

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS: A REVIEW BIBLIOGRAPHIC

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues¹; Rivelilson Mendes de Freitas²; Fernanda Ibiapina Correa³

1. Graduanda em Biomedicina. Bolsista de iniciação científica no laboratório de pesquisa neuroquímica experimental da Universidade Federal do Piauí.

2. Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Pós-doutorado pela Universidade Federal de Santa Catarina. Docente Adjunto II do Curso de Farmácia e Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí.

3. Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Piauí.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica que acomete principalmente o tecido conjuntivo, de causa desconhecida e de natureza auto-imune, caracterizada pela presença de diversos tipos de auto-anticorpos. O objetivo do presente trabalho foi conduzir uma revisão de literatura sobre os aspectos do tratamento farmacológico e não farmacológico do LES, incluindo a etiopatogenia, fatores de risco, agentes químicos indutores do LES, epidemiologia, prevalência, anticoncepção durante o tratamento, terapia de reposição hormonal, critérios para diagnóstico e exames imunológicos, que possam explicar a fisiopatologia do LES. Para tanto foi realizada uma revisão da literatura usando as palavras-chave *Drug Synergism*, *physiopathology* e *systemic lupus erythematosus*, por intermédio do Google Scholar, MEDLINE e LILACS. A busca incluiu todos os artigos publicados no período entre 1995 e 2009. Ainda existem muitas questões sem resposta sobre a fisiopatologia do LES, em que a descrição do mecanismo fisiopatológico é insuficiente para explicar todos os efeitos observados no estabelecimento do LES. Existem poucas informações na literatura sobre o tratamento não farmacológico e farmacológico do LES, bem como a respeito dos mecanismos das reações adversas observadas durante o tratamento que possam explicar os sinais e sintomas da doença. São necessários mais estudos para que o profissional de saúde possa obter maior conhecimento, a fim de contribuir para uma melhor qualidade de vida do paciente portador de LES.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente el tejido conectivo de origen desconocido y la naturaleza autoinmune que se caracteriza por la presencia de varios tipos de anticuerpos. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre los aspectos del tratamiento no farmacológico y farmacológico de la LES, incluyendo la patogenia, los factores de riesgo, agentes químicos que inducen lupus eritematoso sistémico, la epidemiología, prevalencia, métodos anticonceptivos durante el tratamiento, la terapia de reemplazo hormonal, los criterios de diagnóstico y los exámenes inmunológicos, lo que puede explicar la fisiopatología del LES. Porque esta es una revisión de la literatura con la sinergia de drogas palabras clave, y el lupus eritematoso sistémico physiopathology a través de Google Scholar, en MEDLINE y LILACS. La búsqueda incluyó todos los artículos publicados entre 1995 y 2009. Todavía hay muchas preguntas sin respuesta en relación con la fisiopatología del LES, donde la descripción del mecanismo fisiopatológico es insuficiente para explicar todos los efectos observados en el establecimiento de LES. Hay poca información en la literatura sobre el tratamiento no farmacológico y farmacológico de la LES, así como sobre los mecanismos de las reacciones adversas observadas durante el tratamiento que podría explicar los signos y síntomas de la enfermedad. Se necesitan estudios adicionales para el profesional de la salud para obtener un mayor conocimiento con el fin de contribuir a una mejor calidad de vida de los pacientes con LES.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease that primarily affects the connective tissue of unknown origin and autoimmune nature characterized by the presence of several types of autoantibodies. The objective of this study was to conduct a literature review on aspects of non-pharmacological and pharmacological treatment of SLE, including the pathogenesis, risk factors, chemical agents that induce SLE, epidemiology, prevalence, contraception during treatment, hormone replacement therapy, diagnostic criteria and immunological examinations, which may explain the pathophysiology of SLE. For this is a review of the literature using the key words Drug Synergism, and systemic lupus erythematosus through Google Scholar, MEDLINE and LILACS. The search included all articles published from 1995 to 2009. There are still many unanswered questions regarding the pathophysiology of SLE, where the description of the pathophysiological mechanism is insufficient to explain all the effects observed in the establishment of SLE. There is little information in the literature on non-pharmacological and pharmacological treatment of SLE, as well as about the mechanisms of adverse reactions observed during treatment that might explain the signs and symptoms of the disease. Further studies are needed for the health professional to gain greater knowledge in order to contribute to a better quality of life of patients with SLE.

DESCRITORES: Sinergismo farmacológico. Fisiopatologia. Lúpus eritematoso sistêmico.

DESCRIPTORES: Sinergismo Farmacológico. Fisiopatología. Lupus Eritematoso Sistêmico.

DESCRIPTORS: Drug Synergism. Physiopathology. Systemic lupus erythematosus.

INTRODUÇÃO

Por volta de 1851, o médico francês Pierre Cazenave, constatou em várias pessoas a presença de lesões avermelhadas na face estendendo-se ao nariz e às bochechas causando “feridinhas”. Comparou-as com mordidas de lobo, dando à doença o

nome de lúpus eritematoso (lúpus = lobo em latim, eritematoso = vermelho em grego)¹. Em 1895, o médico canadense, Sir William Osler, caracterizou a patologia, demonstrando o envolvimento de vários tecidos do corpo e adicionou a palavra “sistêmica” ao nome da doença²⁻³, nomeando-a de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

É uma doença inflamatória crônica que acomete principalmente o tecido conjuntivo, de causa desconhecida e de natureza autoimune, que pode expressar-se de maneira multissistêmica, caracterizada pela presença de diversos tipos de auto-anticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos oscilantes de exacerbações e remissões⁴.

METODOLOGIA

Neste contexto, fez-se uma revisão bibliográfica sobre o LES. Descreveram-se a fisiopatologia, etiopatogenia, fatores de risco, agentes químicos indutores, epidemiologia, prevalência na família, anticoncepção durante o tratamento do LES, terapia de reposição hormonal, critérios para diagnóstico, exames imunológicos, tratamento não farmacológico e farmacológico do LES.

Realizou-se uma revisão sistemática por meio do Google Scholar, MEDLINE e LILACS, usando os seguintes descritores *farmacological treatment, physiopathology* e *systemic lupus erythematosus*.

Foram selecionados artigos publicados entre 1998 e 2009. Foram utilizados todos os artigos encontrados, preferencialmente artigos de revisão, revisões sistemáticas e ensaios clínicos.

FISIOPATOLOGIA DO LES

No LES ocorrem várias anormalidades nas respostas do sistema imunológico celular e humoral com conseqüente produção de auto-anticorpos e deposição de imunocomplexos, que resultam nas manifestações clínicas multissistêmicas da doença. Esses auto-anticorpos são responsáveis, em grande parte, pelas lesões teciduais características da doença (incluindo anemia hemolítica, glomerulonefrite, artrite e vasculite) e também por induzir alterações em outros elementos do sistema imunológico⁵.

Estudos demonstram a presença de auto-anticorpos (anticorpos anti-nucleares, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP e anticorpos anti-fosfolípidos) antes da manifestação da doença clínica. Os anticorpos antinucleares foram identificados de forma precoce em comparação aos anticorpos anti-DNA e vários pacientes apresentam um aumento na concentração de anti-DNA antes do diagnóstico. Os anticorpos Anti-Sm e anti-RNP foram também identificados, sugerindo um alto nível de imunidade, resultando, portanto, em doença clínica. Os dados também sugerem que os anticorpos por si só não necessariamente resultam em doença clínica e que outros fatores, possivelmente genéticos e ambientais, podem ser importantes. Por meio desses achados, futuramente, haverá a possibilidade de prever o início da fase clínica do LES através da avaliação clínica e monitorização do desenvolvimento dos vários auto-anticorpos envolvidos na fisiopatologia do LES⁶.

A presença de anticorpos anti-nucleares (AAN) patológicos representa o ponto básico para o desenvolvimento do LES. É um fenômeno prevalente, que antecede em anos a eclosão clínica, serve como marcador diagnóstico e tem papel patogênico efetivo. No entanto, a presença de anticorpos anti-nucleares é fisiologicamente normal em humanos, desde que em baixas concentrações do tipo IgM⁷.

No LES observa-se um excesso de restos apoptóticos nos interstícios e adjacências de células fagocíticas. Admite-se que podem ser induzidas pelas populações celulares com *turnover* aumentado; ou pela deficiência primária das opsoninas que mediam sua fagocitose; ou ainda pela incapacidade na digestão celular do DNA. O excesso de restos apoptóticos e de antígenos nucleares pode induzir um estímulo à produção de anticorpos antinucleares, em células B naturais, ou pela via celular T-independente, por meio de receptores inatos (*toll-like receptors*) T-dependente, devido à ingestão desses fragmentos nucleares por células dendríticas, subsequente a apresentação a linfócitos T específicos e a sua apresentação a linfócitos B produtores de anticorpos antinucleares⁶.

Durante este processo, são expostos componentes nucleares e citoplasmáticos que não são habitualmente removidos pelo sistema imune e podem ocasionar reações imunes contra elementos nucleares, citoplasmáticos e da membrana plasmática. Contudo, quando expostas a células apoptóticas, as células dendríticas não ativam as células T, e não induzem necrose. Durante o *turnover* normal dos tecidos, as células

apoptóticas são capturadas pelas células dendríticas e transportadas para os gânglios linfáticos. No processo de tolerância em relação às células apoptóticas, pode ter tornado o indivíduo susceptível ao aparecimento de processos autoimunes e de auto-anticorpos característicos do LES⁸.

As células B inatas, os anticorpos antinucleares naturais e o processo de apoptose são fenômenos fisiológicos que ocorrem em todos os indivíduos não portadores de LES. Por sua vez, no LES pode ocorrer um desarranjo nesse equilíbrio. Dessa forma, a hiperreatividade do sistema imune pode encontrar um vasto número de diferentes defeitos genéticos que têm como resultado final a resposta imune exacerbada. Esses defeitos, se isolados, talvez até tenham sido úteis na evolução, conferindo resistência contra patógenos diversos. Mas, se um indivíduo acumula vários desses defeitos, por determinismo da hereditariedade, o resultado pode ser uma doença autoimune. A maioria dos genes candidatos até hoje confirmadamente associados ao LES encaixa-se nessa categoria. E também os novos genes que emergiram após os primeiros estudos pan-genômicos de alta vazão (GWA)⁷.

O defeito pode ser encontrado em quaisquer das moléculas atuantes no diálogo entre células imunes: citocinas, receptores, sinalizadores citoplasmáticos, fatores de transcrição nuclear. Pode ocorrer hiperreatividade nos defeitos com ganho de função em mecanismos ativadores e defeitos com perda de função em mecanismos inibitórios⁶.

Uma citocina chave que gera hiperreatividade no LES é o interferon alfa

(INF α) porque ativa células por ação autócrina e parácrina, promovendo expressão de HLA e induz a produção de anticorpos antinucleares, facilitando o dano tissular periférico na fisiopatologia do LES⁷.

ETIOPATOGENIA DO LES

O LES é mais comum em mulheres com ascendência africana, mas é considerado raro no oeste da África, sugerindo que fatores ambientais podem contribuir para o desenvolvimento do LES em mulheres cujos ancestrais migraram daquela região. No entanto, quando as mulheres que recentemente migraram da África Ocidental foram examinadas, a prevalência do LES foi semelhante à observada em mulheres afro-caribenhas, entretanto, de forma menos significativa em comparação às mulheres europeias⁸.

A idade de início ou o diagnóstico varia drasticamente entre as raças e entre os países. No *Lupus Hopkins Cohort*, um estudo de coorte prospectivo, a idade média do diagnóstico é de 33,2 anos em brancos e 31,3 anos em africano-americanos. A idade de início parece ser mais cedo nas mulheres do que em homens⁹.

O LES se manifesta, na maioria dos casos, em mulheres após a puberdade, sugerindo que os fatores hormonais podem estar envolvidos na etiologia da doença. Pesquisas mostram que os linfócitos possuem receptores de estrógeno, podendo os hormônios puberais causar estímulo de ativação e proliferação policlonal. A expansão policlonal linfocítica resulta em apoptose⁷.

Vários estudos observaram alterações no metabolismo dos estrógenos e andrógenos em pacientes com LES, incluindo a diminuição dos níveis de androgênios (androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona e testosterona) em pacientes do sexo feminino, especialmente naquelas com manifestações clínicas da doença¹⁰.

A proporção de LES entre o sexo feminino e masculino é de 9:1 nos anos reprodutivos, mas muito menor no período pré-púbere. Os contraceptivos orais à base de estrogênio aumentam em 1,9 vezes a probabilidade de desenvolver LES. Os receptores de estrogênio são identificados em macrófagos, células endoteliais e linfócitos. Além disso, os estrogênios influenciam na produção de citocinas e expressão de genes envolvidos na apoptose que pode ser observada no LES¹¹.

Distúrbios físicos e emocionais provocados por diferentes tipos de fatores que alteram o equilíbrio interno do organismo podem estar associados à causa ou agravamento do LES. Estudos demonstram que linfócitos de pacientes cronicamente estressados são resistentes ao tratamento *in vitro* com glicocorticóides, comparados com os de indivíduos do grupo controle. Esses achados são de extrema relevância, uma vez que os glicocorticóides sintéticos são amplamente usados para controlar a resposta inflamatória em casos de doenças auto-imunes como o LES¹².

FATORES DE RISCO

Várias substâncias químicas podem exercer influência sobre as metiltransferases,

enzimas que efetuam a metilação do DNA podendo contribuir para o desenvolvimento de LES⁷.

A fotossensibilidade é um sintoma comum dos pacientes com LES. A maioria das lesões cutâneas do LES, mas não todas, ocorrem em zonas expostas ao sol e podem ser exacerbadas pela exposição à radiação UV da luz solar ou de outras fontes. A exposição significativa à radiação UV leva à apoptose dos queratinócitos e à acumulação de restos celulares apoptóticos na pele⁸.

Infecções em geral, viroses e malária em particular, provocam expansão policlonal linfocítica que podem induzir apoptose. Este processo pode ser um estímulo à produção de anticorpos antinucleares. O vírus de Epstein-Barr, especialmente, tem ação direta em uma subpopulação B natural, que produz anticorpo inato, com a cadeia VH4, que tem reatividade antinuclear, o que pode ser o desencadeador de uma resposta crônica da célula T durante o desenvolvimento do LES⁷.

AGENTES QUÍMICOS INDUTORES DE LES (LID)

O Lúpus Induzido por Drogas (LID) é definido como o LES idiopático relacionado à exposição temporária e contínua a determinados fármacos. A resolução do quadro ocorre, normalmente, com a suspensão do medicamento desencadeante¹³.

Entre as diversas teorias propostas para o processo de indução de auto-imunidade pelas drogas, as mais aceitas são: a inibição da metilação do ácido desoxirribonucléico (DNA) por algumas drogas, o que permitiria a ativação das células

T; a oxidação de certas substâncias pelos monócitos, gerando metabólitos ativos que ocasionam ativação das células apresentadoras de antígenos e/ou a interferência dos metabólitos de determinadas drogas induzindo uma tolerância do sistema imune¹³⁻¹⁴.

As drogas associadas ao LID podem ser classificadas em quatro grupos¹³. A ilustração 1 descreve a classificação das drogas relacionadas com a ocorrência de LID.

GRUPO	DROGAS
Grupo I	Hidralazina; Procainamida; Isoniazida; Metildopa; Clorpromazina; Quinidina e Minociclina
Grupo II	Sulfassalazina; Anticonvulsivantes (carbamazepina, etosuximida, fenitoína, difenilhidantoína, primidona, trimetadiona, valproato); Drogas antitireoidianas (propiltiouracil, metimazol), Terbinafina, Estatinas (sinvastatina, lovastatina, fluvastatina); Penicilamina; Betabloqueadores (propranolol, atenolol, acebutolol, labetalol, pindolol, metoprolol, timolol); Hidroclorotiazida, Interferon α (IFN α), Fluorouracil.
Grupo III	Sais de ouro; Antibióticos (penicilina, estreptomicina, tetraciclina, ciprofloxacina, rifampicina), Griseofulvina, Fenilbutazona; Estrógenos (anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal); Reserpina, Lítio, Ácido paraaminosalicílico, Captopril, Bloqueadores dos canais de cálcio, Clonidina, Hidroxiuréia, Genfibrozila.

Ilustração 1: Classificação das drogas relacionadas com a ocorrência de LID
Fonte: Dados secundários (2010).

Por sua vez, a ilustração 2 descreve os principais achados clínicos e laboratoriais do LID e LES, comparando-os.

EPIDEMIOLOGIA DO LES

A etiologia do LES é pouco esclarecida, seu desenvolvimento está relacionado à predisposição genética, sendo desencadeada por fatores hormonais e ambientais^{1;15}.

A prevalência do LES na população americana varia de 15 a 122 casos a cada 100.000 indivíduos na população, variando de acordo com a etnia, sexo e idade. No Brasil, ainda não foram realizados estudos epidemiológicos, mas há uma estimativa, com base na frequência dos casos de aproximadamente 16.000 a 80.000 casos por 100.000 habitantes¹⁶⁻¹⁷.

PREVALÊNCIA DO LES FAMILIAR

Parentes de primeiro grau de pacientes com LES possuem uma probabilidade vinte vezes maior para o desenvolvimento do LES do que a população em geral. Taxas de concordância em pares de gêmeos idênticos estão entre as mais altas das doenças auto-imunes (24 a 58%) em comparação aos valores de gêmeos não idênticos (3 a 10 %). Esses dados demonstram o mecanismo genético complexo e poligênico, uma vez que pelo menos 100 genes podem estar envolvidos com a doença em humanos. Alguns desses genes promovem o desenvolvimento do LES, enquanto outros influenciam clínica ou biologicamente a expressão da doença. A produção de auto-anticorpos parece ser dependente desses fatores genéticos, como demonstra a prevalência superior de 70 a 80% de anticorpos antinucleares em famílias de pacientes com LES^{2;18}.

ANTICONCEPÇÃO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM PORTADORAS DE LES

A anticoncepção em pacientes portadoras de LES pode ser feita com progesterona e métodos de barreira ou com associação de ambos. Os progestágenos podem ser utilizados, uma vez que não induzem alterações do quadro patológico do LES. O uso de anticoncepcional oral com estrógenos em baixas doses e a terapia de reposição hormonal não promove aumento significativo do risco de exacerbações leves ou moderadas. Para minimizar riscos, recomenda-se que estas terapias sejam utilizadas em pacientes com doença inativa, na ausência de doença grave e de anticorpos antifosfolípidos, histórico prévio de trombose, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica¹⁹.

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DO LES

Na ilustração 3 descreve os 11 critérios definidos em 1971, revisados pela primeira vez em 1982 e pela segunda vez em 1997, para o diagnóstico do LES pela Sociedade Americana de Reumatologia.

Na prática clínica, foi estabelecida como critério diagnóstico do LES a presença de pelo menos quatro critérios dos 11 definidos. Esses critérios foram desenvolvidos com o objetivo de uniformizar a definição do LES para estudos científicos, e, embora raro, é possível a identificação de pacientes com LES sem a presença de quatro dos 11 critérios de classificação²⁰.

EXAMES UTILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO DO LES

A avaliação laboratorial reforça o diagnóstico quando se observar alterações tais como: leucopenia, anemia, linfopenia, plaquetopenia e alterações do sedimento urinário. De particular importância para o diagnóstico de LES é a pesquisa de anticorpos ou fatores antinucleares (FAN) por imunofluorescência indireta (IFI), utilizando como substrato as células HEp-2, conforme proposta do II Consenso Brasileiro sobre Laudos de FAN²¹. A positividade desse teste, embora não específico para o diagnóstico de LES, serve como triagem em virtude de sua alta sensibilidade (maior que 95%) e alto valor preditivo negativo^{4;15}.

Outros exames são pesquisa de **anticorpos anti-DNA Nativo ou de Dupla Hélice** encontrados primariamente no LES numa frequência de 70 a 80% dos casos; **velocidade de Hemossedimentação** para verificar a existência de marcadores de resposta inflamatória; **Proteína C Reativa (PCR)** considerada como marcador padrão-ouro para a inflamação. Deve ser utilizado como auxiliar no diagnóstico, controle terapêutico e acompanhamento de diversas patologias, uma vez que é o mais sensível e precoce indicador de processos inflamatórios resultantes de infecções, carcinomas, necrose tecidual e cirurgias; **pesquisa de células LE**, uma forma indireta de avaliar a presença de anticorpos antinucleares²²⁻²³.

TRATAMENTO DO LES

Não existem programas de tratamento iguais para todos os pacientes. Considera-se o grau de evolução da doença bem como as queixas de cada paciente. Muitas vezes são

utilizados vários medicamentos ao mesmo tempo para controlar os sinais e sintomas do LES.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Algumas medidas gerais não-farmacológicas são recomendadas como parte importante da abordagem terapêutica inicial de um paciente com LES, dentre¹⁹:

- a) Educação: informar ao paciente e a seus familiares sobre a doença e sua evolução, possíveis riscos, recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento, e a necessidade de cumprimento das medidas médicas;
- b) Apoio psicológico: transmitir otimismo e motivação ao paciente;
- c) Atividade física: repouso nos períodos de atividade sistêmica da doença deve ser recomendado. Por causa da redução da capacidade aeróbica, medidas visando a melhora do condicionamento físico devem ser estimuladas. A atividade física regular reduz risco cardiovascular e promove melhora da fadiga e da qualidade de vida²⁴;
- d) Dieta: não há evidência científica de que os alimentos possam influenciar o desencadeamento ou a evolução da doença. Recomenda-se a adoção de dieta balanceada, evitando-se excessos de sal, carboidratos e lipídios. A suplementação da vitamina D deve ser considerada em todos os pacientes devido ao déficit ocasionado na fotoproteção;

- e) Proteção: Há necessidade de protetores solares com FPS de, no mínimo, 15 devendo ser utilizados em quantidade generosa pela manhã e reaplicados mais de uma vez ao dia. O uso de bloqueadores solares de amplo espectro pode trazer benefício adicional pela capacidade de proteção contra UV-A;
- f) Evitar tabagismo: diminui a eficácia dos antimaláricos, favorecendo a manutenção ou a piora das lesões cutâneas;
- g) Controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular: glicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico tem a finalidade de reduzir a atividade inflamatória da doença, controlar sinais e sintomas e reduzir complicações. Ele deve ser individualizado para cada paciente e depende dos órgãos ou dos sistemas comprometidos, bem como da gravidade desses acometimentos. Os glicocorticóides e os antimaláricos são as drogas mais utilizadas. Em situações de maior gravidade, como na presença de comprometimento renal e comprometimento neurológico, a terapia pode ser mais agressiva com elevadas doses de corticosteróide, muitas vezes associado a imunossupressor^{15;19}.

- a) **Drogas antiinflamatórias:** As drogas antiinflamatórias divididas em duas subcategorias: antiinflamatórios não esteróides e corticosteroides, aliviam os

sintomas do lúpus reduzindo a inflamação responsável pela dor e pelo desconforto. Os antiinflamatórios são, de longe, os medicamentos mais usados no tratamento do lúpus, particularmente quando o paciente apresenta sintomas como febre baixa, fadiga, artrite, ou pleurisia. A melhora dos sintomas geralmente é notada após vários dias de tratamento. Na maioria das pessoas com LES, os antiinflamatórios são os únicos medicamentos necessários para controlar a doença²⁵;

b) Antimaláricos: Os antimaláricos são muito úteis para sintomas constitucionais crônicos e manifestações cutâneas e músculo-esquelético não responsivas aos antiinflamatórios não esferoidais e baixas doses de corticosteróides ou quando ocorre recorrência durante a retirada destas medicações. Os antimaláricos controlam 75% dos casos de LES com comprometimento cutâneo. São utilizados de forma contínua para reduzir a atividade do LES ou como poupador de corticosteróide. O maior problema quanto ao seu uso se refere à toxicidade ocular, devido à sua deposição no epitélio pigmentar da retina. O dano precoce geralmente é reversível, geralmente assintomático, necessitando exame oftalmológico frequente²⁶;

c) Imunossupressores: A ciclofosfamida se destaca, hoje, por sua eficácia no tratamento de nefrite lúpica grave, mostrando resultados melhores em relação ao corticóide na prevenção da exacerbação da nefrite no LES. A ciclofosfamida está contra-indicada na gravidez. As reações adversas são frequentes e as mais comuns são: gosto amargo (48%), hiperemia facial (40%), vômitos (78,3%) e

náuseas (48,3%). Por conta disso, pode ser necessária uma terapia adicional com antieméticos. A avaliação clínica da resposta terapêutica é realizada por meio de hemograma conforme resposta clínica individual²⁷.

Além dos efeitos adversos citados anteriormente, a ciclofosfamida tem sido associada à ocorrência de alterações menstruais nas pacientes com LES em tratamento com a droga. A amenorréia é citada em 11,7 - 37,3% e a falência ovariana prematura em 11,3 - 14,9% das pacientes. A incidência da mesma aumenta, significativamente, com o avanço da idade das pacientes em uso da ciclofosfamida, que é importante a partir de 30 anos²⁷.

No primeiro estudo duplo-cego, randômico e controlado com placebo avaliaram-se a eficácia e tolerabilidade do metotrexato em pacientes com LES. Este estudo mostrou que o metotrexato pode ser efetivo no controle de LES com atividade leve, principalmente com comprometimento articular e cutâneo, além de poupar o uso de corticosteróide. Embora os efeitos colaterais sejam frequentes, a maioria deles é de intensidade leve, não necessitando suspender a medicação²⁸.

Ainda, vale ressaltar, que pessoas com LES normalmente precisam de outros medicamentos para o tratamento das complicações normalmente observadas na doença. Exemplos desses tipos de medicamentos incluem diuréticos contra a retenção de fluidos, drogas contra a hipertensão, anticonvulsivantes, e antibióticos para o tratamento de infecções²⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não existe um programa de tratamento igual para todos os pacientes, sendo considerado o grau de evolução da doença bem como as queixas de cada paciente. Existem poucas informações na literatura sobre o tratamento não farmacológico e farmacológico do LES, bem como a respeito dos mecanismos das reações adversas observadas durante o tratamento do LES que possam explicar os sinais e sintomas da doença. São necessários mais estudos para que o profissional de saúde possa obter informações e conhecimento, a fim de contribuir para uma melhor qualidade de vida do paciente portador de LES.

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO AD. A doença como ponto de mutação: os processos de significação em mulheres portadoras de lúpus eritematoso sistêmico. Dissertação (Mestrado em Psicologia). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2004.
2. BACK LKC. Lúpus Eritematoso Sistêmico: pesquisa de marcadores moleculares de susceptibilidade e prognóstico. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.
3. GOMES DQC et al. Lúpus eritematoso: uma revisão literária. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, 2004; v.3, n. 4, p. 219-26.
4. BALDAÇARA LR. Manifestação atípica de linfadenopatia no lúpus eritematoso sistêmico. *Revista de Biociências*, Taubaté, 2005; v. 11, n. 1-2, p. 93-97.
5. KAYSER C; ANDRADE LEC. Disfunção tímica e suas possíveis implicações nas alterações imunológicas do Lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, 2003; v. 3, n. 1, p. 26-31.
6. D'CRUZ DP; KHAMASHTA MA; HUGHES GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2007; v. 369, p. 587-96.
7. PASSOS LFS. Medicina genômica no lúpus eritematoso sistêmico. *Jornal da LIRNNE*, 2008; v. 4, n. 1, p. 152-59.
8. FONSECA SB. Lúpus eritematoso sistêmico: causas, mecanismos patológicos e alvos terapêuticos futuros. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - ICBAS-UP, Porto, 2009.
9. PETRI M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2002; Vol. 16, No. 5, p. 847-58.
10. CHANG DM et al. Dehydroepiandrosterone suppresses interleukin 10 synthesis in women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2004; v. 63, p. 1623-26.
11. ROOD MJ et al. Female sex hormones at the onset of systemic lupus erythematosus affect survival. *British Journal of Rheumatology*, 1998; V. 37, n. 9, p. 1008-10.
12. BAUER ME. Estresse: como ele abala as defesas do corpo? *Ciência Hoje*, 2002; v. 30, n.179, p. 20-25.
13. MOTA LMH et al. Lúpus induzido por drogas – da imunologia básica à aplicada. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2007; v. 47, n.6, p. 431-37.
14. BRUNS A; GOLDENBERG J. Artropatias iatrogênicas droga-induzidas. *Einstein*, 2008; v. 6, p. 128-132.
15. SATO EI et al. Consenso brasileiro para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2002; v. 42, n. 6, p. 362-70.
16. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA [Internet site]. Disponível em: <http://www.reumatologia.com.br>. Acesso em 08 agosto 2010.
17. WONG M; TSAO BP. Current topics in human SLE genetics. *Seminars in Immunology*, 2006; v.28, p.97-107.
18. TSAO BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Current Opinion in Rheumatology*, 2004; v.16, p.513-21.
19. BORBA EF et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2008; v. 48, n.4, p. 196-207.
20. MAGALHÃES MB; DONADI EA; LOUZADA P. Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico: Abordagem diagnóstica e terapêutica na sala de urgência. *Medicina*, Ribeirão Preto, 2003; v. 36, p. 409-17.
21. DELLAVANCE A et al. II Consenso Brasileiro de fator antinuclear em células HEp-2. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2003; v. 43, n. 3, p. 129-140.
22. TAN EM et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*, 1997; v. 40, n. 9, p. 1601-11.
23. DELLAVANCE A; ANDRADE LEC. Como

interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, 2007; v. 43, n.3, p. 157-168.

24. CLARKE-JESSEN AC et al. Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Care & Research*, 2005; v. 53, n. 2, p 308-12.

25. MONTEIRO ECA; TRINDADE JMF; DUARTE ALBP; CHAHADE WH. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES). *Temas de Reumatologia Clínica*, 2008; v. 9, n. 2, p. 53-63.

26. SOUTO LB; DAOLIO L; MACEDO CG. Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Temas de Reumatologia Clínica*, 2007; v. 8, n. 1, p. 20-23.

27. REIS MG; LOUREIRO MDR; SILVA MG.

Aplicação da metodologia da assistência a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em pulsoterapia: uma experiência docente. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, 2007; v. 60, n. 2, p. 229-32.

28. CARNEIRO JRM; SATO EI. Estudo clínico randômico e duplo-cego com metotrexato em lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 1999; v. 39, n. 4, p. 203-210.

29. BEZERRA ELM; VILAR MJP; BARBOSA OFC et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2005; v. 45, n. 6, p. 339-42.

ANEXOS

CARACTERÍSTICA	LID	LES
Idade de início da doença	Entre 50 a 70 anos	Idade reprodutiva
Relação mulher: homem	1:1	9:1
Gravidade	Leve	Variável
Comprometimento SNC	Não	Sim
Comprometimento renal	Não	Sim
Manifestação epidérmica	Eritema nodoso, púrpuras e lúpus subagudo.	Eritema malar, fotossensibilidade, aftas orais.
Fenômeno de Raynaud	Raro	Comum
Anticorpos anti-histona	> 95%	50%
Anticorpos anti-DNA	< 5%	50% a 70%
Prognóstico	Remissão com a suspensão da droga	Crônico e recorrente

Ilustração 2: Comparação dos principais achados clínicos e laboratoriais entre o LID e o LES idiopático
Fonte: Dados secundários (2010).

SINAIS E SINTOMAS	CARACTERÍSTICAS
Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a poupar sulco nasolabial.
Lesão discóide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
Fotossensibilidade	Exantema cutâneo, como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou conforme observado pelo médico.
Úlceras orais e/ou nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
Serosite	Pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
Comprometimento renal	Proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) presente em três amostras e/ou alterações no sedimento urinário (hematúria, cilindros granulosos)
Alterações neurológicas	Convulsões e psicose (descartando distúrbios metabólicos, infecção ou uso de medicações).
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões), l infopenia (menor que 1.500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa).
Alterações imunológicas	Anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm, ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso positivo para sífilis, por no mínimo seis meses.
Anticorpos antinucleares	Concentração anormal de anticorpo anti-nuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas

Ilustração 3: Sinais e sintomas do LES
Fonte: Dados secundários (2010).

REVISTA ESTÁCIO

saúde