonstram uma hiperplasia reativa.¹¹

Anormalidades Hematológicas

As citopenias — incluindo anemia, leucopenia ou linfopenia e trombocitopenia — constituem manifestações frequentes do LES, porém podem ou não ser de natureza imunomediada. As causas mais comuns de anemia em pacientes de LES são a anemia da doença crônica e a anemia ferropriva, seguida da anemia hemolítica autoimune num distante terceiro lugar.¹¹

O teste de Coombs se mostra positivo em apenas 10% dos pacientes de LES com uma hemólise clinicamente significativa. É preciso afastar outras causas de anemia hemolítica, tais como medicações, infecções e a anemia hemolítica microangiopática.

Anormalidades dos leucócitos são comuns no LES. A medula óssea se mostra geralmente normal quando a leucopenia é secundária a um lúpus em atividade. Raramente, contagem de leucócitos diminui a menos de 1.500/mm³ no LES ativo. Em alguns casos, em que a contagem total de leucócitos chega efetivamente a esses valores baixos, picos febris elevados associados tornam necessárias doses altas de corticosteroides para a supressão da doença ativa. A neutropenia também pode ser resultado de drogas imunossupressoras.¹¹

A linfopenia em pacientes com LES é multifatorial e se associa com frequência a anticorpos a linfócitos além de estar associada com o aparecimento de infecções.

No LES, foram identificados dois subgrupos distintos de pacientes com trombocitopenia: um subgrupo em que a trombocitopenia é uma característica de um envolvimento multissistêmico gravemente ativo e um segundo subgrupo em que ela é um achado isolado. Em alguns casos de trombocitopenia refratária em associação ao LES, com frequência sem anticorpos a plaquetas, deve-se suspeitar da síndrome de anticorpos antifosfolípidos. Além de uma redução no número de plaquetas circulantes, há também uma agregação defeituosa em resposta ao colágeno.¹¹

Envolvimento Pulmonar

As características do envolvimento pulmonar primário no LES incluem uma função pulmonar anormal, pleurite, pneumonite aguda ou crônica, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar e o envolvimento da via aérea e do diafragma.¹¹

A anormalidade mais comum da função pulmonar em pacientes de LES é um padrão restritivo com diminuição do volume corrente e da capacidade vital forçada.

Podem ocorrer derrames pleurais, que são geralmente pequenos, mas podem ocasionalmente ser maciços.

A pneumonite por lúpus pode ser vista inicialmente numa forma aguda ou crônica. Geralmente, a pneumonite aguda por lúpus ocorre durante uma exacerbação multissistêmica generalizada do lúpus e se acompanha de febre, dispneia, tosse, dor torácica pleurítica e ocasionalmente hemoptises.¹¹

A hemorragia alveolar difusa é uma condição muito grave no LES, com taxas de mortalidade variando de 50% a 90%. O achado característico consiste num quadro de início abrupto de dispneia, tosse, febre e infiltrados, com uma redução drástica na hemoglobina.

O acometimento das vias aéreas foi relatado em pacientes com LES. Bronquiectasia e espessamento da parede brônquica foram detectados a exames TC de alta resolução do tórax em 35% dos pacientes.¹¹

7.10. Envolvimento Cardíaco

Os pacientes com LES podem ter múltiplas manifestações cardíacas. O LES pode afetar qualquer camada do coração e causar endocardites, miocardites e pericardites, que se refletem geralmente em sintomas e numa incapacidade funcional.

Um derrame pericárdico secundário à pericardite é a característica cardíaca mais comumente observada no LES.¹¹

A miocardite clínica é vista em torno de 10% dos pacientes de LES, mas os achados de autópsia revelam alterações secundárias à miocardite em 50% desses pacientes. O

envolvimento miocárdico no lúpus sistêmico pode ser sutil, sendo as anormalidades detectadas unicamente com testes não invasivos.

Fora o envolvimento miocárdico os pacientes com LES têm evidências de disfunção autonômica cardíaca. O envolvimento valvar é comum no LES, sendo notadas vegetações à ecocardiografia em cerca de 60% dos pacientes. Durante a evolução do LES, essas anormalidades valvares podem ocorrer pela primeira vez, remitir, persistir ou se agravar.¹¹

Outros órgãos e sistemas acometidos

Endócrino

As pacientes lúpicas também apresentam um acúmulo maior de hormônios, com atividade estrogênica aumentada. Fora os efeitos hormonais, foi relatada uma vasculite ovariana com infiltrados leucocitários perivasculares difusos e necrose fibrinoide em vasos sanguíneos ovarianos.¹

A insuficiência suprarrenal foi associada a anticorpos antifosfolípidos secundários a um infarto hemorrágico das glândulas suprarrenais ou à trombose arterial de vasos suprarrenais.¹

Olhos, ouvidos, nariz e garganta

O LES pode afetar qualquer região do olho, sendo as alterações mais comumente observadas a ceratoconjuntivite seca e alterações vasculares da retina. Os pacientes com LES têm apresentado uma perda auditiva neurosensorial de início súbito, que se pode associar a anticorpos antifosfolípidos.¹

Comorbidades Associadas

- Aterosclerose acelerada: Os pacientes portadores de LES têm uma aterosclerose acelerada que se pode manifestar por doença arterial coronária, doença vascular cerebral e doença vascular periférica. A doença arterial coronária é uma causa importante de morbidade em pacientes com LES. A doença vascular periférica afeta em torno de 28% dos pacientes e leva a úlceras isquêmicas dos membros inferiores, gangrena, placas arteriais femorais e estenose.¹

- Neoplasias malignas: Os pacientes com LES têm uma incidência aumentada de neoplasias malignas hematológicas, especialmente o linfoma não-Hodgkin. Além do aumento de chances de neoplasias malignas de pulmão e hepatobiliar.
- Diabetes Mellitus: O diabetes mellitus pode ser do tipo 1, do tipo 2 ou induzido por esteroides em pacientes de LES. É uma comorbidade em pacientes com LES e pode afetar os mesmos sistemas que o LES. Manifestações renais, oculares e neurológicas podem ser resultado do LES, do diabetes ou de ambos, e isso pode ser uma barreira a seu tratamento.¹
- Osteoporose: A osteopenia está presente em 50% dos pacientes de LES e a osteoporose em 17% deles. Fraturas vertebrais são detectadas em pelo menos 26% deles.¹
- Infecções: As infecções são a causa mais comum de morbidade, hospitalização e de mortalidade em pacientes com LES. Mais da metade das infecções são virais e cerca de 40% delas têm etiologia bacteriana. Os locais comuns de infecção bacteriana são semelhantes àqueles em pacientes não portadores de lúpus (isto é, trato urinário, trato respiratório e pele). A infecção viral mais específica no LES é aquela do herpes-zóster. Infecções por fungos e protozoários também são mais frequentes em pacientes de LES. Os achados clínicos em pacientes de LES com exacerbações e infecções com frequência se sobrepõem, tornando o diagnóstico difícil. É muito importante se afastarem as infecções, porque o tratamento imunossupressor das exacerbações ativas de LES pode agravar as infecções e se mostrar até fatal.¹

2.8. Tratamento do Lúpus

Introdução

O manejo envolve uma variedade de abordagens, incluindo medidas físicas, educação, cirurgia e medicamentos. Um grande número de intervenções disponíveis relevantes podem afetar resultado e prognóstico, isso inclui medidas de estilo de vida e medidas preventivas estratégicas.¹

Um paciente recém-diagnosticado com lúpus em uma clínica melhor equipada para lidar com a doença, se o médico assistente tiver sessão educacional com o paciente e com aqueles que estão intimamente envolvidos ao paciente, esta sessão deve incluir uma revisão

das condições físicas, estilo de vida, informações relacionadas ao acesso aos recursos do paciente, discussão dos mecanismos de enfrentamento, visão geral, abordagens terapêuticas relevantes, ênfase na importância da adesão ao regime de tratamento e consideração de todas as preocupações ou perguntas.¹²

A fadiga está presente em 50% a 90% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e pode ser um dos sintomas mais debilitantes.

A fadiga é gerenciada tratando a causa subjacente e instruindo o paciente a acompanhar as atividades, seguir boas práticas de higiene do sono, praticar exercícios aeróbicos, obter apoio emocional e evitar estimulantes, a menos que supervisionado por um médico. A capacidade aeróbica é reduzida de 40% para 30% em pacientes com LES e correlaciona-se com obesidade, fadiga, desmineralização óssea, funcionamento cardiovascular reduzido, atrofia muscular e diminuição da qualidade de vida.¹²

O uso modesto de álcool não tem influência no LES. Pacientes com lúpus são sensíveis a alterações barométricas de pressão e, portanto, experimentam mais rigidez, e a sazonalidade pode desempenhar um papel, com agravamento da síndrome de Raynaud nos meses de inverno e aumento da exposição à luz ultravioleta durante o verão.

O papel do estresse e do trauma no lúpus é controverso, mas a maioria dos pacientes com lúpus associa crises com trauma físico ou emocional, mas estudos não foram capazes de confirmar essa percepção.¹²

Mecanismos como aconselhamento, medidas de redução da ansiedade e a terapia cognitivo-comportamental melhoram os resultados e o prognóstico. Os pacientes com lúpus devem evitar brotos de alfafa (que contêm altas concentrações de L-canavanina), devem ter uma alimentação rica em peixes ou tomar cápsulas de óleo de peixe (ácido eicosapentaenóico é anti-inflamatório) e não deve ser deficiente em vitamina D (baixos níveis estão associados a maior atividade da doença). Não existe dieta específica para lúpus, exceto medidas dietéticas para reduzir os riscos do uso de corticosteroides e dietas poupadoras de proteínas em pacientes com insuficiência renal avançada.¹²

Estratégias preventivas que melhoram os resultados

Uma variedade de abordagens pode melhorar o resultado e o prognóstico no lúpus. As intervenções mais bem documentadas envolvem evitar o sol e medidas de proteção solar.

Os pacientes devem usar agentes com fator de proteção solar (FPS) de pelo menos 15, que bloqueia 93% dos raios UVB; Proteção de amplo espectro está presente se o UVA-2 também estiver bloqueado além do UVB (o UVA-1 pode realmente ajudar o lúpus). Deve-se ter cuidado ao administrar vacinas vivas atenuadas para aqueles que tomam drogas imunossupressoras. A prevalência de reatividade aos antibióticos, normalmente, sulfas (que são sensibilizantes ao sol) é aumentada em pacientes com lúpus. Um terço dos pacientes com LES possui anticorpos antifosfolípidos e um terço desses pacientes apresenta um evento tromboembólico. Indivíduos com perfis trombogênicos de alto risco devem ser avaliados se eles são candidatos a trombopprofilaxia.¹²

Inflamação, uso de glicocorticóides, deficiência de vitamina D, disfunção renal, insuficiência ovariana e hipotireoidismo são as associações mais comuns com osteoporose em pacientes com lúpus. As estratégias preventivas incluem suplementação adequada com vitamina D e cálcio e terapias anti-reabsortivas apropriadas quando indicado. A densitometria óssea deve ser realizada em intervalos de 1 a 2 anos em pacientes com maior risco.¹²

Pacientes com LES correm maior risco de acelerar aterogênese. Eles devem ser rastreados e tratados quanto à hipertensão, hiperlipidemia, intolerância à glicose e doença aterosclerótica. Estratégias preventivas podem influenciar claramente a morbidade, mortalidade e qualidade de vida.¹²

Terapias locais

Os corticosteróides tópicos são o tratamento local mais eficaz. Estes medicamentos estão disponíveis na forma de fluorados ou preparações não fluoradas e são vendidas em potências diferentes em uma variedade de veículos como pomadas, géis, cremes e loções. Cinquenta anos de experiência orientaram os profissionais para o seguinte regime ideal:¹²

- (1) cremes não fluorados (vendidos sem receita) são fracos, mas seguros para uso a longo prazo, especialmente para lesões faciais.

- (2) Os esteróides fluorados são bastante eficazes, mas nunca devem ser usados em uma lesão facial por mais de 2 semanas (caso contrário, levarão a atrofia cutânea e telangiectasias).¹²
- (3) Pomadas são 80% absorvidos, enquanto os cremes são absorvidos apenas 20% (mas são mais bem tolerados);
- (4) Injeções intralesionais ou curativos oclusivos melhoram as áreas focais de inflamação.¹²
- (5) noventa por cento de todas as prescrições de lúpus são escritas para uma das três preparações: desonida (potência leve), triamcinolona (potência moderada) ou clobetasol (alta potência). As calcineurinas tópicas são aprovadas pelos EUA Food and Drug Administration (FDA) para eczema e pode ser aplicado com ou sem corticosteróides para doença cutânea.¹²

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides

Mais de 70% dos pacientes com lúpus usam um dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) de forma intermitente ou regular, principalmente para febre, dor de cabeça, mialgias, artralgias, artrite e / ou serosite. AINEs devem evitados em pacientes com lúpus visto que aumentam o risco de desenvolvimento de nefrite lúpica.⁴¹⁷

Antimaláricos

Os antimaláricos têm sido usados para gerenciar o lúpus desde a década de 1950. A maioria das prescrições são para hidroxiquina (HCQ). A cloroquina é geralmente reservada para lesões refratárias da pele. Quinacrina é administrada a pacientes que tem uma contra-indicação da retina para uso de cloroquinas.¹⁷

Os mecanismos de ação dos antimaláricos incluem um efeito antagonista na detecção de ácidos nucleicos receptores do tipo pedágio (TLRs), especialmente TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9. Diminui a ativação do sistema imunológico inato via células dendríticas plasmocíticas e interferon- α .¹⁷

Um estudo cooperativo canadense examinando o uso do HCQ para tratar o LES em 1990 primeiro demonstrou a capacidade do agente de reduzir os surtos. Além de efeitos prolongados na sobrevida global, sobrevida livre de doença e acumulação de danos. O HCQ

pode atrasar até o aparecimento do lúpus, reduzir as crises clínicas e é mais eficaz se usado no início do distúrbio. Os antimaláricos melhoram a sobrevivência de maneira dependente do tempo. HCQ tem efeitos benéficos no status glicêmico e tem um efeito protetor contra danos renais e desenvolvimento de infecções graves. É seguro em gravidez.

A HCQ está associado a uma taxa de resposta clínica de 80% em 3 meses quando usado em doses de 5 mg / kg / dia para doenças que não ameaçam os órgãos.

Dose de até 7 mg / kg / dia pode controlar crises, mas geralmente não deve ser prescrito por mais de 3 meses. Até 10% dos pacientes descontinuem o uso durante os primeiros meses de uso devido a erupção cutânea, efeitos gastrointestinais, ou queixas constitucionais. A HCQ pode induzir edema da córnea e pigmentação retiniana, por isso a Academia Americana de Oftalmologia recomenda que a triagem inicial seja realizada durante os primeiros meses de terapia e novamente aos 5 anos, seguidos de exames anuais. A cloroquina geralmente é administrada na dose de 500 mg por dia durante 1 a 2 meses, após o qual o tratamento é transferido para HCQ ou dosagem é gradualmente diminuída para 250 mg como 1 a 2 comprimidos por semana. A cloroquina é muito mais forte e mais tóxica que a HCQ. Quinacrina está disponível em farmácias de manipulação e é iniciado com 25 a 100 mg por dia. O potencial de efeitos adversos gastrointestinais, erupções cutâneas semelhantes ao líquen plano e supressão de medula justifica vigilância, com exames de sangue a cada 1 a 2 meses.¹⁷

Hidroxicloroquina e a cloroquina não deve ser usada em conjunto, devido ao risco inaceitável de retinopatia, se um paciente falhar na hidroxicloroquina, a quinacrina é adicionada para um efeito sinérgico, sem um risco aumentado de retinopatia. Se um paciente falhar nessa combinação, será considerada uma mudança para a cloroquina. Antimalárico é contra-indicado em pacientes com retinopatia preexistente.¹⁷

Corticosteróides

Vários grandes estudos nos anos 50 documentaram efeitos benéficos com o uso de corticosteróides no tratamento de uma variedade de complicações do lúpus. Seus efeitos a curto prazo são dramáticos, mas a longo prazo eles desempenham um papel no agravamento da morbimortalidade por lúpus.¹⁷

Na maioria dos casos, os corticosteróides são prescritos em combinação com regimes poupadores de esteróides imunossupressores.

Pacientes graves recebem esteróides de pulso (0,5 a 1 g por dia de metilprednisolona intravenosa por 3 a 5 dias segundo o NIH ou por 3 dias pela Sociedade Brasileira de Reumatologia) seguidos de manutenção por via oral com prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia por 3 a 4 semanas com redução subsequente até alcançar a dose de 5 a 10mg/dia até 6 meses. A preparação oral mais utilizada é prednisona, que é administrada uma vez ao dia, mas também pode ser administrada a cada 8 a 12 horas em pacientes agudos, nos quais é metabolizado mais rapidamente. Indivíduos com lúpus estável podem fazer dias alternados como manutenção, o que diminui a imunossupressão e risco de infecção. Os esteróides intramusculares incluem triamcinolona, metilprednisolona, dexametasona ou betametasona; O efeito dura de semanas a meses e pode melhorar as crises constitucionais e musculoesqueléticas. Dexametasona tem uma vantagem teórica no tratamento da doença do SNC, porque é mais fácil atravessa a barreira hematoencefálica.¹⁷

A prednisolona é muito semelhante e pode ser preferida em crianças. A hidrocortisona intravenosa é eficaz em 15 a 20 minutos (em oposição a 2 horas para metilprednisolona intravenosa), mas a duração da ação é de apenas 4 a 6 horas.

Corticosteroides diários em altas doses são eficazes para risco de vida ou anemia hemolítica auto-imune, púrpura da trombocitopenia imune, osso hipoplasia da medula óssea, miocardite aguda, pneumonite aguda por lúpus, mesentéricavasculite, pancreatite autoimune, neurite óptica e vasculiteretiniana associada a LES grave e ativo. O tratamento é geralmente prescrito na dose de 1 mg / kg / dia de prednisona por 2 a 4 semanas. Se a manifestação for refratária ao tratamento esquemas imunossupressores poupadores de esteróides de terapias direcionadas podem ser adicionados.¹⁷

Corticosteróides diários com doses moderadas (considerados de 0,25 a 0,5 mg / kg / dia de equivalente à prednisona) pode ser administrado por 2 a 4 semanas, seguido de afilamento para tratamento de pleurisia aguda ou pericardite, crises de trombocitopenia, erupções cutâneas ativas ou miosite por lúpus, entre outras manifestações.

Corticosteróides diários em baixa dose (menos de 10mg de equivalente à prednisona diariamente) são a base para doenças persistentes, crônicas e ativas, principalmente músculo-

esquelético, constitucional (fadiga, febre, adenopatia), cutâneo e manifestações serosas da membrana ou combinações destes.

O uso prolongado de esteróides está associado à atrofia cutânea (esteróides fluorados), equimose, fragilidade capilar, necrose avascular, hiperglicemia, aumento da suscetibilidade à infecção, hiperlipidemia, hipertensão, pancreatite, osteoporose, catarata, glaucoma, visão dupla, alterações de humor e comportamento, úlcera péptica, retenção de líquidos, peso e muitas outras toxicidades. O uso prolongado de esteróides também está associado com aterogênese acelerada.¹

Terapias imunossupressoras

Ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil representam 95% de todas as prescrições de medicamentos imunossupressores usados no LES. Essas drogas raramente são usados como monoterapia, mas quase sempre são administrados em combinação com antimaláricos e corticosteróides.

Agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucil, mostarda nitrogenada

Agentes alquilantes são utilizados para controlar o lúpus e benéficos para a doença cutânea em 1947. Em vista da toxicidade da mostarda nitrogenada e do clorambucil, nenhum desses agentes possui qualquer lugar na gestão do lúpus. A ciclofosfamida (CYC) é um agente alquilante de mostarda nitrogenada que está disponível desde o início 1960, funciona via função direta nos linfócitos, produzindo linfopenia relacionada às doses, depleção de células T e B, alterações da função de macrófagos e transcrição de genes resultando em diminuição da produção de auto-anticorpos patogênicos. Administrado por via intravenosa em doses baixas (regime Eurolupus com 500 mg a cada 2 semanas por seis ciclos), doses elevadas (regime do National Institutes of Health e Sociedade Brasileira de Reumatologia é 0,5 a 1mg/m² de superfície corpórea mensalmente por 6 meses). Também pode ser prescrito por via oral (especialmente para vasculite) em doses variando de 25 a 100 mg por dia.¹

CYC é o agente imunossupressor mais potente usado no LES e pode ser empregado em monoterapia ou prescritos em combinação com corticosteróides e outros agentes imunossupressores.

Quase todo estudo que utiliza um protocolo de lúpus contendo CYC limitou sua inscrição em pacientes com SNC ou envolvimento renal. Vários relatórios examinando o uso do CYC no tratamento documentou uma tendência a melhorias dramáticas sugerindo eficácia para pacientes com complicações agudas do lúpus com risco de vida ou órgão com hemorragia alveolar, anemia hemolítica auto-imune e trombocitopenia, neurite óptica, púrpura trombocitopênica trombótica e vasculite mesentérica. Regimes ablativos são muito tóxicos para serem recomendados.¹

O uso a longo prazo está associado a um maior risco de malignidade, especialmente câncer de bexiga e displasias ginecológicas.

Azatioprina

A azatioprina (AZA) é um inibidor da síntese de purina. A AZA é mais prescrita para tratamento de nefrite. Indicações não-renais incluem artrite inflamatória, lesões cutâneas graves, pneumonite, hepatite, gastroenteropatia com perda de proteína, anemia hemolítica auto-imune e trombocitopenia. AZA não é muito eficaz como monoterapia, mas em combinação com corticosteróides, a agente poupa esteróides. É comumente prescrito em combinação com outros regimes imunossupressores e terapias.¹

A dosagem é geralmente iniciada em 50 mg por dia, por via oral, durante a primeira semana e acumulado até 150 mg por dia, ou cerca de 3 mg / kg / dia, durante várias semanas. Aproximadamente 10% dos pacientes são incapazes de tolerar o medicamento devido náusea, toxicidade da medula óssea, erupção cutânea ou febre.

O monitoramento completo do hemograma é geralmente um meio satisfatório para administração do medicamento. AZA está associado a um risco aumentado de câncer de pele, cânceres induzidos por papilomavírus humano e, após 10 a 20 anos de uso contínuo, linfoma. Embora seja classificado como um medicamento da categoria D para gravidez, o AZA possui um registro de segurança bem estabelecido como uma opção para o lúpus pacientes que desejam engravidar.¹

Micofenolato de mofetil

O micofenolato de mofetil (MMF) é um pró-fármaco do ácido micofenólico que inibe a inosina-5'-monofosfatodesidrogenase. Ao esgotar preferencialmente os nucleotídeos de

guanossina nos linfócitos T e B, inibe sua proliferação, suprimindo assim as respostas imunes e os anticorpos mediados por células formação.

A nefrite lúpica é a principal indicação para o MMF e é a razão do tratamento em uma grande maioria dos pacientes que tomam o medicamento. As doses variam de 500 mg / dia em pacientes transplantados, a 3 g / dia naqueles com nefrite ativa, mas na maioria dos pacientes são prescritos 2 a 3 mg / dia em doses divididas. Tem um rápido início de ação em comparação com outros imunossuppressores em que os efeitos podem ser observados em 2 a 4 semanas.¹

Pode também poupar esteróides. Há evidências limitadas de que tem alguma eficácia no envolvimento hematológico ou pulmonar no LES. Efeitos adversos gastrointestinais ou intolerância foram relatados em 10% a 30% dos pacientes com lúpus que receberam MMF.

Recomenda-se que o MMF seja considerado após o metotrexato ou AZA para não-renal e lúpus não pertencente ao SNC.¹

Metotrexato

Poucos estudos baseados em evidências sobre o uso de metotrexato (MTX) no LES foram realizadas. O MTX é mais eficaz para manifestações articulares, cutâneas, serosas e constitucionais do LES. São recomendadas doses de 10 a 25 mg por semana, mas se houver insuficiência renal, dosagem em níveis de 10 mg por semana ou menos é aconselhável. Pela NIH, o metotrexato é uma terapia para LEC se os antimaláricos não funcionam.¹

Leflunomida

A leflunomida mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo em tratamento de lúpus leve a moderado, especialmente lúpus com artrite, com base em Escores do SLEDAI. A leflunomida tem sido usada na Ásia para o tratamento da nefrite, mas não há experiência com seu uso para essa indicação no Norte, América ou Europa.

Ciclosporina

Nos estudos sobre lúpus, verificou-se que a ciclosporina tem um uso de nicho definido para complicações específicas que não respondem a outros tratamentos: citopenias (especialmente aplasias da medula óssea), ulcerações orais, lesões do tipo eczema, urticária e

nefrite. Prescreve-se 100 mg duas vezes diariamente e descobriu-se que a ciclosporina pode limpar lesões de pele em poucos dias.¹

Terapias de nicho e abordagens especializadas

Aproximadamente 10% dos pacientes com LES não renal e não nervoso podem se beneficiar de tratamentos fora dos regimes normais de antimaláricos, corticosteróides e imunossupressores de rotina em algum momento do curso da doença.

Medicamentos antileproso

A dapsona inibe o ácido fólico e o ácido para-aminobenzóico, bloqueia a alternativa via de ativação do complemento, promove citotoxicidade de neutrófilos e é um agente leve de fator de necrose antitumoral (anti-TNF). Foi usado em casos selecionados de vasculite cutânea, lúpus bolhoso, urticária, úlceras orais, panciculite lúpica e lúpus cutâneo subagudo.¹

Talidomida e lenalidomida têm ações semelhantes. São teratogênicos e melhoram a doença cutânea refratária, mas podem ter um perfil de risco-benefício inaceitável por causa de neuropatia associada e ação procoagulante, cuja incidência é máxima durante o primeiro ano de tratamento.

Outras imunomoduladoras e agentes imunossupressores

O tacrolimus é usado principalmente no tratamento da nefrite e suas formas tópicas melhoraram o lúpus cutâneo. Retinóides (por exemplo, acitretina) podem ser úteis para lúpus cutâneo subagudo, são alternativas se os antimaláricos não funcionarem. A acitretina demonstrou ser eficaz em metade dos pacientes com LEC em um estudo controlado randomizado, enquanto a eficácia da isotretinoína foi observada em vários relatos de casos segundo o NIH.¹

A imunoglobulina intravenosa é usada para tratar quase todas as complicações da doença, e estudos sugerem que essa intervenção muito cara é benéfica para trombocitopenia, deficiência da subclasse de imunoglobulina G e desmielinização inflamatória crônica polineuropatia.¹

Intervenções hormonais

A desidroepiandrosterona (DHEA) tem efeitos modestos na atividade da doença e está disponível sem receita, mas seu pedido de aprovação no tratamento do LES foi rejeitado pelo FDA. Pouco ou nenhum benefício é visto para o agente bloqueador da prolactina (bromocriptina). O danazol é prescrito em casos raros para o tratamento de anemias hemolíticas autoimunes ou trombocitopenia.

Procedimentos externos utilizados para alcançar um efeito médico

A plasmaférese é usada no LES parapúrpura trombocitopênica, crioglobulinemia, neuromielite óptica, hemorragia pulmonar e síndrome de hiperviscosidade. Possui benefícios em curto prazo relativos em doenças graves nos pacientes que não respondem para altas doses de esteróides e imunossupressores.²

Terapias direcionadas

Aprovado em março de 2011, o belimumab é a única terapia direcionada aprovada pelo FDA para tratamento de lúpus. É indicado para anticorpos auto-positivos em doença com atividade contínua. Aproximadamente 70% dos pacientes que recebem o medicamento respondem em 3 a 6 meses após receber doses mensais de 10 mg / kg administrada por 1 hora, precedida por três infusões durante um mês como carregando dose. O belimumab parece ser poupador de esteróide e imunossupressor e possui um excelente perfil de segurança. Prescreve-se para pacientes que têm doença ativa apesar do tratamento ou são intolerantes a corticosteróides e regimes imunossupressores.²

Outras terapias direcionadas no mercado, mas não aprovadas para tratamento do LES incluem abatacept, rituximab, terapias anti-TNF e anakinra. O rituximab, um anticorpo monoclonal quimérico que tem como alvo CD20, mostrou eficácia em relatos de casos de pacientes refratários com LECS e pacientes com LES com lesões cutâneas.

Atualmente, existem diversas abordagens inovadoras de terapia direcionada. As terapias com células-tronco devem ser consideradas apenas em pacientes com complicações de LES com risco de vida para os quais todas as outras intervenções apropriadas falharam.¹

Tratamento sintomatológico do Lúpus Eritematoso com medicação

Princípios gerais

Manifestações ameaçadoras à vida e a órgãos, os protocolos terapêuticos são indicados. Se houver envolvimento de órgãos (por exemplo, cardiopulmonar, renal, hepático ou no SNC, citopenias), pacientes são geralmente tratados com altas doses de corticosteróides e agentes imunossupressores. O não uso de corticosteróides nessa situação geralmente resulta em danos significativos nos órgãos. O envolvimento não ameaçador de órgãos é abordado com medicamentos não esteróides, antimaláricos e, se necessário, doses baixas corticosteróides e drogas imunossupressoras.¹⁶

Manifestações constitucionais

A presença de fadiga, febre, perda de peso ou mal-estar resultante de atividade ativa LES inflamatório, e nenhum outro fator, como infecção ou anemia, justifica um teste de dose moderada (0,5 mg / kg / dia) de prednisona equivalente para diversas semanas.¹⁷

Doença cutânea e cutaneovascular

O lúpus eritematoso cutâneo agudo representa doença sistêmica ativa e é não-cicatrizante e transitório. É manejado em curto prazo com corticosteróides moderados. Lúpus eritematoso cutâneo crônico (discoide lúpus) requer o uso de medidas de proteção solar e terapias tópicas. Os medicamentos caracteristicamente usados para tratamento são os medicamentos antimaláricos. O HCQ é o agente de escolha, seguido por quinacrina, se as cloroquinas estiverem contra-indicadas ou se houver fadiga grave. A cloroquina pode ser usada a curto prazo para tratamento de erupções cutâneas graves, após o qual os pacientes geralmente são transferidos ao tratamento com HCQ. O lúpus eritematoso cutâneo subagudo responde às medidas mencionadas, mas pode ser mais resistente a antimaláricos agentes e passíveis de adição de retinóides. Lúpus profundo e lúpus bolhoso respondem a MMF ou dapsona, além de antimaláricos.¹⁷

Manifestações cutâneas generalizadas do lúpus incluem ulcerações orais, erupções cutâneas malar, alopecia e urticária. Intervenções específicas para esses sinais incluem tratamento com ciclosporina (especialmente para urticária) ou triamcinolona em um gel dental para ulcerações orais, juntamente com leite de leite ou gargarejo de peróxido para ulcerações orais.

A perda de cabelo é comum e frustrante e é frequentemente a última manifestação a melhorar após um surto. Esteróide intralesional, xampus à base de cisteína e produtos capilares à base de minoxidil são entre numerosas terapias adjuvantes.¹⁷

A instabilidade vasomotora no lúpus é abordada com medidas preventivas ao frio, biofeedback e terapia cognitivo-comportamental.¹⁷

Bloqueadores dos canais de cálcio (especialmente nifedipina), 5-fosfodiesterase bloqueadores (por exemplo, sildenafil) para atividade leve a moderada e a adição de prostaglandinas, bosentan, ou agentes anti-inflamatórios para vasculite digital ou gangrena pode ser benéfico.¹⁷

Lúpus músculo-esquelético

AINEs, antimaláricos e corticosteróides melhoram a sinovite e artrite inflamatória observada no LES. A escolha da terapia depende da área de envolvimento, duração e gravidade dos sintomas, quantidade e grau de atividade da doença fora do sistema músculo-esquelético.¹⁷

Doença cardiopulmonar

A serosite (pericardite, pleurite) responde imediatamente aos AINEs e corticosteróides. Os agentes antimaláricos melhoram durante semanas a meses. Pneumonite lúpica aguda e hemorragia pulmonar são complicações com risco de vida e requerem corticosteróides em altas doses.¹⁸

Fora do pericárdio, miocardite e endocardite são manifestações pouco frequentes do lúpus. A maioria das miocardites é viral (mesmo em pacientes com lúpus), mas a miocardite lúpica justifica um teste curto de corticosteróides em altas doses. Disfunção miocárdica e angina microvascular são muito mais comuns do que se pensava e são tratadas com bloqueadores β e nitratos.¹⁸

A arterite coronariana é muito rara e responde a cursos curtos de altas doses de corticosteróides. Na Endocardite de Libman-Sacks uma avaliação adicional para descartar uma endocardite bacteriana sobreposta ou vegetação do complexo imune, que pode embolizar deve ser realizada. Diluição de sangue e medidas antimicrobianas podem ser instituídas.¹⁸

Distúrbios hematológicos

As anemias são comuns no lúpus, especialmente em mulheres jovens com períodos. Regimes de reposição melhoram a deficiência de ferro e vitamina B12.¹⁸

A diminuição da atividade da medula óssea é representativa da anemia associada a lúpus da doença crônica e responde à modificação da doença. A anemia hemolítica auto-imune é uma complicação grave do LES e garante corticosteroides em altas doses, juntamente com imunossuppressores agentes e / ou terapias direcionadas (por exemplo, rituximabe) . As leucopenias representam inflamação ativa e também são complicações da imunossupressão. Pode ocorrer disfunção plaquetária qualitativa, para a qual não há terapia ideal; púrpura trombocitopênica idiopática é tratada com corticosteróides, terapias imunossupressoras, imunoglobulina intravenosa, rituximabe e / ou esplenectomia. Púrpura trombocitopênica trombótica é uma complicação potencialmente fatal do lúpus e a causa da morte em 1% a 5% dos casos; é tratável com aférese, esteróides e rituximabe.¹⁸

2.9. Nefrite Lúpica

Introdução

O tratamento efetivo da nefrite lúpica depende do reconhecimento das fases iniciais de envolvimento renal, antes da formação de cicatrizes, atrofia e fibrose. Contudo, muitas formas de doença renal lúpica, incluindo manifestações graves de glomerulonefrite, são assintomáticas e insidiosamente progressivas. A acentuada heterogeneidade entre cada um dos pacientes em termos de padrão e evolução da doença, assim como na resposta ao tratamento, apresenta dificuldades adicionais. Apesar da natureza caprichosa da doença e de suas complexidade e sutilezas intrínsecas, a nefrite é um dos aspectos mais gratificantes do tratamento do lúpus porque a maioria dos pacientes responde bem e eventualmente atinge remissão. Além disso, novos agentes foram adicionados ao arsenal terapêutico para nefrite lúpica, oferecendo opções em casos refratários e oportunidades para individualização do tratamento de acordo com as características da doença e as necessidades do paciente.¹⁹

Diagnóstico e avaliação da atividade da doença

Apresentação clínica

Quase metade dos pacientes apresenta anormalidades urinárias assintomáticas, como hematúria e proteinúria. Noctúria e/ou espuma na urina raramente são relatadas por pacientes, exceto quando especificamente questionados. Hematúria glomerular persistente é comum, mas raramente é encontrada sem proteinúria concomitante, que é o aspecto dominante da nefrite lúpica.¹⁹

A apresentação clínica nem sempre prevê a classe histológica subjacente de nefrite. Isso é especialmente verdadeiro em pacientes que recebem terapia que possa modificar os achados. Pacientes com nefrite mesangial tendem a apresentar proteinúria leve (menos de 1 g de proteína em 24 horas) com hematúria, mas tipicamente sem cilindros celulares. Pacientes com glomerulopatiamebranosa apresentam proteinúria, geralmente na faixa nefrótica (mais de 3 g de proteína em 24 horas), mas sedimento urinário sem alterações expressivas. Os níveis séricos de C3 tendem a ser normais e anticorpos anti-DNA, quando presentes, geralmente são encontrados em baixos títulos. Em contraste, pacientes com nefrite proliferativa podem apresentar hipertensão, sedimento urinário nefrítico com vários graus de proteinúria (em geral, na faixa nefrótica), baixos níveis de C3 e altos títulos de anticorpos anti-DNA.¹⁹

Exame de urina

A análise de urina é um método efetivo para detectar e monitorar a atividade da doença na nefrite lúpica. As precauções que devem ser consideradas para garantir a qualidade do exame de urina incluem exame rápido de amostra fresca não refrigerada, colhida no início da manhã, e a sinalização de amostras de pacientes com risco de nefrite, a fim de melhorar a chance de exame vigilante.¹⁹

Biópsia renal

A natureza invasiva da biópsia renal geralmente provoca ansiedade nos pacientes, e alguns médicos podem questionar seu uso em pacientes com lúpus recentemente identificado que apresentam síndrome nefrítica ou nefrótica típica, levando em conta a disponibilidade atual de agentes imunossupressores não citotóxicos eficazes. Mesmo assim, a biópsia renal é essencial para documentar a classe e a gravidade das anormalidades renais no lúpus, uma vez

que nenhuma delas pode ser diagnosticada com precisão pelos exames laboratoriais. Devido à natureza potencialmente agressiva da nefrite lúpica, qualquer sinal de envolvimento renal — em particular, proteinúria reprodutível de 0,5 g de proteína ou mais em 24 horas, especialmente com hematúria glomerular — deve ser uma indicação para biópsia.¹⁹

Monitoramento da nefrite lúpica

Função renal

A função renal geralmente é avaliada por medidas de nitrogênio ureico sanguíneo, nível de creatinina sérica (CrS) e clearance de creatinina. O nível de CrS é relativamente insensível para detecção de alterações iniciais da taxa de filtração glomerular (TFG), e seu nível absoluto é influenciado pela massa muscular e pela idade.¹⁹

Proteinúria

A coleta de urina para cálculo da excreção proteica em 24 horas é considerada o padrão-ouro, e os valores são obtidos na avaliação basal e antes das principais decisões terapêuticas. Coletas de urina em que as concentrações de creatinina apresentem desvio significativo das médias populacionais para homens (20 mg/kg/dia) ou mulheres (15 mg/kg/dia) devem levantar suspeitas sobre a adequação do procedimento.¹⁹

Testes sorológicos

O aumento dos títulos de anticorpos anti-DNA e a redução das concentrações de complementos (C3/C4) tendem a estar associados a maior atividade e piores evoluções renais na nefrite lúpica. As alterações das concentrações desses marcadores, mais que seus níveis absolutos, tendem a ser clinicamente mais valiosas. Embora, em geral, a concentração sérica de C3 apresente maior sensibilidade que a concentração sérica de C4 (72% a 85% versus 28% a 74%), ambos os testes apresentam baixa especificidade para nefrite lúpica ativa.¹⁹

9.4 Agentes terapêuticos e estudos controlados na Nefrite Lúpica

De todas as manifestações de lúpus, a nefrite é a mais extensamente estudada em estudos controlados randomizados. Muitos desses estudos foram afetados por problemas genéricos, incluindo pequeno número de pacientes, duração variável da doença, diversas origens raciais e socioeconômicas dos pacientes e tempo de acompanhamento

relativamente curto. Uma vez que a nefrite lúpica proliferativa (classe III-IV) apresenta maior prevalência e pior prognóstico, a maioria dos estudos envolveu pacientes com esse tipo de doença.¹⁹

Glicocorticoides e medicamentos citotóxicos

Glicocorticoides são eficazes para induzir o controle rápido da nefrite lúpica e estão incluídos em todos os regimes terapêuticos. Pulsos de metilprednisolona (MP) intravenosa (IV) tornaram-se populares no tratamento inicial, embora nenhum estudo formal tenha examinado se (1) são mais eficazes que os glicocorticoides diários orais ou (2) se existem diferenças significativas entre as principais doses empregadas (500 a 1.000 mg versus 1 g/m²). A maioria dos clínicos acredita que pulsos IV de corticosteroides sejam mais eficazes para glomerulonefrite de evolução rápida e, quando usados em combinação com doses moderadas de glicocorticoides diários, a gravidade de efeitos adversos, como aspecto cushingoide, acne e hirsutismo, pode ser reduzida. Estudos seminais do National Institutes of Health estabeleceram a terapia com pulso IV de ciclofosfamida (CICLO) em combinação com glicocorticoides como padrão-ouro para o tratamento de nefrite lúpica grave. Em pacientes com nefrite lúpica proliferativa e comprometimento renal ou aspectos histológicos adversos como crescentes e necrose fibrinoide em 25% ou mais dos glomérulos, sete pulsos de CICLO IV (0,5 a 1 g/m²) e MP IV em meses consecutivos, seguidos por pulsos trimestrais de CICLO IV/MP IV por mais dois anos, mostraram-se superiores e preveniram mais recorrências que o regime mais curto, limitado a sete doses (Quadro 3) .¹⁹

Quadro 3: Protocolo do NIH para administração e manutenção de ciclofosfamida em pulso

- Calcular a TFG pelos métodos-padrão.
- Calcular a área de superfície corporal (ASC) (m²):
$$ASC = \sqrt{\text{Altura (cm)} \times \text{peso (kg)} / 3600} \cdot \text{mês}$$
- Posologia e administração de ciclofosfamida (CICLO; Citoxan®):
 - Dose inicial: 0,75 g/m² (0,5 g/m² se a TFG for inferior a um terço do valor normal esperado).
- Administrar CICLO em 150 mL de solução salina normal por via intravenosa durante 30 a 60 minutos (alternativa: uma dose equivalente de CICLO em pulso pode ser administrada por via oral em pacientes muito motivados e aderentes ao tratamento).
- Obter contagem de leucócitos nos dias 10 e 14 após cada tratamento com CYC (o paciente deve adiar a dose de prednisona para depois da coleta das amostras de sangue, a fim de evitar leucocitose transitória induzida por corticosteroide).
- Ajustar as doses subsequentes de CICLO em uma dose máxima de 1,0 g/m² para manter o nadir da contagem de leucócitos acima de 1.500/mL. Se o nadir de leucócitos cair abaixo de 1.500/mL, diminuir a dose seguinte em 25%.
- Repetir os pulsos de CICLO IV (a cada três semanas na doença extremamente agressiva) por mais seis meses (sete pulsos), então trimestralmente por 1 ano após obtenção da remissão (indicada por sedimento urinário inativo, proteinúria, 1 g/dia, normalização dos níveis de complemento [e idealmente do título anti-DNA] e atividade extrarrenal de lúpus mínima ou ausente).
 - Proteger a bexiga contra cistite hemorrágica induzida por CICLO:
 - Diurese com dextrose 5% e solução salina 0,45% (2 l a 250 mL/h), micção frequente, manutenção de líquidos orais em alta dose por 24 horas. Os pacientes devem retornar à clínica se não conseguirem manter adequada ingestão de líquidos.
 - Considerar a administração de mesna (cada dose corresponde a 20% da dose total de CICLO) por via intravenosa ou oral 0, 2, 4 e 6 horas após a administração de CICLO. O uso de mesna é especialmente importante se for difícil manter a diurese ou se o pulso de CICLO for administrado em caráter ambulatorial.

- Na hipótese de se prever dificuldade em manter a diurese (por ex., síndrome nefrótica grave) ou a micção (por ex., bexiga neurogênica), inserir um cateter urinário de três vias com lavagem vesical contínua usando solução para irrigação antibiótica padrão (p. ex., 3 L) ou solução salina normal por 24 horas, a fim de minimizar o risco de cistite hemorrágica.
- Antieméticos (em geral, administrados por via oral):
 - Dexametasona (dose única de 10 mg) mais
 - Antagonistas do receptor serotoninérgico: granisetrona 1 mg com a dose de CICLO (geralmente repetir a dose em 12 horas); ondansetrona 8 mg, três vezes ao dia, por um a dois dias.
- Monitorar o equilíbrio hídrico durante a hidratação. Induzir diurese se o paciente desenvolver acúmulo progressivo de fluidos.
- Complicações de CICLO em pulso:
 - Esperadas: náusea e vômito (efeito central de CICLO), controlados principalmente por antagonistas do receptor serotoninérgico, queda transitória dos cabelos (raramente grave, com doses de CICLO $\geq 1 \text{ g/m}^2$).
 - Comuns: diátese infecciosa significativa apenas se a leucopenia não for cuidadosamente controlada, aumento modesto de herpes-zóster (risco muito baixo de disseminação), infertilidade (masculina e feminina), amenorreia proporcional à idade da paciente durante o tratamento e à dose cumulativa de CICLO. Em mulheres com elevado risco de amenorreia persistente, considerar o uso de 3,75 mg de leuprolida por via subcutânea duas semanas antes de cada dose de CICLO.

TFG, taxa de filtração glomerular; IV, intravenoso; NIH, National Institutes of Health; Leuc, leucócitos.

Fonte: KLUMB, E. M.; SILVA, C. A. A.; LANNA, C. C. D.; SATO, E. I.; ALBUQUERQUE, E. M.N. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, 55 (1), 1-21, 2015.

O tratamento com CICLO está associado a um nível de toxicidade considerável, particularmente disfunção gonadal, que depende da idade e da dose¹⁹.

O Euro-LupusNephritisTrial comparou doses baixas de CICLO IV com o regime de alta dose-padrão em pacientes europeus com nefrite lúpica, em sua maior parte pacientes que apresentam formas mais brandas de doença (concentração média de CrS: 1,2 mg/dL; RPCU média: 3,0). Um regime menos intenso de CICLO IV (500 mg a cada duas semanas, totalizando seis doses), seguido por azatioprina (AZA) como tratamento de manutenção, apresentou eficácia comparável — porém menor toxicidade — que um ciclo curto de CICLO IV em alta dose (oito pulsos) também seguido por AZA.¹

Azatioprina

A eficácia de AZA em um regime de indução-manutenção foi avaliada em um estudo que comparou o tratamento com AZA (2 mg/kg/dia) e MP IV em pulso (três ciclos de três pulsos de 1.000 mg) com terapia combinada usando CICLO IV (750 mg/m², 13 pulsos em dois anos) e prednisona oral em 87 pacientes com nefrite lúpica de classe III-IV, 56% dos quais apresentavam TFG estimada de menos de 70 mL/min¹.

Ácido micofenólico

O ácido micofenólico (MPA), um agente imunossupressor, foi testado amplamente como agente indutor de remissão e como terapia de manutenção na nefrite lúpica. MPA é um inibidor reversível da enzima inosina-monofosfatodesidrogenase, uma enzima crítica e limitadora da velocidade envolvida na síntese inicial das purinas. O medicamento funciona como um antimetabólito relativamente seletivo, inibindo a ativação de linfócitos T e B. MPA é administrado por via oral como éster morfolinetil (micofenolatomofetila ou MMF) ou como sal (micofenolato sódico com revestimento entérico ou eMPA).¹

Agentes biológicos

Rituximabe: Múltiplos estudos pequenos e não controlados relataram a eficácia de rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20) em nefrite lúpica, em especial nos pacientes em que os regimes imunossupressores convencionais, incluindo CICLO e MMF, não funcionaram. Os dados combinados de centros no Reino Unido e na Espanha relataram resposta renal completa ou parcial em 67% de 164 pacientes com nefrite lúpica tratados com rituximabe (375 mg/m²/sem por quatro semanas ou 1.000 mg/sem por duas semanas), usado, na maioria dos casos, como tratamento de segunda linha para doença refratária ou recorrente; 76% desses pacientes também receberam CICLO ou MMF concomitante. A presença de síndrome nefrótica ou insuficiência renal no momento da administração de rituximabe foi um indicador de prognóstico desfavorável e ausência de resposta. Em uma revisão sistemática de trezentos casos publicados, os critérios de resposta foram cumpridos por 87% dos pacientes com nefrite de classe, 76% com nefrite de classe IV e 67% com nefrite de classe V¹

Tratamento de indução

O período de indução varia de 3 meses a 1 ano, em média, com duração de cerca de 6 meses. Em pacientes com doença renal ativa grave evoluindo com insuficiência renal aguda e manifestações extrarrenais importantes, está indicado o tratamento inicial com metilprednisolona em pulsoterapia (500 a 1.000 mg por 3 dias) para induzir uma rápida melhora. Em pacientes com função renal normal, recomenda-se prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia, por um período de 6 a 8 semanas, seguindo-se sua redução progressiva até 0,25 mg/kg/dia.¹

A orientação atual das diretrizes norte-americana e europeia para o tratamento de indução da nefrite lúpica grave é a associação de corticosteroides com ciclofosfamida ou micofenolatomofetil. Diversos estudos prospectivos concluíram que a eficácia do micofenolatomofetil é pelo menos equivalente, mas não superior, à da ciclofosfamida, com exceção em um subgrupo de pacientes negros e latinos, que apresentaram melhor resposta terapêutica com micofenolatomofetil. Nos pacientes com doença renal grave, considerar a ciclofosfamida como primeira opção, levando-se em conta a absorção, a tolerância aos medicamentos e a adesão ao tratamento. A ciclofosfamida está indicada VO ou IV, esta última sob a forma de pulsos mensais durante cerca de 6 meses, na dose de 0,5 a 1 g/m² de superfície corporal. Estudos realizados pelo National Institutes of Health (NIH) demonstraram que a probabilidade de se prevenir insuficiência renal em um período de 10 a 12 anos foi de 90% com a ciclofosfamida, 60% com a azatioprina e 20% com a prednisona.¹

Em função da alta toxicidade da ciclofosfamida, alguns ensaios clínicos avaliaram a eficácia de esquemas de tratamento menos agressivos. O estudo *Euro-Lupus*, em pacientes europeus brancos com insuficiência renal leve a moderada (creatinina sérica média 1,15 mg/dL), por exemplo, comparou um esquema com menor duração e menor dose da ciclofosfamida (500 mg IV a cada 2 semanas, total de 6 doses) com o esquema de maior duração e doses mais altas (0,5 a 1 g/m² de superfície corporal durante 6 meses – NIH) seguido por tratamento de manutenção com azatioprina. Os dois esquemas de tratamento mostraram resultados semelhantes em período médio de 41 meses. Diversos especialistas não indicam o esquema do *Euro-Lupus* para pacientes negros e hispânicos, considerando a falta de informações adequadas da eficácia da menor dosagem de ciclofosfamida nessa população. Entretanto, o estudo ACCESS demonstrou que o esquema do *Euro-Lupus* também é eficaz para pacientes negros e hispânicos.¹

O micofenolatomofetil é uma alternativa à ciclofosfamida para tratamento inicial dos pacientes com nefrite lúpicaproliferativa. Estudos não demonstraram diferenças entre ciclofosfamida e micofenolatomofetil em relação a mortalidade, incidência de doença renal em estágio final e recidivas durante o tratamento de indução. A frequência de infecções mais graves foi semelhante com ambos os imunossupressores, mas os indivíduos que usaram micofenolatomofetil apresentaram menor frequência de insuficiência ovariana e alopecia. A

dose inicial é de 500 mg 2 vezes/dia, com aumento de 500 mg/semana até a dose máxima de 3 g/dia durante 6 meses.¹

Concluindo, até o momento, os estudos indicam que o tratamento de indução com micofenolatomofetil, quando comparado com a ciclofosfamida, apresenta eficácia semelhante e, possivelmente, menos efeitos colaterais. Entretanto, os ensaios com micofenolatomofetil apresentam diversas limitações, como curta duração do acompanhamento (6 a 12 meses) e a não inclusão de pacientes com doença renal grave.¹

A ausência de resposta ou o agravamento da doença renal após 3 meses de tratamento adequado sugerem a necessidade de considerar mudança precoce do protocolo de indução. Após 6 meses de tratamento nessa fase, se a remissão completa ou parcial não tiver sido alcançada, considera-se refratariedade na indução e recomenda-se uma nova terapia com metilprednisolona e substituição da ciclofosfamida por micofenolatomofetil ou deste pela ciclofosfamida.¹

Ensaios clínicos chineses analisaram a eficácia do tacrolimo comparado com a ciclofosfamida IV e com o micofenolatomofetil, na terapia de indução da nefrite lúpica. As taxas de remissão (completa e parcial) da nefrite dos grupos que incluíram tacrolimo foram maiores ou semelhantes aos grupos comparativos, mas os estudos são limitados pela falta de acompanhamento de longo prazo da função renal e pelo fato de que o tacrolimo pode reduzir a proteinúria por outros meios não relacionados à recuperação imunológica, como ação hemodinâmica e nos podócitos. Em função dessas limitações, ainda não há segurança suficiente para indicação do tacrolimo como terapia de primeira escolha na indução da nefrite lúpica grave, exceto em pacientes grávidas e naqueles que não toleram nem a ciclofosfamida nem o micofenolatomofetil.¹

Estudo multicêntrico (LUNAR) avaliou a eficácia do rituximabe associado com corticosteroide e micofenolatomofetil no tratamento de indução da nefrite lúpicaproliferativa. A incidência de pacientes que entraram em remissão parcial ou completa foi numericamente maior com o rituximabe comparado com placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Portanto, até o momento, não existem dados que sustentem a indicação do rituximabe como tratamento inicial da nefrite lúpicaproliferativa.¹

Tratamento de manutenção

Após o término do tratamento de indução, os pacientes devem receber, por um período prolongado, o tratamento de manutenção com imunossuppressores menos tóxicos, com o objetivo de reduzir a frequência das recidivas.¹

Estudos evidenciaram que o tratamento de manutenção com micofenolatomofetil ou azatioprina é seguro e mais efetivo que o tratamento com ciclofosfamida IV e que, possivelmente, o micofenolato está associado a um menor número de recaídas. O tratamento de manutenção com ciclofosfamida está associado com maior frequência de infecções e amenorreia. O uso da ciclosporina pode ser tão efetivo quanto a azatioprina, mas é mais caro e apresenta maior risco de efeitos colaterais, como piora da função renal e hipertensão arterial. Recomenda-se que o tratamento de manutenção seja realizado por pelo menos 18 a 24 meses. Alguns especialistas sugerem que seja mantido por no mínimo 3 anos nos casos graves. O micofenolatomofetil deve ser priorizado para os pacientes que atingirem remissão após tratamento inicial com esse imunossupressor. A dose de manutenção habitual é 1 g 2 vezes/dia. A azatioprina deve ser o imunossupressor de escolha em mulheres nas quais a doença se encontra em remissão e que desejam engravidar. Nesse contexto, a ciclosporina é uma alternativa se a paciente não tolerar a azatioprina.¹

De 10 a 20% dos pacientes com nefrite lúpica apresentam a classe membranosa, os quais devem receber o tratamento geral para síndrome nefrótica, como os inibidores da angiotensina, hipolipemiantes, diuréticos e, em pacientes selecionados, anticoagulação. Até recentemente, o tratamento imunossupressor era geralmente indicado somente para os indivíduos com uma ou mais das seguintes manifestações: síndrome nefrótica grave persistente e sintomática, níveis séricos de creatinina aumentados e concomitância de lesões proliferativas na biopsia. Contudo, essa conduta tem sido discutida, pois, mesmo nas formas isoladas da nefrite membranosa, 7 a 53% dos pacientes evoluem com doença renal crônica em 10 anos, o que contradiz o caráter brando da doença. Entretanto, não há ensaios randomizados em pacientes com nefropatia membranosa pura comparando diferentes terapias imunossupressoras ou comparando terapia imunossupressora com terapia não imunossupressora isolada. Assim, as decisões sobre quais pacientes devem receber terapia imunossupressora são feitas com base em dados de menor qualidade, incluindo a experiência

clínica de especialistas. Diversos reumatologistas e nefrologistas sugerem que todos os pacientes com nefropatia membranosa pura lúpica devem receber terapia imunossupressora. Os pacientes com associação de lesões membranosas e proliferativas devem ser tratados com o mesmo esquema utilizado para a nefrite proliferativa focal e difusa.¹

As recomendações feitas pela KidneyDiseaseImproving Global Outcomes (KDIGO) ClinicalPracticeGuidelines for Glomerulonephritis e pela Joint European League AgainstRheumatism-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/EDTA) para o tratamento de indução da nefropatia membranosa pura lúpica são: micofenolatomofetil em combinação com glicocorticosteroides deve ser a terapia de escolha no tratamento de indução. Para as situações de difícil disponibilidade ou para pacientes que não toleram o micofenolatomofetil, sugere-se tratamento com ciclofosfamida (VO ou IV) ou um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), em combinação com glicocorticoides.¹

O ensaio clínico randomizado da NIH, que incluiu 42 pacientes com nefrite membranosa pura, comparou três esquemas de tratamento (monoterapia com prednisona, prednisona mais ciclofosfamida IV e prednisona mais ciclosporina). Após 1 ano de acompanhamento, a taxa de remissão foi significativamente maior nos grupos que receberam ciclosporina ou ciclofosfamida comparada com prednisona isoladamente. Os pacientes que evoluíram com remissão da proteinúria foram acompanhados durante 10 anos. A frequência de recidivas após suspensão do tratamento foi significativamente menor e mais tardia no grupo de pacientes que receberam ciclofosfamida quando comparado com ciclosporina.¹

Na fase de manutenção, estão indicados a azatioprina ou o micofenolatomofetil para os que tenham alcançado remissão completa ou parcial na fase de indução. Para os que não obtiverem resposta favorável com azatioprina ou micofenolatomofetil, deve-se considerar a troca de um pelo outro ou a substituição por um inibidor da calcineurina ou rituximabe.¹

Os pacientes com nefrite lúpica que não alcançam remissão completa ou parcial após 12 meses de tratamento adequado são classificados como refratários ao esquema instituído. Eles devem ainda ser avaliados em relação à presença de fatores associados à piora da função renal, como uso de medicamentos nefrotóxicos, trombose de veias/artérias renais, infecções, hipertensão arterial, diabetes melito ou lesão secundária à nefrite tubulointersticial. Nesse

contexto, uma nova biópsia renal deve ser considerada para auxiliar na identificação da causa da refratariedade e na decisão terapêutica.¹

A abordagem dos pacientes considerados refratários varia de acordo com o imunossupressor indicado para o tratamento de indução e com a gravidade da doença. Em geral, os refratários à ciclofosfamida devem ser tratados com micofenolatomofetil, e os refratários ao micofenolatomofetil devem ser tratados com ciclofosfamida. Os indivíduos refratários aos dois imunossupressores podem ser tratados com rituximabe, apesar de sua eficácia e toxicidade no longo prazo não terem sido ainda completamente definidas. Revisão sistemática de estudos observacionais e relatos de casos demonstrou resultados favoráveis do tratamento com rituximabe em pacientes refratários a ciclofosfamida ou ao micofenolatomofetil. Os dados são limitados para pacientes que não responderam aos dois imunossupressores. A associação do tacrolimo ao micofenolatomofetil pode ser eficaz em pacientes refratários a este último, apesar de essa associação ter sido avaliada em somente dois estudos observacionais com casuística pequena.¹

O belimumabe ainda não foi estudado em pacientes com doença renal proliferativa grave, recidivante ou refratária, porque esses pacientes foram excluídos dos ensaios fase II e III. Não deve ser indicado para o tratamento de pacientes com nefrite lúpica recidivante ou refratária até que os estudos avaliem a eficácia desse biológico nessa população.¹

9.6 Condições Comórbidas

Hipertensão

Hipertensão é um fator de risco independente no caso de insuficiência renal progressiva e doença cardiovascular, e está associada a uma pior evolução renal na nefrite lúpica. A pressão arterial pretendida é inferior a 130/80 mmHg e inferior a 125/75 mmHg em pacientes com RPCU acima de 1,0, uma vez que isso é benéfico em função da manutenção de menor velocidade de declínio de TFG.¹³

Dislipidemia e morbidade cardiovascular

Pacientes com nefrite lúpica apresentam maior risco de doença cardiovascular e demonstram taxas 2,8 a dez vezes maiores de infarto agudo do miocárdio. Além dos fatores

de risco convencionais, como hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia, atribuídos à carga inflamatória e ao uso concomitante de glicocorticoides, outras anormalidades metabólicas, como menopausa precoce, insuficiência renal, lipoproteína de alta densidade disfuncional, partículas oxidadas de lipoproteína de baixa densidade e maiores níveis plasmáticos de homocisteína, também são mais prevalentes.¹³

Diátesetrombótica e vasculopatia renal

A síndrome nefrótica está associada ao aumento da síntese de fatores de coagulação e perda de proteínas fibrinolíticas, como as proteínas S e C, na urina. Juntamente com os anticorpos antifosfolípidos, isso contribui para uma diátesetrombofílica na nefrite lúpica. Pacientes com síndrome nefrótica (em especial aqueles com nefropatia membranosa) devem ser informados sobre o potencial de trombose (em geral, trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou trombose da veia renal). A trombose da veia renal, embora possa ser assintomática, costuma manifestar-se com dor no flanco, hematúria e piora da proteinúria.¹³

Em casos raros, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) verdadeira, definida como PTT quando o lúpus estiver inativo ou como síndrome semelhante a PTT com anemia hemolítica microangiopática trombótica em pacientes com atividade sistêmica, pode desenvolver-se em pacientes com lúpus; uma vez que o prognóstico é desfavorável, esses pacientes devem ser precocemente reconhecidos e tratados.¹³

Tratamento da Insuficiência Renal Crônica

Como em outras glomerulopatias crônicas, a lesão renal progressiva na nefrite lúpica envolve predominantemente os mecanismos não imunológicos. Proteinúria persistente, hipertensão e dislipidemia estão implicadas na deterioração da função renal. Mecanismos compensatórios mal-adaptativos (hipertrofia glomerular, aumento do fluxo sanguíneo, hipertensão intraglomerular), atuando em conjunto com processos imunopatogênicos contínuos, culminam no declínio progressivo da TFG. Com base nas diretrizes da National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (www.kidney.org/professionals/KDOQI/), é preciso concentrar os esforços em minimizar a exposição a medicamentos nefrotóxicos e agentes de contraste, evitar desidratação, corrigir anemia com o uso de eritropoietina para manter a concentração de hemoglobina em 10 a 11 g/dL, usar carbonato de cálcio (650 mg, uma a três vezes ao dia) para diminuir a absorção

intestinal de fosfatos e melhorar a acidose metabólica e restringir a ingestão de proteínas e sal (Quadro 4).¹³

Quadro 4 : Conduta na doença renal crônica em pacientes com nefrite lúpica

Detectar causas reversíveis de deterioração renal	
■ Hipovolemia	– Vômito, diarreia, uso de diurético, febre, sepse
■ Medicamentos que diminuem a TFG	– AINEs: especialmente quando administrados a pacientes com hipotensão – Inibidores da ECA/BRAs: especialmente quando administrados a pacientes com estenose bilateral da artéria renal/rim único
■ Medicamentos nefrotóxicos	– AINEs – Material de contraste radiográfico – Antibióticos: principalmente aminoglicosídeos
Prevenir ou retardar a progressão da doença renal crônica (renoproteção, mais importante em pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73 m ²)	
■ Controle da pressão arterial (< 130/80 mmHg)	– Restrição de sódio – Inibidores de ECA/BRAs – Diuréticos tiazídicos (CrS < 1,8 mg/dL), diuréticos de alça (CrS < 1,8 mg/dL) – b-bloqueadores
■ Redução da proteinúria (RPCU < 0,5)	– Restrição proteica moderada: < 0,8 g/kg/dia – Inibidores de ECA/BRAs: titular até a máxima dose tolerada, monitorar CrS e potássio
■ Terapia redutora de lipídeos (LDL-C < 100 mg/dL)	– Estatinas
■ Deixar de fumar	
Tratar as complicações da doença renal crônica (geralmente em pacientes com TFG de 15-29 mL/min/1,73 m ²)	
■ Anemia (manter o nível de hemoglobina em 11-12 g/dl)	– Eritropoietina – Suplementação de ferro quando a transferrina for < 25% e a ferritina for < 300 mg/ml

■ Hipercalemia	– Restrição de potássio, resina
■ Acidose (manter HCO ₃ ⁻ > 22 mmol/L)	– Bicarbonato de sódio oral
■ Hiperfosfatemia (meta de PO ₄ ⁻ sérico de 2,7-4,6 mg/dL)	– Quelantes de fósforo (sevelâmer, lantano)
■ Hiperparatireoidismo (meta de PTH intacto de 70-110 pg/ml)	– Vitamina D ativa (calcitriol, doxercalciferol), cinacalcete
■ Deterioração adicional da doença renal	– Colocação programada de acesso arteriovenoso para hemodiálise ou cateter peritoneal

* De acordo com as diretrizes da National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (www.kidney.org/professionals/KDOQI).
ECA, enzima conversora da angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; TFG, taxa de filtração glomerular; LDL-C, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; AINEs, anti-inflamatórios não esteróides; PTH, paratormônio; CrS, creatinina sérica; RPCU, razão de proteína-creatinina urinária.

Fonte: KLUMB, E. M.; SILVA, C. A. A.; LANNA, C. C. D.; SATO, E. I.; ALBUQUERQUE, E. M.N. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica, Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, 55 (1), 1-21, 2015.

Doença renal em estágio terminal e diálise

Cerca de 10% a 20% dos pacientes com lúpus desenvolvem DRET. A progressão da nefrite lúpica até o ponto de diálise não indica necessariamente DRET, e 5% a 10% dos pacientes que necessitam de diálise eventualmente recuperam função renal suficiente para

interromper a diálise por algum tempo ou por um longo período. Pacientes com rápida deterioração da função renal têm maior probabilidade de apresentar um componente fisiológico (por ex., necrose tubular aguda) ou patológico (por ex., glomerulonefrite em crescente) reversível. Nesses pacientes, a terapia imunossupressora pode continuar durante a diálise (MP em pulso IV com CICLO em pulso IV, 0,4 a 0,5 g/m² administrados 8 a dez horas antes da diálise). Em geral, consideramos a descontinuação do tratamento imunossupressor em pacientes com elevação estável da concentração de CrS para 5 mg/dl ou mais, sedimento urinário inativo e redução do tamanho renal ou com resultados de biópsia que demonstrem doença de classe VI.¹³

Muitos pacientes com lúpus e doença renal progressiva apresentam declínio na atividade clínica e sorológica do lúpus. Entretanto, até 50% dos pacientes que recebem hemodiálise de manutenção continuam a apresentar atividade do lúpus de difícil distinção em comparação com outras complicações da uremia.¹³

A atividade do lúpus tem maior probabilidade de persistir durante a diálise quando a insuficiência renal se desenvolve relativamente rápido, e não por um período mais prolongado. Outro possível problema em pacientes que recebem hemodiálise é a presença de anticorpos antifosfolípidos ou até mesmo da síndrome antifosfolípide, que está associada a maior risco de trombose do acesso vascular.¹³

2. 10. Lúpus Neuropsiquiátrico e seu tratamento

Introdução

A prevalência relatada de doença neuropsiquiátrica (DN) no lúpus eritematoso sistêmico (LES) é altamente variável (21% a 95%). Isso pode refletir diferenças na metodologia do estudo, na seleção de pacientes ou uma mudança ao longo do tempo na gravidade global da doença. Muitas classificações de eventos NP no LES carecem de definições de manifestações individuais, bem como de métodos padronizados para investigação e diagnóstico.¹

Causas do sistema neuropsiquiátrico no Lúpus Eritematoso

Eventos NP atribuídos ao LES (NPSLE) são manifestações primárias da doença, em contraste com as complicações da doença (por exemplo, hipertensão) ou do seu tratamento (por exemplo, infecção). Estudos recentes sugerem que todos os eventos do sistema nervoso, independentemente da causa, têm um efeito negativo significativo e um impacto na qualidade de vida relacionada à saúde e que até um terço dos eventos de DN em pacientes com LES são atribuíveis a LES.¹⁹

Eventos NP devido ao lúpus são prováveis consequência de anormalidades vasculares, auto anticorpos e inflamação mediadores.¹⁹

Evidências de estudos em animais e humanos sugerem dois mecanismos patogênicos autoimunes:

- (1) lesão vascular envolvendo vasos de médio e grande calibre mediados por anticorpos antifosfolípidos, complexos imunes e leucoaglutinação; sequelas clínicas incluem eventos focais, como acidente vascular cerebral e eventos difusos, como disfunção cognitiva;
- (2) lesão mediada por inflamação com aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, formação intratecal de complexos imunes e produção de interferon- α e outros mediadores inflamatórios; sequelas clínicas incluem manifestações difusas, como psicose e estados confusos agudos.¹⁹

Manifestações clínicas selecionadas do sistema neuropsiquiátrico do Lúpus Eritematoso

Dor de cabeça

Algumas investigações, incluindo uma metanálise dos múltiplos estudos sobre o assunto, não encontraram nenhum aumento na prevalência de dor de cabeça no LES. Apenas um estudo relata uma associação entre dor de cabeça e outras características clínicas do lúpus ativo.¹⁹

Outras causas potenciais são infecção, incluindo meningite asséptica e reações idiossincráticas a medicamentos, como antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides.

Assim, embora a dor de cabeça possa ser um componente da LES ativo generalizado em pacientes individuais, é provável que a maioria das dores de cabeça em pacientes com LES, especialmente aqueles que ocorrem isoladamente, são devidos a causas.¹⁹

Psicose, transtornos do humor e ansiedade

Psicose ocorre em até 8% dos pacientes com LES e é caracterizada por delírios e / ou alucinações. Essa manifestação rara, mas dramática, distingue-se dos sintomas psicóticos devido a outras causas, incluindo alta doses de corticosteróides, abuso de medicamentos sem prescrição, esquizofrenia e depressão. Por outro lado, depressão e ansiedade ocorrem em 24% a 57% dos casos de LES, mas não possui recursos exclusivos do LES, o que leva à incerteza sobre a causa e a atribuição em casos individuais. Associações entre a presença de anticorpos anti-proteína P e psicose ou depressão no LES são apoiados por alguns, mas nem todos os estudos.¹⁹

Doença cerebrovascular

As muitas formas de doença cerebrovascular ocorrem em 5% a 18% e a causa é provavelmente multifatorial. A doença coronariana é 5 a 10 vezes mais frequente em pacientes com LES do que nas populações controle após ajuste pelos fatores de risco cardiovascular tradicionais.¹⁹

Aterosclerose acelerada também contribui para o aumento da taxa de complicações cerebrovasculares. O estado protrombótico causado por anticorpos antifosfolípidos fornece uma justificativa para a intervenção terapêutica com anticoagulantes em casos selecionados.¹⁹

Convulsões

Crises focais generalizadas ocorrem em 6% a 51% de pacientes com LES. Estas podem ocorrer com lúpus sistêmico generalizado ativo ou como eventos neurológicos isolados.¹⁹

Desmielinização, mielopatia transversal e coreia são manifestações raras de LES que ocorrem em não mais que 1% a 3% dos pacientes. Evidência clínica e de neuroimagem de desmielinização é frequentemente indistinguível de sinais de esclerose múltipla e pode representar concordância dessas duas condições auto-imunes. Trombose arterial devido a

anticorpos antifosfolípidos é provavelmente outro mecanismo contribuinte. A causa da coreia é menos clara, mas pode ser uma consequência de uma interação direta de anticorpos antifosfolípidos com estruturas neuronais nos gânglios da base.¹⁹

Neuropatia e miastenia grave

A neuropatia sensorio-motora é a neuropatia mais comum e tem sido relatado em até 28% de pacientes com LES, ocorrendo frequentemente independente de outras características da doença. Essas anormalidades são persistentes, mas são frequentemente estáveis ao longo de vários anos. Miastenia gravis tem sido relatado apenas raramente.¹⁹

Estado confuso agudo

O termo estado confuso agudo substituiu a síndrome cerebral orgânica e é sinônimo de encefalopatia e delírio. Abrange um estado de consciência prejudicada ou nível de excitação que pode progredir para coma. As características incluem flutuação na excitação ou atenção, humor perturbado e cognição prejudicada. Foi relatado em 4% a 7% dos pacientes com LES.¹⁹

Disfunção cognitiva

Eventos NPSLE clinicamente evidentes, como acidente vascular cerebral, estão associados à disfunção cognitiva, assim como a presença de anticorpos antifosfolípidos.

Portanto, não é surpreendente que a disfunção cognitiva seja mais comum em pacientes com ou atual NPSLE clinicamente aberto que naqueles sem essa história.¹⁹

A maioria dos estudos transversais não detectaram associação entre a presença de comprometimento cognitivo e doença sistêmica ativa ou uso ou dosagem de corticosteróides em pacientes com LES. Nenhum padrão único de disfunção cognitiva associada ao LES foi encontrado, mas comumente identifica-se anormalidades como lentidão cognitiva geral, diminuição da atenção, memória de trabalho prejudicada e disfunção executiva (por exemplo, dificuldade em multitarefa, organização e planejamento).²⁰

Nenhum teste simples de triagem para disfunção cognitiva em pacientes com LES é atualmente disponível. O teste computadorizado tem o potencial de facilitar a triagem eficiente do LES pacientes por especialistas, mas o teste formal continua sendo a única

maneira definitiva de diagnosticar comprometimento cognitivo. O ACR propôs uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliação da função cognitiva no LES , mas seu uso generalizado permanece limitado, porque esse teste as baterias são demoradas para administrar, requerem treinamento especializado.

Várias causas não-LES de disfunção cognitiva também pode estar presente em pacientes com lúpus, incluindo privação de sono, humor distúrbios, fadiga e uso de medicamentos.²⁰

Diagnóstico do sistema neuropsiquiátrico do Lúpus Eritematoso

O primeiro passo no tratamento de um paciente com LES que experimenta um evento NP é determinar se o evento pode ser atribuído de forma convincente ao LES em vez de ser considerada uma complicação da doença ou de sua terapia ou se reflete um processo coincidente de doença. Na ausência de um padrão de diagnóstico, essa determinação é feita em grande parte por um processo de exclusão. Assim, o diagnóstico é derivado de uma análise cuidadosa dos dados clínicos, laboratoriais e de imagem.²⁰

Exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser usado principalmente para excluir a infecção. Medição de auto-anticorpos, citocinas e biomarcadores no LCR de o dano neurológico ainda é objeto de pesquisa. Dos auto anticorpos circulantes, é provável que os anticorpos antifosfolípides ofereçam o maior rendimento diagnóstico. O valor da medição de anticorpos anti-proteína P permanece incerto, dadas as conclusões conflitantes até o momento.²⁰

Estudos de eletroencefalografia e condução nervosa são utilizados para investigar distúrbios convulsivos e neuropatia periférica, respectivamente. O teste neuropsicológico deve ser conduzido para abordar preocupações específicas sobre a capacidade cognitiva, porque o significado clínico da detecção de déficits subclínicos isolados não é geralmente claro.²⁰

Neuroimagem

Uma das contribuições mais significativas da neuroimagem no LES é a de determinar a causa das manifestações do sistema nervoso central (SNC).

A segunda contribuição chave é distinguir quadros agudos e possivelmente reversíveis dos crônicos ou irreversíveis. Atualmente, estão disponíveis uma variedade de métodos de imagem baseados em ressonância magnética, incluindo ressonância magnética (RM), transferência de magnetização imagem (MTI), imagem por tensor de difusão (DTI), espectroscopia de ressonância magnética (MRS) e ressonância magnética funcional (fMRI).²⁰

A ressonância magnética estrutural é usada rotineiramente para determinar a aparência e a integridade da substância branca e da substância cinzenta e para detectar problemas globais e regionais.²⁰

No entanto, uma limitação da RM estrutural convencional é sua baixa especificidade com respeito ao processo patológico subjacente. Além disso, correlações entre alterações estruturais e manifestações de NP do LES são baixas, o que faz da ressonância magnética estrutural um marcador ruim para a progressão ou tratamento da doença resultados.²⁰

A sensibilidade e especificidade da imagem convencional podem ser melhoradas com a adição de métodos mais avançados, como MTI, DTI, MRS e fMRI. Diminuição do cérebro no MTI foi relatada em pacientes com LES, mesmo na ausência de outras alterações estruturais da RM e tende a ser mais pronunciada em pacientes com NPSLE de longa data do que em pacientes com doença aguda.²⁰

ARMf pode ser informativa sobre disfunção ou redistribuição de funções como resultado do LES. Apesar de limitações, no entanto, a RM estrutural continua sendo o método de neuroimagem rotineiramente usado na prática clínica, porque métodos mais avançados, como MTI, DTI, MRS e fMRI são incomodados pela variabilidade dos resultados entre os scanners e pela falta de diretrizes normativas ou padronizadas para interpretação.

No futuro, no entanto, é provável que a imagem multimodal se torne a prática padrão no diagnóstico e monitoramento de distúrbios neurológicos, incluindo o NPSLE.²⁰

Tratamento de eventos neuropsiquiátricos em Lúpus Eritematoso Sistêmico

Antes do início do tratamento de qualquer evento é importante determinar com a maior precisão possível se o evento pode ser atribuído ao LES ou a uma causa alternativa.

Assim, um primeiro passo é identificar e tratar condições como hipertensão, infecção e anormalidades metabólicas. Terapias sintomáticas, como medicamentos anti-convulsivos, ansiolíticos e antidepressivos também devem ser usados quando apropriado.²⁰

Por exemplo, o tratamento de ansiedade e depressão leves pode melhorar as queixas e / ou a função cognitiva. A seleção de tratamentos mais específicos para eventos NP para os quais o LES é considerado o único ou o fator contribuinte mais significativo, é guiado pelo mecanismo predominante imunopatogênico e deve ser adaptado às necessidades individuais do paciente, apesar de escassez de estudos controlados para orientar as decisões de tratamento.²⁰

Lesão mediada por inflamação

Terapia imunossupressora com altas doses de corticosteróides, azatioprina e a ciclofosfamida é usada em graus variados. Com a exceção de um estudo envolvendo 10 pacientes, não há estudos controlados por placebo examinando o benefício dos corticosteróides orais ou intravenosos em NPSLE. Da mesma forma, a terapia com ciclofosfamida por via intravenosa, semelhante ao usado no tratamento da nefrite lúpica foi relatado como benéfico no NPSLE, embora apenas um estudo controlado tenha sido realizado.²⁰

O estudo de Barile-Fabris e colaboradores comparou a administração intravenosa intermitente de ciclofosfamida com metil prednisona intravenosa administrada por até 2 anos para pacientes com LES com doença predominantemente neurológica. Eles relataram uma taxa de resposta significativamente melhor com ciclofosfamida (95%) do que com metil prednisona (54%). Em praticamente todos os estudos, a terapia imunossupressora foi usada em conjunto com corticosteróides e com terapias sintomáticas, como medicamentos antipsicóticos.²⁰

Lesão vascular

A anticoagulação é fortemente indicada para a doença focal quando os anticorpos antifosfolípidos estão envolvidos e essa terapia geralmente dura a vida toda.²⁰

Tratamento de comprometimento cognitivo

A presença, características e gravidade do comprometimento cognitivo devem primeiro ser confirmado por avaliação neuropsicológica formal. Tratamento farmacológico e reabilitação cognitiva podem ser considerados, embora nenhum deles ainda tenha sido estudado sistematicamente no LES, muito menos demonstrado evidência confirmada de eficácia. Apenas um estudo controlado por placebo de terapia farmacológica para disfunção cognitiva associada ao LES foi realizado. Dez pacientes com LES que atualmente não estavam usando corticosteroides foram incluídos em um estudo controlado, duplo-cego, no qual 0,5 mg / kg de prednisona foi administrado diariamente. Exceto por reclamações relacionadas à cognição, esses pacientes presumivelmente tinham LES inativo no momento da inscrição. Os autores relataram melhora na cognição em cinco dos oito sujeitos que completaram o estudo.²⁰

Embora o uso de terapia antiplaquetária ou anticoagulante para o tratamento da disfunção cognitiva em pacientes com LES, nenhuma evidência de fenômeno tromboembólico tem uma base teórica, essa abordagem carece de evidências de eficácia e permanece controverso. Variabilidade na presença e persistência de déficits cognitivos em pacientes com LES, bem como a falta de um mecanismo biologicamente plausível para a eficácia do tratamento permanecem importantes obstáculos.⁹

2.11. Índice de atividade da doença sistêmica por lúpus eritematoso (SLEDAI)

Publicado em 1992, esse índice mede a atividade da doença nos últimos 10 dias. É um índice global, incluindo 24 variáveis clínicas e laboratoriais objetivas ponderadas. A doença em atividade pode variar de 0 a 105. Inclui resultados de imunologia na forma de resultados positivos com pontuação para qualquer nível anormal de anticorpos ou complemento anti-dsDNA (C3 ou C4).¹

Foram efetuadas alterações no SLEDAI original (1992) para que a atividade contínua da doença, bem como atividade nova ou deterioração da doença, pudessem ser registrada: SLEDAI 2000 e a versão SELENA-SLEDAI usada na Segurança do Estrogênio no Lúpus Estudo de Avaliação Nacional do Eritematoso. Escores SLEDAI acima de 5 estão associados a uma probabilidade de iniciar a terapia em superior a 50% dos casos.¹

As seguintes categorias de atividades foram definidas com base nos escores do SLEDAI: nenhuma atividade (SLEDAI =0), atividade leve (SLEDAI=5), atividade moderada (SLEDAI=6–10)¹

atividade alta (SLEDAI=11–19), atividade muito alta (SLEDAI= ou > 20).

O índice SLEDAI original foi validado e demonstrou ser válido, confiável e sensibilidade à mudança. Foi demonstrado que o índice apresenta alta confiabilidade quando calculada por médicos com menos experiência na avaliação do LES. O SLEDAI não considera sintomas subjetivos, como fadiga e artralgia. A versão do SLEDAI captura o agravamento de um recurso já existente ou detecta melhoria parcial. Isso provavelmente explica por que é menos sensível a mudanças do que outras índices. Portanto, pode ser menos adequado para uso em ensaios clínicos do que outros índices como o índice BILAG34, projetado para mostrar piora e melhoria em um abordagem baseada em sistemas. Uma versão modificada do SLEDAI foi desenvolvida para uso em gravidez (LES-P-DAI), com diretrizes desenvolvidas para garantir que as manifestações sejam devidas à atividade da doença e não à gravidez (por exemplo, como diferenciar proteinúria devido à pré-eclâmpsia por nefrite lúpica) Em 1996, Arce-Salinas et al avaliaram retrospectivamente o SLEDAI.¹

Nesse estudo, as pontuações diretas e do índice do gráfico mostraram-se altamente correlacionadas, mas as pontuações do gráfico tendiam a subestimar a atividade da doença. Os autores concluíram que, enquanto os escores de atividade da doença podem ser calculados retrospectivamente a partir dos dados dos prontuários, quando usados dessa maneira, eles podem fornecer apenas uma avaliação qualitativa. Eles não podem ser considerado um substituto para a pontuação com base na avaliação clínica direta, quando é provável que ocorra uma coleta de dados mais abrangente e precisa. Isto é provável que se aplique à coleta de dados retrospectivos de prontuários médicos índices de atividade também.¹

2. 12. EULAR 2019

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresenta apresentação, evolução e prognóstico variáveis. A ampla aceitação e popularidade das primeiras recomendações da EULAR para sua gestão, publicadas em 2008, levaram ao desenvolvimento subsequente de recomendações específicas sobre monitoramento, doenças neuropsiquiátricas e renais, bem como sobre a gravidez e a saúde das mulheres no lúpus. Nessas publicações, surgiram novos dados sobre estratégias de tratamento e objetivos validados de tratamento, esquemas alternativos de glicocorticóides (GC), terapia "multiarquetizada" com o uso de inibidores da calci-neurina

(CNIs) na nefrite lúpica (LN) e a aprovação de a primeira terapia biológica para o LES. Esses avanços exigiram uma atualização das recomendações da EULAR para lúpus, capitalizando os pontos fortes e a experiência dos projetos anteriores.²¹

Princípios Gerais

Suas manifestações protéicas, geralmente multissistêmicas, mas ocasionalmente limitadas a poucos ou a um único órgão, levaram alguns médicos a se concentrarem exclusivamente em evidências de autoimunidades orológicas (antinucleares e autoanticorpos mais específicos), para uma doença em que o diagnóstico é clínico após a exclusão de diagnósticos concorrentes. Recomenda-se o monitoramento do LES através de atividade validada da doença e índices de cronicidade, incluindo avaliação global do médico (PGA). Para pacientes com doença grave, é desejável um atendimento multidisciplinar em centros dedicados ao lúpus.²¹

Terapia imunossupressora (IS) (para indução e manutenção da remissão) é indicada no lúpus com risco de órgão.²¹

Para melhorar os resultados a longo prazo do paciente, o manejo deve ter como objetivo a remissão dos sintomas e sinais da doença, prevenção do acúmulo de danos e minimização dos efeitos colaterais dos medicamentos, além de melhorar a qualidade de vida.²¹

Para esse fim, os recém-definidos baixos níveis de atividade da doença (com base em um escore SLEDAI ≤ 3 em antimaláricos ou alternativamente SLEDAI ≤ 4 , PGA ≤ 1 com GC $\leq 7,5$ mg de prednisona e agentes IS bem tolerados) mostraram taxas comparáveis com a remissão, em relação à interrupção do acúmulo de danos (OR 0,5-0,7 para aumento do índice de danos) e prevenção de explosões.

Pacientes com proteinúria mais grave e doença mais prolongada têm menor probabilidade de responder ou apresentar respostas mais tardias.²¹

Embora falte uma definição universalmente aceita, a maioria dos especialistas concorda que um surto é um aumento mensurável na atividade da doença, geralmente levando à mudança de tratamento. Os surtos são comuns no curso da doença e contribuem significativamente para a acumulação de danos nos órgãos e pior resultado. Os fatores de risco

relatados de forma consistente para uma taxa mais alta da doença incluem idade mais jovem no início da doença, não uso de antimaláricos, atividade generalizada persistente da doença e atividade sorológica (anti-dsDNA, baixo complemento).²²

Avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso, o monitoramento e a otimização rigorosos do controle da doença nesses pacientes podem reduzir o risco de um surto.

Tratamento

A Hidroxicloroquina (HCQ) é recomendada para todos os pacientes com LES. Existem evidências de múltiplos efeitos benéficos do HCQ no LES, mas a baixa adesão ao tratamento não é incomum.²²

As preocupações com a toxicidade da retina com a terapia a longo prazo com HCQ levaram ao uso de técnicas de triagem mais sensíveis, com uma prevalência de anormalidades da retina superior a 10% após 20 anos de uso contínuo.²²

Pacientes em remissão de longa data podem ter sua dose reduzida, embora nenhum estudo tenha formalmente abordado essa estratégia.²²

Os glicocorticóides podem fornecer alívio rápido dos sintomas, mas o objetivo a médio e longo prazo deve ser minimizar a dose diária para $\leq 7,5$ mg / dia equivalente de prednisona ou descontinuí-los, porque a terapia a longo prazo com pode ter vários efeitos prejudiciais, incluindo danos irreversíveis aos órgãos.¹⁷

Para esse fim, duas abordagens podem ser consideradas: (1) uso de pulsos de metilprednisolona (MP) intravenosa de várias doses. A escolha do agente depende das manifestações prevalentes da doença, idade do paciente e potencial para engravidar, preocupações com segurança e custo. O metotrexato (MTX) e a azatioprina (AZA) devem ser considerados em pacientes com baixo controle de sintomas após um estudo com GC e HCQ ou quando o HCQ sozinho não for suficiente, devido à grande experiência adquirida com o uso e à segurança relativamente segura.¹⁷

As evidências publicadas são geralmente mais fortes para o MTX do que o AZA, ainda que este último seja compatível com o período de gravidez. O micofenolato de mofetil

(MMF) é um potente imunossupressor com eficácia no lúpus renal e não renal (embora não na doença neuropsiquiátrica).¹⁷

A ciclofosfamida (CYC) pode ser considerada em doenças ameaçadoras de órgãos (especialmente renais, cardiopulmonares ou neuropsiquiátricas) e apenas como terapia de resgate em manifestações refratárias de órgãos não importantes; devido a seus efeitos gonadotóxicos, deve ser usado com cautela em mulheres e homens em idade fértil.¹⁷

Outros riscos da terapia com CIC, como malignidade e infecções, também devem ser considerados.

Há evidências para apoiar os efeitos benéficos dos agentes direcionadores de células B no LES. Belimumab deve ser considerado na doença extrarrenal com controle inadequado (atividade contínua da doença ou crises frequentes) para tratamentos de primeira linha (geralmente incluindo combinação de HCQ e prednisona com ou sem agentes IS) e incapacidade de diminuir gradualmente a dose diária de GC para níveis aceitáveis.¹⁷

Pacientes com doença persistente podem se beneficiar do belimumab; mais propensos a responder são pacientes com alta atividade da doença (por exemplo, SLEDAI > 10).

Como regra geral, mais de um medicamento IS deve ter falhado antes da administração do RTX, 70–73, exceto talvez em casos de trombocitopenia auto-imune grave e anemia hemolítica, onde o RTX demonstrou eficácia tanto no lúpus quanto em pacientes com imunidade isolada.¹⁷

Manifestações Específicas

Cutâneas

Um grande número de evidências se origina de estudos em pacientes com lúpus eritematoso cutâneo (LEC). A proteção eficaz contra a exposição ultravioleta com filtros solares de amplo espectro e a cessação do tabagismo é fortemente recomendada.

Em casos atípicos ou refratários, uma biópsia de pele diagnóstica deve ser considerada. O tratamento de primeira linha de doenças da pele inclui agentes

tópicoseantimaláricos, com ou sem GC sistêmico (este último em uma dose inicial, dependendo da gravidade do envolvimento da pele).¹⁷

HCQ é o antimalárico de escolha, sobre a cloroquina devido aos seus múltiplos efeitos benéficos e possivelmente menor risco de toxicidade retiniana.¹⁷

Uma proporção considerável (quase 40%) dos pacientes não responde ao tratamento de primeira linha. Nesses casos, o MTX pode ser adicionado. Outros agentes incluem retinóides, dapsona e MMF ou ácido EC-micofenólico.¹⁷

Neurológico

A atribuição de manifestações neuropsiquiátricas ao LES geralmente requer uma abordagem abrangente e multidisciplinar para descartar imitações (infecções, malignidade e outras), levando em consideração a presença de fatores de risco ('favorecendo') (tipo e época da manifestação, presença de atividade generalizada, não neurológica da doença, análise de neuroimagem e análise do líquido cefalorraquidiano, anticorpos antifosfolípides positivos bem como fatores de confusão que favorecem diagnósticos alternativos).¹⁷

O tratamento depende de se presumir que o mecanismo fisiopatológico subjacente é inflamatório ou embólico / trombótico / isquêmico.¹⁷

A distinção entre os dois processos fisiopatológicos pode não ser fácil na prática clínica ou os dois processos podem coexistir no mesmo paciente. Pacientes com LES com doença cerebrovascular devem ser tratados como a população em geral na fase aguda; além de controlar a atividade lúpica extra-CNS, a terapia com SI pode ser considerada na ausência de anticorpos aPL e outros fatores de risco ateroscleróticos ou em eventos cerebrovasculares recorrentes.¹

A terapia sintomática direcionada é indicada de acordo com o tipo de manifestação (por exemplo, antipsicóticos para psicose, ansiolíticos para transtorno de ansiedade e assim por diante).²²

Hematológico

As manifestações hematológicas que frequentemente requerem tratamento anti-inflamatório / IS em pacientes com LES incluem trombocitopenia e anemia

hemolítica auto-imune (AIHA). O tratamento de primeira linha da trombocitopenia significativa do lúpus consiste em doses moderadas / altas de GC em combinação com o agente IS (AZA, MMF ou ciclo-esporo; este último com o menor potencial de mielotoxicidade).¹

A terapia inicial com pulsos de MP intra-venosa (1-3 dias) é incentivada. A imunoglobulina intravenosa (IVIG) intravenosa pode ser considerada na fase aguda, em casos de resposta inadequada a altas doses de GC ou para evitar complicações infecciosas relacionadas ao GC. O tratamento da trombocitopenia é geralmente demorado e geralmente caracterizado por recidivas durante o afunilamento do GC.¹⁷

A leucopenia autoimune é comum no LES, mas raramente precisa de tratamento; recomenda-se uma avaliação cuidadosa para excluir outras causas de leucopenia (especialmente induzidas por medicamentos).¹⁷

Renal

Os pacientes com alto risco de desenvolver envolvimento renal (homens, início do lúpus juvenil, sorologicamente ativos, incluindo positividade para anticorpos anti-C1q) devem estar sob monitoramento vigilante (por exemplo, pelo menos a cada 3 meses) para detectar sinais precoces de doença renal.¹⁷

Após o diagnóstico, garantido com uma biópsia renal, o tratamento do LN inclui uma fase inicial de indução, seguida por uma fase de manutenção mais prolongada. MMF e CYC são os agentes IS de escolha para o tratamento de indução.¹⁷

Os dados publicados apoiam o uso de MMF e o CYC em altas doses em formas graves de LN associadas ao aumento do risco de progressão para doença renal terminal (taxa de filtração glomerular reduzida, presença histológica de crescimentos fibrosos ou necrose fibrinóide ou atrofia tubular / fibrose intersticial).²³

Em doenças refratárias ou recidivantes, o RTX pode ser considerado. De acordo com as recomendações da EUROLES para o nefrite lúpica em 2012, vários estudos foram publicados sobre o uso de CNIs para tratar o LN proliferativo, isoladamente ou sob a forma de uma "terapia de múltiplos alvos" (combinação de tacrolimus com MMF).²³

Monitorando SCr e sangue os níveis de CNI para evitar a toxicidade crônica de medicamentos são essenciais.²³

3 – OBJETIVOS

a. Objetivo Geral

Relatar um caso raro de Lupus Eritematoso Sistêmico em homem no Hospital Municipal Souza Aguiar e pesquisar em literaturas atualizações que abrangem esta patologia de forma a contribuir no cenário de saúde pública.

b. Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão bibliográfica com artigos atualizados e publicados em rede SciELO, Capes e UpToDate e estudos literários da doença para contribuir com a pesquisa e a terapêutica do paciente em questão.
- Obter através de plataformas digitais, DataSUS e SIHSUS dados epidemiológicos da doença registrados em território nacional de forma que seja possível comparar e avaliar a incidência, sobrevida e mortalidade .
- Descrever e relatar o caso coletado e observado no Hospital Público do Rio de Janeiro, levantando dados clínicos, laboratoriais e investigativos que corroborem com o diagnóstico e tratamento da doença de Base. Avaliar os tratamentos existentes, bem como o risco x benefício de cada um.
- Comparar os dados obtidos nas pesquisas com os dados obtidos do paciente e avaliar criteriosamente se os viés teóricos e práticos estão em comum acordo.
- Demonstrar, a importância do diagnóstico precoce, evitando complicações e sequelas importantes.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Metodologia

Este trabalho se baseou em um estudo observacional sistemático, qualitativo e descritivo de relato de caso baseado em um paciente internado em uma Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Souza Aguiar, no período de junho a julho de 2019. Os métodos que forneceram as bases lógicas deste trabalho são método indutivo, método dedutivo e método hipotético-dedutivo que contribuíram para fatos verificáveis gerando hipóteses testáveis e falseáveis com implicações, conclusões e previsões.

A seleção do caso foi realizada baseada na raridade do caso encontrado, o LES no sexo masculino, pois o Lúpus é 9 vezes mais predominante em mulheres que em homens, segundo a Revista Brasileira de Reumatologia.

Foi coletado os dados no local, acessando a ficha de atendimento do paciente, bem como prontuário médico, exames laboratoriais, exames complementares e de imagem, colhendo informações necessárias pra elucidação do caso, acompanhando sua evolução clínica e verificando as semelhanças e diferenças do quadro selecionado com parâmetros de aspectos amplos, para classificação de gravidade do caso.

Após levantamento de dados que corroboravam com a raridade do caso, será organizado de forma cronológica e linear a evolução do paciente, de forma que estivesse bem estabelecido temporalmente cada aspecto clínico.

Os instrumentos utilizados para a coleta dos dados foram: cópias do prontuário e exames laboratoriais, fotografias dos exames de imagem, filmagem da tomografia computadorizada de crânio, além de informações pertinentes à família.

O levantamento bibliográfico deste relato, se baseia por meio de busca por artigos científicos relacionados ao LES, em plataformas como UpToDate, Scielo e PubMed selecionados através de palavras-chaves como *Systemic Lupus Erythematosus*, *SLE*, *Systemic Lupus Erythematosus review*, *reumatology disease*, *Autoimmune*, *Flare*. Foram utilizados filtros de idioma (inglês e português). Além disso, *Textbook Hochberg Rheumatology 6th* (sexta edição) também contribuiu para a realização deste trabalho.

Além de um estudo epidemiológico com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIHSUS).

4.2 Descrição do Relato de Caso

Paciente, sexo masculino, 27 anos, negro, previamente hígido, nega qualquer comorbidade, sem uso de medicações regulares, nega alergias medicamentosas, nega tabagismo e etilismo, nega uso de drogas ilícitas. Refere que há 6 meses vem apresentando quadro de mialgia, astenia, artralgia, febre, perda de força em membros inferiores, perda ponderal de aproximadamente 20 kg nesse período. Passou por diversas internações sendo a última no Hospital Municipal Moacyr do Carmo, por um período de 2 meses sendo investigado Arbovirose, apresentando resultado negativo para Dengue, Zika e Chikungunya. Recebeu alta hospitalar.

Após 20 dias da alta evoluiu com piora progressiva da mialgia com impossibilidade de deambulação. Procurou CER do Centro ficando internado por 5 dias e após isso transferido para o Hospital Souza Aguiar no dia 17/05/2019. Na internação encontrava-se lúcido e orientado, hipocorado +3/+4, febre e tosse secretiva. Ao exame físico, murmúrio vesicular reduzido em bases bilateralmente e crepitações em lobo inferior esquerdo, úlceras orais ausência de infonodomegalias, lesões discoides, cicatriciais e hiperocrômicas em membros inferiores e superiores bilateralmente, acometimento de cintura escapular e pélvica com redução de força proximal grau 2 globalmente com sensibilidade superficial e profunda preservadas, rigidez de membros inferiores, hiperreflexia, sem acometimento de musculatura ocular extrínseca (Figuras 7,8,9,10,11).

Ao conversar com família referem que havia suspeita diagnóstica de Miastenia Gravis e Dermatomiosite trazendo exame de Eletromiografia e laboratório de internações anteriores do dia 05/04/2019. A Eletromiografia apresentava-se dentro dos limites da normalidade, laboratório com Hemoglobina 8,5, Hematócrito 25%, leucopenia com 750 leucócitos e 420 neutrófilos, plaquetopenia 26000, LDH 719, TGO 196, TGP 74, GGT 221, PCR 7,1, Albumina 2,2, Ureia 41, creatinina 1,0. Lâmina periférica com anisocitose, alguns degranócitos, algumas hemácias em alvo, dacriócitos e lipitócitos. Sendo iniciado Granuloquine, antibioticoterapia com cefepime devido neutropenia febril e investigação de

hepatite autoimune e doenças reumatológicas apresentando FAN positivo 1/320 com padrão homogêneo, Fator reumatoide negativo, Anti-Ro e Anti-La negativos, sorologia para hepatites ,HIV, VDRL negativos, Citomegalovirus IgG + e IgM -, Toxoplasmose IgG + e IgM -,

Na admissão ao hospital, devido a hipótese de possível neoplasia foi solicitado Tomografia Computadorizada de tórax, pelve e abdome evidenciando massa de 48 mm em mediastino médio aparentemente extrapulmonar, consolidação em lobo inferior de pulmão esquerdo, derrame pleural bilateral de pequeno volume. Sendo iniciado Antibioticoterapia com Vancomicina, Micafungina, Filgastrina e Cefepime para Pneumonia e investigação com painel reumatológico.

Devido a possibilidade de possível timoma ou linfoma foi solicitado avaliação da equipe de cirurgia torácica sendo descartada a possibilidade de biópsia devido paquetopenia. Ao avaliar, a equipe de Radiologia descarta a possibilidade de Timoma ou Linfoma pela localização e idade o paciente, sendo realizada a hipótese de Hematopoiese extra-medular compensatória devido a intensa hemólise, contraindicando a punção para biópsia.

Ecocardiograma com Fração de ejeção preservada, ausência de disfunção sistólica ou diastólica, derrame pericárdico leve não restritivo; Painel reumatológico com Anti-Sm positivo (93 u/ml), FAN 1/1280, AntiLa e Anti Ro negativos, Anti-DNAs positivo, AntiJO1 negativo, Anti Scl 70 negativo., COOMBS indireto negativo, Complemento C3 e C4 reduzidos, BAAR negativo, eletroforese de hemoglobina e proteínas sem alterações. Realizado diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistemico optou-se por iniciar pulsoterapia com metilprednisolona.

Durante internação paciente evolui com piora da função renal com aumento de escórias nitrogenadas, anúria, hematúria, hipertensão, edema em membros superiores e inferiores e proteinúria em EAS, além de rebaixamento do nível de consciência. A equipe de Nefrologia iniciou Pulsoterapia de Ciclofosfamida e diálise de urgência. Solicitada Ressonância Magnética de Crânio devido a possibilidade de acidente vascular cerebral, não apresentando qualquer alteração isquêmica ou hemorrágica. Avaliou-se possível psicose lúpica ou pelo uso da corticoterapia. Devido possibilidade de Síndrome de Ativação Macrofágica foi solicitado cinética de ferro com ferritina elevada, triglicerídeos normais, plaquetopenia e VHS elevado descartando a hipótese.

Paciente evolui com persistência da piora da função renal, rebaixamento do nível de consciência, icterícia e necrose de extremidades. Concluí-se a possibilidade de sepse pela pneumonia e neutropenia febril evoluindo com insuficiência respiratória, sendo intubado e evoluiu para óbito.



Figura 7: Lesões de Lúpus discoide em membros inferiores



Figura 8 :Edema de membro superior decorrente hipervolemia por insuficiência renal aguda devido nefrite lúpica



Figura 9 : Úlceras em cavidade oral



Figura 10: Úlceras com necrose em pavilhão auricular



Figura 11 : Massa em mediastino médio sugestiva de hematopoiese extramedular compensatória e presença de serosite

5 – DISCUSSÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) como uma doença reumática autoimune de etiologia desconhecida, é caracterizada pela produção de autoanticorpos e por manifestações em diversos órgãos e sistemas. O LES é uma doença heterogênea, com recidivas e remissões, que afeta predominantemente mulheres e portanto, os casos em homens são subdiagnosticados, piorando seu prognóstico e diminuindo sua sobrevida. No presente relato, podemos observar o diagnóstico tendo sido feito tardiamente em um homem jovem, que evoluiu rapidamente para forma grave, devido ao alongamento do tratamento específico.

Na prática clínica, a história, o exame físico e os achados laboratoriais do paciente constituem os principais guias de avaliação da atividade de doença e da eficácia do tratamento. A história e o exame físico do paciente devem ser abrangentes, com enfoque no envolvimento de órgãos e sistemas característico do LES. Alguns dados laboratoriais também podem se correlacionar com os sinais e sintomas de atividade do LES, segundo Hochberg Rheumatology 6th, como anemia, leucopenia, trombocitopenia e aumento de anticorpos anti-DNA, todos apresentados pelo paciente do caso, que podem ou não serem de origem imunomediadas. Proteinúria, hematúria, cilindros urinários e aumento nos níveis de creatinina podem indicar envolvimento renal no LES, que foi um achado durante a última internação do paciente. Os achados clínicos e laboratoriais devem ser interpretados em conjunto, fazendo o diagnóstico diferencial com outras doenças do tecido conectivo e patologias não reumáticas, como Miastenia Graves e Dermatomiosite no paciente, devido ao acometimento de cintura escapular com redução de força proximal grau 2 globalmente.

Provavelmente, interações complexas entre genes e exposições ambientais são necessárias para o desenvolvimento do LES. Os estudos epidemiológicos têm procurado identificar fatores potenciais que poderiam estar envolvidos no desenvolvimento do LES nos indivíduos geneticamente suscetíveis. Alguns estudos epidemiológicos, relataram um risco significativamente aumentado de LES em fumantes ativos, porém, o paciente relatado, negou tal exposição.

São comumente vistas no LES queixas constitucionais, tais como mal-estar, fadiga, febre, anorexia e perda de peso. Essas podem ser as características iniciais ou consequências de complicações da doença. O paciente do caso, iniciou quadro com tais sintomas, definindo a

mialgia como incapacitante, apesar da eletroneuromiografia estar dentro da normalidade, pois pacientes com LES possuem dores musculares e fraquezas secundárias a uma miosite inflamatória, e a perda de peso foi de aproximadamente 20 kg, tendo sido feito diagnósticos diferenciais também para Arboviroses, que vieram negativos.

As características do envolvimento pulmonar primário no LES incluem uma função pulmonar anormal, como diminuição do murmúrio vesicular e crepitações desenvolvidas pelo paciente, sendo iniciado então antibioticoterapia com Vancomicina, Micafungina, Filgastrina e Cefepime para pneumonia. Na admissão ao hospital, foi solicitado Tomografia Computadorizada de tórax, evidenciando massa de 48 mm em mediastino médio aparentemente extrapulmonar, consolidação em lobo inferior de pulmão esquerdo, derrame pleural bilateral de pequeno volume. Pacientes com LES podem ter múltiplas manifestações cardíacas. O LES pode afetar qualquer camada do coração e causar endocardites, miocardites e pericardites, que se refletem geralmente em sintomas e numa incapacidade funcional. O paciente do caso apresentou Ecocardiograma com fração de ejeção preservada e ausência de disfunção sistólica ou diastólica, porém, com derrame pericárdico leve não restritivo.

Alguns autoanticorpos têm uma elevada especificidade diagnóstica para o lúpus eritematoso sistêmico, especialmente anti-Sm, anti-dsDNA, anti-P ribossomal e autoanticorpos contra antígeno nuclear de proliferação celular. Os níveis de alguns autoanticorpos acompanham a atividade da doença e se associam a subgrupos clínicos da doença. O paciente supracitado apresentou painel reumatológico com Anti Sm positivo, FAN 1/1280, Anti DNAs positivo e Anti La, Anti aro, AntiJO1, AntiScl 70 negativos, com C3 e C4 reduzidos.

Existem critérios para a classificação do LES que foram elaborados pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1971, com epidemiologia descritiva e considera o papel de fatores tanto do hospedeiro quanto ambientais em sua etiologia, com envolvimento de pelo menos 4 de 11 diferentes órgãos e sistemas, mas não visam a incluir todas as manifestações possíveis.

O SLEDAI é um escore que mede a atividade da doença nos últimos 10 dias. É um índice que avalia 24 variáveis clínicas e laboratoriais, podendo variar de 0 a 105. O paciente

relatado obteve um resultado de 43 no escore, correspondendo a uma atividade muito alta da doença.

As manifestações clínicas e as lesões aos órgãos são causadas por uma resposta imune persistente direcionada a antígenos próprios e desencadeada por fatores ainda não esclarecidos. O LES é considerado como uma doença autoimune e drogas imunossupressoras constituem o pilar de seu tratamento. O tratamento do lúpus eritematoso envolve diversas abordagens, incluindo medidas físicas, orientação, cirurgia e medicação. A primeira providência após diagnóstico, consiste em se determinar o estágio da doença e avaliar quais são as áreas envolvidas. Dispõe-se de um grande número de intervenções que são relevantes e podem afetar o desfecho da doença.

A nefrite lúpica é uma grave forma de evolução da doença. Seu tratamento efetivo depende do reconhecimento das fases iniciais de envolvimento renal, antes da formação de cicatrizes, atrofia e fibrose. Contudo, muitas formas de doença renal lúpica, incluindo manifestações graves de glomerulonefrite, são assintomáticas e insidiosamente progressiva, como o paciente do caso, que inicialmente apresentava função renal preservada (Creatinina 1,0 e Ureia 42) e evoluiu durante internação com aumento de escórias nitrogenadas, anúria, hematúria e proteinúria ao EAS, sendo optado pelo serviço de Nefrologia, pulsoterapia de Ciclofosfamida e diálise de urgência.

Os antimaláricos são utilizados no tratamento do lúpus desde a década de 1950 e essas medicações foram prescritas para doenças reumáticas a mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo desde essa época. A cloroquina é geralmente reservada para lesões cutâneas refratárias e a quinacrina é indicada para pacientes que têm contraindicação relacionada à toxicidade ocular. Ela é algumas vezes recomendada a pacientes com quadro de fadiga grave ou utilizada em combinação com as cloroquinas. A Hidroxicloroquina (HCQ) é o antimalárico de escolha e recomendada para todos os pacientes com LES, principalmente se apresentar alguma contra indicação devido a toxicidade ocular. Existem evidências de múltiplos efeitos benéficos. Porém, em quadros muito graves não altera o prognóstico, por esse motivo, a escolha foi não ser realizado no paciente. Muitos estudos grandes da década de 1950 documentaram os efeitos benéficos dos corticosteroides, salvando vidas, no tratamento de várias das complicações do lúpus. Os corticosteroides são prescritos a pacientes com lúpus devido a seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Em pacientes graves, pode ser

realizada a pulsotetapia com corticoide (Metilprednisolona IV) 0,5 a 1g por dia, em um período de 3 a 5 dias, segundo a NIH, ou 3 dias segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia, seguido de manutenção por via oral com Prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg/dia por 3 a 4 semanas com subsequente redução até alcance da dose de 5/10 mg/kg/dia em até 6 meses. O paciente em questão recebeu a pulsotetapia dentro do tempo recomendado de 3 dias, sabendo que pelo NIH poderia ter feito por mais 2 dias, e numa dosagem de 1,5, apesar de o postulado ser de 0,5 a 1,0. No caso de indivíduos com lúpus estável, é possível prescrever como manutenção de doses em dias alternados, o que diminui a imunossupressão e o risco de infecção e causa uma menor inibição da capacidade de resposta suprarrenal. Corticosteroides em doses altas diárias são eficazes para o tratamento de manifestações graves com risco de vida ou de lesão de órgãos, como anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica imune, hipoplasia da medula óssea, miocardite aguda, pneumonite aguda lúpica, vasculite mesentérica, pancreatite autoimune, neurite óptica e vasculite da retina associada a um LES ativo e grave. O tratamento é, em geral, uma dose de 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente por 2 a 4 semanas. Uma resposta dramática é frequentemente seguida de uma redução lenta na dose, de aproximadamente 10% por semana. Se a manifestação se mostrar refratária ou se a redução gradativa para 10 mg/dia de prednisona não puder ser efetuada, pode-se adicionar medicamentos imunossupressores ou terapias alvos/biológicas para poupar esteroides. Após o diagnóstico de LES no paciente do caso, optou-se por iniciar Pulsoterapia com Metilprednisolona.

Ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina e micofenolatomofetil constituem 95% de todas as prescrições de drogas imunossupressoras utilizadas no LES, e até 40% de todos os pacientes de lúpus fazem uso de uma dessas medicações em algum momento de sua doença. Esses fármacos raramente são usados como monoterapia, mas são quase sempre administrados em combinação AINE, antimaláricos e corticosteroides. A Ciclofosfamida, como uma droga que diminui a produção de auto anticorpos patogênicos e utilizadas em manifestações que ameaçam a vida do paciente, deve ser administrada em doses baixas, segundo a Eurolupus, em uma dosagem de 500mg a cada 15 dias, fechando 6 ciclos e segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia e NIH deve ser realizado num período de 6 meses com altas doses mensais.

Aprovado em março de 2011, belimumab é a única terapia alvo biológica aprovada pela FDA para o tratamento de lúpus. A medicação é indicada para pacientes com autoanticorpos e atividade persistente. O belimumab foi estudado em ensaios clínicos fase 2 e fase 3 com mais de 2.000 participantes e é um anticorpo monoclonal humano dirigido contra o estimulador dos linfócitos B solúvel (não ligado à membrana). Belimumab parece ter propriedades de poupar esteroides e medicações imunossupressoras e apresenta um excelente perfil de segurança. O autor o prescreve em pacientes que apresentam doença ativa apesar do tratamento ou se mostram intolerantes aos corticosteroides e a regimes imunossupressores. A imunoglobulina intravenosa pode ser considerada na fase aguda, em casos de resposta inadequada a altas doses de glicocorticoide ou para evitar complicações infecciosas relacionadas ao uso da mesma. Ela é usada para tratar quase todas as complicações da doença, e estudos sugerem que essa intervenção muito cara é benéfica também para trombocitopenia. O paciente do relato não recebeu imunossupressor, devido ao custo da medicação, evoluindo para óbito, associado a sepse de origem pulmonar e neutropenia febril. A plasmaférese é usada no LES e possui benefícios em curto prazo relativos em doenças graves nos pacientes que não respondem para altas doses de esteróides e imunossupressores.

A importância do relato está no fato de que, até receber um diagnóstico formal de lúpus, a maioria dos pacientes já apresentam processos inflamatórios agressivos ativos e, com frequência, danos irreversíveis, como o citado. A identificação precoce vai possibilitar um monitoramento mais precoce e o tratamento imediato do envolvimento de órgãos nobres. A intervenção precoce iria facilitar a modulação das respostas imunes e inflamatórias alteradas que acarretam danos terminais em órgãos e o aumento associado na morbidade e na mortalidade precoce. Portanto, o campo está agora preparado para o uso dessas informações no planejamento de estudos prospectivos da história natural, visando a avaliar parâmetros imunes e outras respostas sorológicas para se identificar biomarcadores de início da doença e esclarecer os mecanismos desta, a fim de impulsionar o desenvolvimento terapêutico direcionado.

6 – CONCLUSÃO

A identificação do LES em homens demanda uma abordagem racional do manejo clínico, já que em homens, prevalecem as formas graves e avançadas da doença. O reconhecimento e o combate aos fatores de risco para gravidade podem ser realizados através da formação de uma equipe multidisciplinar envolvida, com abordagem apropriada individualmente para redução da morbimortalidade.

O quadro clínico do paciente estudado, mostra a rápida evolução do paciente ao óbito. Foi realizado o tratamento com Ciclofosfamida, que era o único tratamento disponível para o caso e recebeu hemotransusão, com melhora clínica, mas evoluindo para falência de múltiplos órgãos, associada a úlcera de pressão infectada, manifestações clínicas como icterícia, necrose de extremidades e evolução para insuficiência respiratória, além da nefrite lúpicadialítica, após recorrentes hemólises.

Por se tratar de um caso raro, o trabalho tem o importante papel de reforçar a gravidade da doença e sua rápida evolução maléfica ao paciente, para que haja uma rede mais estruturada, com estratégias que contribuam na melhoria do diagnóstico e qualidade de vida desses pacientes, reforçando a necessidade de conhecer a patologia de base.

O estudo limitou-se ao paciente em questão, que evidenciou o rápido definhamento, por poucos recursos disponibilizadas ao tratamento, devendo ser levados em consideração para casos futuros.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) HOCHBERG, M. C. **Rheumatology**. 5 ed. Philadelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.
- (2) SILVA, C. A. A.; BONFA, E.; BORBA, E. F.; BRAGA, A. P.; SOARES, P. M. F.; MORAES, A. J. P.; SAITO, O.; COCUZZA, M., **Saúde reprodutiva em homens com lúpus eritematoso sistêmico**. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, 49(3), 207-22, 2009.
- (3) SANTOS, V. M; FRANÇA, V. E. A.; CARDOSO, R. A. R.; PEREIRA, L. D. V. C.; PEDROSA, D. L., **A 75-year-old man with late-onset systemic lupus erythematosus**. _Revista de Medicina e Saúde de Brasília, Brasilia, 6(2), 228-34, 2017.
- (4) GLADMAN, D. D.. **Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults**, UpToDate, 2019.
- (5) BORB, E. F.; LATORRE, L. C.; BRENOL, J. C. T.; KAYSER, T.; SILVA, N.A.Z.; PÁDUA, P. M.; COSTALLAT, L. T. L.; BONFA, E.. **Consensus of SystemicLupusErythematosus**. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 48, n.4, p. 196-207, 2008.
- (6) KLUMB, E. M.; SILVA, C. A. A.; LANNA, C. C. D.; SATO, E. I.; ALBUQUERQUE, E. M.N. **Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica**, Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, 55 (1), 1-21, 2015.
- (7) MAGALHÃES, V. **O Lupus em homens. Sociedade Brasileira de Autoimunidade**,_SOBRAU, 2018. Disponível em <<https://www.sobrau.com/o-lupus-em-homens/>>. Acesso em: 06 jun 2019.

- (8) PRETE, P. A.; **Another Look at Lupus in Men.** LupusInternational, Irvine, CA 92614 - P: 949.852-4485, 2011.

- (9) **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas Lupus Eritematoso Sistêmico.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Brasília, 604 p. : il. Vol 3, 2014.

- (10) XIMENES, A. C.; SAMARA, H. A. Lúpus Eritematoso Sistêmico 1: Classificação e Epidemiologia do LES. In: MONTICIELO, O. A.; BRENOL, J.P.C.; Tratado Brasileiro de Reumatologia, Edição 1, Cap 37, 535-543, 2016.

- (11) BOMBACK, A. S.; APPEL, G.B. **Diagnosis and classification of renal disease in systemic lupus erythematosus,** UpToDate, 2018.

- (12) ORTEGA, L.M.; SCHUKTZ, D.R.; PARDO, V.; LENZ, O.; CONTRERAS, G. N. **Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions,** Lupus, PubMed, 19(5):557, 2010.

- (13) CARVALHO, M. A. P.; LANNA, C. C. D.; BERTOLO, M. B.; FERREIRA, G. A. **Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento.** 4 ed. Rio de Janeiro: GEN / Grupo Editorial Nacional, 2014.

- (14) FIRESTEIN, G. S. **Kelley's Textbook of Rheumatology.** 8 ed. Phyladelphia – USA: Saunders-Elsevier, 2009.

- (15) ROSEN, C. J. **Manual de Doenças Osteometabólicas e Distúrbios do Metabolismo Mineral.** 8 ed. Rio de Janeiro: GEN / Grupo Editorial Nacional, 2014.

- (16) WALLACE, D. J. Dubois' **Lupus Erythematosus and Related Syndromes.** 8 ed. Phyladelphia – USA: Saunder-Elsevier, 2013.

- (17) FANOIRIAKIS, Antônís et al. **2019 update of The EULAR recommendations for The management of systemic lupus erythematosus: Update**

for The management of systemic lupus. EULAR Recommendations, University Hospital, Athena , Greece, 11 mar. 2019.

- (18) GRIFFITHS, Bridget et al. **Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. Assessment of systemic lupus, Best Praticce Research Clinical Rheumatology**, v. 19, n. 5, 2005.
- (19) MUANGCHAN, Chayawee et al. **Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. Treatment of Systemic Lupus**, American College of Rheumatology, v. 67, n. 9, 2015.
- (20) OKON, Lauren G. et al. **Cutaneous Lupus Erythematosus: Diagnosis qnd treatment. Diagnosis and treatment of Lupus , Best Praticce Research Clinical Rheumatology**, v. 27, n. 3, 2013.
- (21) ZARDI, Enrico Maria et al. **Neuropsychiatric Systemic lupus erythematosus: Tools for The diagnosis. Neuropsychiatric lupus: Autoimmunity Reviews**, Department of Clinical Medicine qnd Rheumatology, University "Campus Bio-Medico" of Rome, Italy, v. 13, 2014.
- (22) HANLY, John G. et al. **Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. Neuropsychiatric lupus**, Division of Rheumatology Department of Medicine and department of Pathology, Capital Health and Dalhousie University, Halifax, Canada, v. 10, 2014.
- (23) Valesini G, Priori R, Francia A, Balestrieri G, Tincani A, Airo P, et al. **Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate**. Springer Semin Immunopathol. 1994;16(2–3):313–321.

8- APÊNDICE

APÊNDICE A- Termo de declaração e autorização para publicação na biblioteca

Declaração e Autorização

Eu, Rodrigo Guilherme Carvalho Tostes, portador da carteira de identidade número MG-14.864.950, emitida por SSPMG, inscrito no CPF sob número 117.226.666-25, residente e domiciliado na rua Barão do triunfo 343, Apt 402, Jardim 25 de Agosto 343, Duque de Caxias RJ, telefone (021) 987026971, endereço eletrônico diguintostes@gmail.com, Eu Pâmela de Paula Araújo, portador da carteira de identidade número 271625956, emitida por DETRAN RJ, inscrito no CPF sob número 139.930.757-65, residente e domiciliado na rua Rua Passos da Pátria n 167, apt403 Duque de Caxias Rj, telefone (024) 999425771, endereço eletrônico pamelarauujo@yahoo.com e Eu, Flávia de Moraes Pedro Moises, portador da carteira de identidade número 276352242, emitida pelo DETRAN RJ, inscrito no CPF sob número 158,709.027-97, residente e domiciliado Rua Sacramento Blacke 350, Campo Grande RJ, telefone (021) 998352641, endereço de e-mail hcmoises57@gmail.com declaramos, para todos os fins e sob pena da lei, que o Trabalho de Conclusão de Curso Lúpus Eritematoso Sistêmico em homem jovem, é de nossa exclusiva autoria.

Autorizamos a UNIGRANRIO a disponibilização do texto integral deste trabalho na biblioteca (consulta e divulgação pela Internet), estando vedadas apenas a reprodução parcial ou total, sob pena de ressarcimento dos direitos autorais e penas cominadas na lei.

Rodrigo Guilherme Carvalho Tostes

Pamela de Paula Araújo

Flávia de Moraes Pedro Moises

Duque de Caxias, 11 de novembro de 2019.

9 – ANEXOS

ANEXO 1 –Score de SLEDAI 2000.

SLE-DAI score	Descriptor	Definition
8	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes
8	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganised or catatonic behaviour. Exclude uraemia and drug causes
8	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes
8	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal haemorrhages, serous exudates or haemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes
8	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves
8	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia
8	Cerebrovascular accident	New onset cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis
8	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter haemorrhages or biopsy or angiogram proof of vasculitis
4	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion)
4	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatinine phosphokinase/aldolase, or EMG changes or a biopsy showing myositis
4	Urinary casts	Haem-granular or RBC casts
4	Haematuria	> 5 RBC/high power field. Exclude stone, infection or other cause
4	Proteinuria	> 0.5 g/24 hour
4	Pyuria	> 5 WBC/high power field. Exclude infection
2	Rash	Inflammatory type rash
2	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair
2	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations
2	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening
2	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion or ECG or echocardiogram confirmation
2	Low complement	Decrease in CH50, C3 or C4 below lower limit of normal for testing laboratory
(continued on next page)		
SLE-DAI score	Descriptor	Definition
2	Increased DNA binding	Increased DNA binding above normal range for testing laboratory
1	Fever	> 38 °C. Exclude infectious cause
1	Thrombocytopenia	< 100 × 10 ⁹ platelets/l, exclude drug causes
1	Leucopenia	< 3 × 10 ⁹ WBC/l, exclude drug causes
Total score		
CH50, total haemolytic complement (classical pathway functional activity); DNA, deoxyribonucleic acid; ECG, electrocardiogram; EMG, electromyogram; RBC, red blood cell; SLE, systemic lupus erythematosus; WBC, white blood cell.		

Fonte: GRIFFITHS, Bridget et al. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. Assessment of systemic lupus, Best Practice Research Clinical Rheumatology, v. 19, n. 5, 2005.

ANEXO 2 –Critério SLICC para diagnóstico de LES

1. Lúpus cutâneo agudo: inclui rash malar, lúpus bolhoso, e rash fotossensível;
2. Lúpus cutâneo crônico: rash discoide, hipertrófico ou paniculite lúpica;
3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais;
4. Alopecia não cicatricial;
5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia, e rigidez matinal maior que 30 minutos);
6. Serosite: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite;
7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia $<4000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
11. Trombocitopenia $<100000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
12. Fator antinuclear positivo;
13. Anticorpo anti-DNA positivo;
14. Anticorpo anti-Sm positivo;
15. Positividade de anticorpos antifosfolípidos;
16. Complemento reduzido (frações C3, C4, CH50);
17. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Fonte: HOCHBERG, M. C. Rheumatology. 5 ed. Philadelphia – USA: Mosby-Elsevier, 2011.

ANEXO 3: Tratamento de nefrite lúpica

Tratamento recomendado da nefrite lúpica*		
Tipo histológico/gravidade	Tipo de terapia	
	Indução	Manutenção
Proliferativa		
Leve	- Glicocorticoides em alta dose (0,5-1 mg/kg/dia por quatro a seis semanas, com redução gradual para 0,125 mg/kg em dias alternados no prazo de três a quatro meses) isolados ou em combinação com AZA (1-2 mg/kg/dia) - Se não houver resposta em três a seis meses, tratar como moderadamente grave	- Glicocorticoides em baixa dose (# 0,125 mg/kg em dias alternados) isoladamente ou com AZA (1-2 mg/kg/dia). - Considerar redução gradual subsequente no final de cada ano de resposta
Moderada	- MPA (MMF 3 g/dia) com glicocorticoides (0,5 mg/kg/dia por quatro semanas e, então, reduzir) por seis meses. Considerar três pulsos iniciais de MP IV (500-750 mg/pulso) ou - Pulso de CICLO IV (3 g durante três meses) com glicocorticoides como acima. - Se não houver resposta em 6-12 meses, tratar como grave	- Glicocorticoides em baixa dose (# 0,125 mg/kg em dias alternados) com MPA (MMF 2 g/dia) por 18-24 meses após a resposta inicial; então, considerar redução gradual ou - AZA (2 mg/kg/dia)
Grave	- Pulsos mensais de CICLO IV (0,5-1 g/m²) em combinação com pulso de MP IV por seis meses. Glicocorticoides concomitantes (0,5 mg/kg/dia por 4 semanas e então reduzir) ou - MPA (MMF 3 g/dia) - Se não houver melhora, considerar MPA ou rituximabe	- Glicocorticoides em baixa dose (# 0,125 mg/kg em dias alternados), em combinação com pulsos trimestrais de CICLO IV por no mínimo 1 ano após a resposta ou - MPA (MMF 2 g/dia)

Membranosa		
Leve	Glicocorticoides em alta dose isolados ou em combinação com AZA (2 mg/kg/dia).	Glicocorticoides em baixa dose isolados ou com AZA (1-2 mg/kg/dia)
Moderada/grave	- Glicocorticoides em alta dose em combinação com MPA (MMF 3 g/dia) ou - Pulso quinzenal de CICLO IV (0,5-1 g/m², seis pulsos) ou - CsA (3-5 mg/kg/dia)	- Glicocorticoides em baixa dose - AZA (2 mg/kg/dia) - CsA (3 mg/kg/dia) - MPA (MMF 2 g/dia)

* Ver o texto para dose e outros detalhes.

AZA, azatioprina; CsA, ciclosporina A; CICLO, ciclofosfamida; IV, intravenoso; MMF, micofenolato mofetila; MP, metilprednisolona; MPA, ácido micofenólico.

Fonte: KLUMB, E. M.; SILVA, C. A. A.; LANNA, C. C. D.; SATO, E. I.; ALBUQUERQUE, E. M.N. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica, Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, 55 (1), 1-21, 2015.

