

JENIFER MARIANO DE CAMPOS

*Curso de Farmácia, Faculdade Metropolitana
Unidas-FMU, São Paulo, Brasil.*

THAIS MANCINI SILVA

*Curso de Farmácia, Faculdade Metropolitana
Unidas-FMU, São Paulo, Brasil.*

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Departamento de Farmacologia, Universidade
Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo,
Brasil.*

*Recebido em janeiro de 2017.
Aprovado em maio de 2017.*

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica que afeta predominantemente mulheres jovens em idade reprodutiva. A doença é caracterizada por períodos de atividade intercalados por períodos de remissão que podem durar meses ou anos e pode afetar múltiplos órgãos e sistemas. O diagnóstico da doença pode ser feito de forma clínica onde se seguem os 11 critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia. O tratamento da doença é muito amplo e um dos medicamentos de uso obrigatório para pacientes diagnosticados com LES são os anti-maláricos. Outros tratamentos incluem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, imunoglobulina intravenosa, retinóides, danazol, clofazamina, rituximabe e anti-coagulantes.

Palavras-Chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Doença autoimune. Inflamação. Tratamento farmacológico.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune systemic disease who affect with preference women's in reproductive age. The disease is characterized by periods of activity alternate by remission can be persist during months or years and can be affect multiples organs and systems. The diagnostic criteria can be realized by clinical form second 11 criteria establish by American College of Rheumatology. The treatment of disease is very ample and one of obligatory pharmacologic treatment includes the antimalarial. Others pharmacologic treatments include non steroidal anti inflammatory, methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, endovenous immunoglobulins, retinoid, danazole, clofazamine, rituximab and anti coagulants.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Autoimmunity. Autoimmune disease. Inflammation. pharmacological treatment.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eri tematoso Si stêmi co (LES) é uma doença autoimune mul ti ssi têmi ca, i nflamatória crôni ca com mani festações cl íni cas pol i mórfi cas, com períodos de exacerbações e remi ssões. O desenvol vi mento da doença está associo do a combi nação de fatores genéti cos e ambi entai s (Borba et al., 2008).

O LES possui maior inci dência em mul heres jovens em fase reproduti va, numa proporção de 10 mul heres para cada homem. A doença pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo (Rus & Hochberg, 2002).

O LES apresenta três formas cl íni cas, as formas hi stol ógi cas estão di stri buí das nas formas aguda, subaguda (forma anul ar e psori asi forme) e crôni cas (Lúpus di scóide, profundas e tumi dus) (Figura 1A, B, C) (Costa & Coimbra, 2014). As mani festações cl íni cas no LES i ncl uem o rash cutâneo (Fi gura 1D), dor arti cul ar, fadi ga, dor de cabeça, dor no pei to durante a i nspi ração, febre sem causa aparente, perda de cabel o, fotossensi bi lidade, l infomegalia e Sí ndrome de Raynaud (Fi gura 1E) (Magalhães et al., 2003; Danckenko et al., 2006).

Figura 1. Mani festações cl íni cas em paci entes com LES.



A. Lúpus di scóide: I esões ci catrí ci ai s com pl acas hi perpi gmentadas. B. Lúpus subagudo: I esões psori asi formes com rash mal ar. C. Lúpus tumi dus: edema com I esões i nfi ltrati vas. D. Lúpus eri tematoso si stêmi co: rash mal ar. E. Sí ndrome de Raynaud (Costa & Coimbra, 2014).

O di agnósti co cl íni co de LES é realizado utilizando-se os critéri os de cl assi fi cação propostos pelo Ameri can Col lege of Rheumatol ogy (ACR), descri tos no Quadro I (Tan et al., 1982; Hochberg, 1997).

Quadro I: Critérios propostos para o diagnóstico do LES.

Nº	Crítérios
1	Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo;
2	Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia;
3	Fotossensibilidade: exantema cutâneo, como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou conforme observado pelo médico;
4	Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas usualmente indolores, observadas pelo médico;
5	Artrite: artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular;
6	Serosite: pleurís (dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, ou evidência de derrame pericárdico);
7	Comprometimento renal: proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal;
8	Alterações neurológicas: convulsão (ausência de outra causa) ou psicose (ausência de outra causa);
9	Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões), linfopenia (menor que 1.500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa);
10	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;
11	Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente em qualquer época na ausência de drogas conhecidas associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Um dos mais importantes métodos para detecção de autoanticorpos é a pesquisa de anticorpos antinucleares (FAN) utilizando células HEP-2 como substrato, em substituição aos antigos substratos de tecido animal (imprint). É uma linhagem celular derivada de carcinoma de laringe humano, e a sua padronização como substrato para a pesquisa de FAN teve um impacto considerável no aumento da sensibilidade no diagnóstico de doenças autoimunes (Geller & Scheinberg, 2015).

No LES 5% a 10% dos indivíduos com a doença têm FAN negativo em imprint de fígado de camundongos, ao passo que este número cai para menos de 1% quando se utiliza como substrato células HEP-2 (Aoki, 2007). Existem dezenas de padrões de fluorescência descritos em células HEP-2, mas os mais comuns são o homogêneo, pontilhado, pontilhado fino, pontilhado fino denso, nuclear e centrométrico, além dos padrões citoplasmáticos (Borba et al., 2008).

O FAN utilizando como substrato células HEP-2 não consegue definir qual o anticorpo específico presente no soro (Geller & Scheinberg, 2015). Apenas em alguns casos raros (associação do padrão centromérico com anticorpos anticentromero), a correlação do padrão com o autoanticorpo tem alta especificidade (Aoki, 2007). A técnica de FAN atualmente apresenta automação tanto no preparo das lâminas quanto na leitura de microscopia, como o sistema automatizado em leitura do FAN (Europattern Nova-View, Helios, Akliades) (Aoki, 2007; Borba et al., 2008).

A imunofluorescência indireta pode ainda ser utilizada para a detecção específica de alguns autoanticorpos como o anti-dsDNA (utilizando o protozoário flagelado *Criethidia lucilliae* como substrato), ou anticorpo anti-mitocôndria, anti-músculo liso ou anti-mirossômos (utilizando tecidos animais como substrato) (Aoki, 2007).

A imunodifusão dupla é um método utilizado para a detecção de autoanticorpos específicos, por serem mais rápidos, apresentar menos variáveis e serem de fácil execução. A imunodifusão dupla é realizada em gel de agarose, onde as amostras são aplicadas em “poços” circulares no gel. A medida que a difusão ocorre, a interação

antígeno-anticorpo forma anéis de precipitação, cuja concentração é proporcional ao raio do anel de precipitação (Borba et al., 2008).

Os métodos imunoenzimáticos fornecem resultados qualitativos, quantitativos e semi-quantitativos, o que pode auxiliar o clínico a definir a associação dos achados com doença autoimune. O ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) é um ensaio imunoenzimático, consiste num anticorpo conjugado a uma enzima capaz de modificar um cromógeno, através da reação com seu substrato específico, gerando colorações diferentes de acordo com o cromógeno (Geller & Scheinberg, 2015).

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico deve ser individualizado, dando atenção aos órgãos ou sistemas que estão sendo comprometidos e sua gravidade. Se o tratamento apresentar resultados ineficazes deve-se incluir outras medicações a fim de aumentar a eficácia do tratamento.

Um dos medicamentos mais utilizados em pacientes com LES são os anti-inflamatórios, que podem reduzir a atividade da doença e o controle da serosite e miosite (Borba et al., 2008). Este fármaco evita o uso de corticóides e auxilia no controle da displipidemia e hipercoagulabilidade (Rossoni et al., 2011). A avaliação oftalmológica regular com exame de fundo de olho evita a retinopatia. Os efeitos adversos decorrentes do seu uso incluem náuseas, cefaléia e tontura (Assis & Baaklini, 2009).

O micofenolato de mofetila é um inibidor reversível da inosina monofosfato desidrogenase, enzima envolvida no controle da síntese de novo das purinas. O micofenolato de mofetila apresenta superioridade em relação à ciclofosfamida no controle da atividade da doença, com resultado significativo no tratamento da nefrite proliferativa. Sua dose varia entre 3 e 5 mg/kg/dia (Ribeiro et al., 2008).

Os anti-inflamatórios não hormonais ou não esteroidais (AINHs) constituem um grupo heterogêneo de compostos de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente nos tecidos inflamados e ligam-se à albumina plasmática. Sua absorção é rápida e completa e não atravessam imediatamente a barreira hematoencefálica (Brenol et al., 2000).

Todos os AINHs são convertidos em metabólitos inativos pelo fígado e são excretados pela urina. Os salicilatos têm a meia-vida ampliada com o aumento da concentração plasmática do fármaco, pela capacidade do fígado de biotransformá-los quando utilizados em altas doses (Sacchetti & Ferriani, 2013). Os AINHs mais lipossolúveis como cetoprofeno, naproxeno e ibuprofeno atravessam a barreira hematoencefálica e penetram no sistema nervoso central (SNC), estando associados com leves alterações no humor e função cognitiva (Brenol et al., 2000).

Os AINHs inibem as isoformas da enzima ciclooxigenase (cox), levando à redução da síntese das prostaglandinas, prostacilinas e tromboxane A₂. Existem duas isoformas de cox; a cox-1, constitutiva, presente em quase todos os tecidos e a cox-2 ou induzida, presente principalmente nos locais de inflamação (Serhan & O'Liw, 2001). A cox-1 é essencial para a manutenção do estado fisiológico normal, incluindo a proteção da mucosa gastrointestinal, controle do fluxo sanguíneo renal e funções dos sistemas nervoso central, pulmonar, cardiovascular e coagulação; enquanto que a cox-2 está associada a dor, edema e febre (Sacchetti & Ferriani, 2013).

O uso crônico deve ser evitado com base nos seus efeitos adversos gastrointestinais, renais e cardíacos (Serhan & O'Liw, 2001). Os AINHs são efetivos no controle de manifestações articulares leves e serosites.

Foram desenvolvidos AINHs que inibem preferencialmente a cox-2, mantendo um bloqueio parcial da cox-1. O meloxicam e a nimesulida são inibidores seletivos da cox-2 de primeira geração e o celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, parecoxibe e lumiracoxibe são inibidores de segunda geração mais específicos da cox-2 (MacDonald et al., 2016).

A talidomida é indicada em casos de lesões cutâneas não responsivas ao tratamento usual e lesões hipertróficas verrucosas. Devido ao potencial teratogênico seu uso deve ser criterioso. As doses podem variar entre 100 a 200 mg/dia (Sato et al., 2006). A talidomida inibe a produção do fator de necrose tumoral (TNF- α), um potente estimulador da inflamação. Essa inibição é seletiva, pelo aumento da degradação do RNA mensageiro sem afetar outras atividades imunomoduladoras (Silveira et al., 2001).

Os corticosteróides, ou anti-inflamatórios hormonais ou esteróides são hormônios esteróides produzidos no córtex adrenal a partir do colesterol e se dividem em glicocorticóides (cortisol), mineralocorticóides (aldosterona) e 17-cetosteróides (androgênicos). A hidrocortisona (cortisol) é produzida na zona fasciculada do córtex adrenal, em quantidades próximas a 10 mg/dia, sendo metabolizada no fígado (Dejean & Richard, 2013). Diferentes modificações na molécula do cortisol dão origem aos demais corticosteróides, naturais e sintéticos, gerando um fármaco com maior potência anti-inflamatória e menores efeitos colaterais (Barnes, 2010) (Quadro II).

Por serem lipofílicos os corticosteróides cruzam a membrana celular e penetram no citoplasma se ligando a receptores específicos e depois alcançam o núcleo. Integram com o DNA e regulam a ativação e supressão de diferentes genes como os responsáveis pela síntese de citocinas, enzimas indutíveis durante o processo inflamatório como a cox-2 e moléculas de adesão celular (Errante et al., 2014).

As diferenças mais importantes entre os diversos corticosteróides disponíveis são com relação a duração da ação; potência glicocorticóide relativa e potência mineralocorticóide relativa. Em relação à duração de ação, são classificados como de curta, média ou longa ação, de acordo com o tempo de supressão do ACTH após uma única dose equivalente a 50 mg de prednisona (Borba et al., 2008).

A potência relativa dos corticosteróides depende da sua afinidade pelo receptor plasmático, entretanto, a medida dessa potência se baseia não apenas na potência biológica intrínseca, mas também na duração da ação (Errante et al., 2014).

Quadro II: Efeito dos corticosteróides sobre o processo inflamatório e resposta imune.

Nº	Efeitos
1	Interferem na circulação das células imunes, com redução no número de linfócitos periféricos, especialmente das células T; induzem granulocitose, mas inibem o acúmulo de neutrófilos no local da inflamação
2	Promovem apoptose das células linfóides.
3	Inibem a síntese linfocitária de uma variedade de citocinas.
4	Modulam direta e indiretamente a função das células B.
5	Inibem a resposta proliferativa dos monócitos e sua diferenciação em macrófagos; inibem suas funções fagocítica e citotóxica.
6	Inibem o movimento de células e fluidos a partir do compartimento intravascular, impedindo a resposta inflamatória local.
7	Inibem a ação da histamina, a síntese de prostaglandinas e a ação dos ativadores do plasminogênio.
8	Promovem o catabolismo. Bloqueiam a entrada de glicose para os tecidos, aumentam a quebra proteica e induzem uma menor síntese proteica na musculatura, pele, osso, tecido conjuntivo, gordura e tecidos linfóides.

Embora a corticoterapia tenha diversas indicações e frequentemente seja mantida em dose baixa para controle da doença, os corticóides são indicados pelo menor tempo e na menor dose efetiva possíveis, pois a maior parte das complicações é dose e tempo-dependente. Doses altas devem ser justificadas por acometimentos graves com risco de sequelas ou de vida (Kiro & Boumpas, 2002).

A prednisona é o corticosteróide mais utilizado; dose anti-inflamatória abaixo de 0,5 mg/kg/dia pode ser usada em casos de artrite, lesões cutâneas, serosite e manifestações hematológicas. Doses mais altas, de 0,75 a 1,0 mg/kg/dia podem ser úteis

em caso de maior gravidade como leucopenia ou trombocitopenia. A pulsoterapia com metilprednisona tem indicação na nefrite, encefalite, mielite transversa e outras manifestações graves (Bezerra et al., 2004).

A dapsona é um fármaco com indicação para lesões bolhosas, mas nunca como único fármaco, na dose de 100 mg/dia (Paniker & Levine, 2001).

Os corticóides tópicos podem ser efetivos em grande parte das lesões cutâneas, porém não devem ser aplicados na face, especialmente os do tipo fluorado, por causar atrofia cutânea (Ribeiro et al., 2008).

A infiltração intra-articular com hexacetona de triancinolona é uma alternativa bastante eficaz no tratamento de mono ou oligoartrites persistentes, devendo ser realizado o diagnóstico diferencial de artrite infecciosa e osteonecrose asséptica (Borba et al., 2008).

Imunossupressores

Pacientes com LES podem apresentar melhora com o tratamento imunossupressor, em especial nas manifestações mais graves do LES como nefrite ou encefalite (Hauova et al., 2001; Houssiau et al., 2002; West, 2007).

O metotrexato inibe a síntese de DNA e RNA, sendo utilizado em manifestações articulares mais intensas e refratárias, e pode ser uma alternativa na persistência de lesões cutâneas. Comumente é associada a anti-maláricos e corticosteróides, em dose que varia de 7,5 a 15,0 mg/semana (Klumba et al., 2015).

A ciclofosfamida é utilizada para manifestações de alta gravidade como vasculite do sistema nervoso, nefrite e hemorragia alveolar, frequentemente associada a dose imunossupressora de corticosteróides, ambos na forma de pulsoterapia. É o fármaco de escolha para o tratamento de nefrite proliferativa. Seu custo também é elevado e limitado pelo risco de infecções oportunistas (Opastirakul & Chartapisak, 2005).

O protocolo sugerido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia é a pulsoterapia mensal com ciclofosfamida na dose de 0,5 a 1,0 mg/m² de superfície e corporal durante seis meses, seguido por intervalos trimestrais até a normalização do sedimento urinário (Klumba et al., 2015). Seus efeitos colaterais incluem insuficiência gonadal e aumento do risco de infecções. A cistite hemorrágica é mais comum com uso oral ou em pacientes com volume de diurese muito reduzido ou bexiga neurogênica, levando ao maior tempo de contato de seu metabólito com a parede vesical. Nesta situação, pode ser usado um fármaco uroprotetor (Austin et al., 2009).

A azatioprina é um análogo das purinas que age na supressão da síntese de DNA por metabólitos da 6-mercaptopurina, sendo utilizado muitas vezes como poupador de corticóides. Possui indicação nas manifestações hematológicas e renais na dose de 2 mg/kg/dia (Szymaniak-Grzelak et al., 2016). As reações adversas associadas ao uso da azatioprina incluem intolerância gastrointestinal, toxicidade da medula óssea, aumento da suscetibilidade a infecções, hepatite aguda e pancreatite (Klumba et al., 2015).

Imunoglobulinas para uso intravenoso

As imunoglobulinas para uso intravenoso são indicadas na trombocitopenia e nefropatia grave, muitas vezes refratária à corticoterapia, com risco de vida ou com manifestações clínicas de envolvimento do SNC. São utilizadas na dose de 400 mg/kg/dia, podendo estar associada à infusão de plaquetas (Young et al., 2008; Díaz-Lagares et al., 2012).

Retinóides

Os retinóides sintéticos isotretinoína e acitretina são fármacos de segunda linha para o tratamento sistêmico do lúpus eritematoso cutâneo (LEC) e quando ocorre

falha no uso de anti maláricos (Klumba et al., 2015). Os retinóides têm sido empregados com sucesso em casos de LEC subagudo e crônico, em doses que variam de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia. O uso a longo prazo de retinóides é frequentemente limitado pelos efeitos colaterais, que requerem monitorização e incluem hepatite medicamentosa, hipertrigliceridemia, secura cutânea e de mucosas, alterações ósseas consistentes com hiperostose esclerótica idiopática difusa e teratogenicidade, sendo obrigatório o uso de métodos contraceptivos (Rovin & Parikh, 2014).

É aconselhável o uso de protetores solares, já que os retinóides podem agravar a fotossensibilidade. São indicados para lesões cutâneas verrucosas e hipertróficas e exige um uso cuidadoso devido ao seu potencial tóxico; pode ser utilizado na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia (Klumba et al., 2015).

Andrógenos

O danazol é um supressor da hipófise anterior que inibe a liberação de gonadotrofinas hipofisárias. É um antagonista estrogênico com fraca atividade androgênica, anti gonadotrófica e anti estrogênica. Inibe o ciclo pré-ovulatório inibindo a liberação de FSH e LH e reduz a produção de estrogênios ovarianos. Indiretamente inibe a esteroidogênese ovariana. É indicado na trombotopenia refratária crônica na dose de 400 a 800 mg/dia (Letchumanan & Thumboo, 2011).

Antimicrobacteriano

A clofazimina é um fármaco alternativo para pacientes que não podem fazer uso de anti maláricos, porém tem menor eficácia. Inibe o crescimento microbacteriano pois se liga preferencialmente ao DNA da micobactéria. Também possui ação anti-inflamatória. É utilizado em dose de 100 mg/dia (Bezerra et al., 2005).

Anticorpos monoclonais

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 capaz de depletar seletivamente os linfócitos B, através de atividade do complemento, citotoxicidade e apoptose sem afetar plasmócitos existentes ou células-tronco. Tem sido utilizado para o controle de manifestações autoimunes renais refratárias, para aqueles com efeitos adversos aos tratamentos convencionais ou para manifestações persistentes em órgãos nobres como o SNC (Machado et al., 2014).

O eculizumab é um anticorpo monoclonal recombinante IgG2/IgG4 totalmente humanizado que se liga ao componente C5 do Sistema Complemento, inibindo a conversão de C5 em C5a e C5b, impedindo a formação do complexo de ataque a membrana (C5b-C9) e o fragmento quimiotático C5a. Utilizado na nefrite lúpica, previne a lesão de células glomerulares e atenua a inflamação renal pela diminuição do recrutamento de leucócitos (Barrilla-Labarca, 2013).

O tocilizumab e o sirokumab são anticorpos monoclonais humanizados que bloqueiam a ligação de IL-6 ao seu receptor, sendo utilizados em casos de nefrite lúpica (Illi et al., 2010).

O rontalizumab e o sifalimumab são anticorpos monoclonais humanizados contra o IFN- α , capazes de controlar a resposta inflamatória renal (Morimoto et al., 2011; Kirou et al., 2013).

O abatacept é uma proteína de fusão entre o CTLA-4 e a cadeia pesada de IgG, capaz de bloquear a interação CTLA-4 com B7.1/B7.2 e inibir a co-estimulação dos linfócitos T, sendo utilizado em estudo clínico de nefrite lúpica em combinação com ciclofosfamida (Rovin, 2013).

O fresolimumab é anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que neutraliza a todas as três isoformas do fator transformador de crescimento beta (TGF- β), sendo utilizado

em ensaios clínicos no controle da glomeruloesclerose segmental focal, com declínio da proteinúria em pacientes com nefrite lúpica e declínio da função renal (Trachtman et al., 2011).

Anti coagulantes

A heparina tem sido utilizada na fase aguda do tratamento de eventos trombóticos decorrentes da síndrome antifosfolípide e é seguida pelo uso de anti coagulantes (Bezerra et al., 2005). O tempo de duração é indefinido, exceto para o uso durante a gestação, em que é possível manter heparina por todo o período ou intercalada por anti coagulante oral entre a 16^a e a 36^a semana de gestação (Klumba et al., 2015).

TRATAMENTOS DIRIGIDOS A DIFERENTES TECIDOS E ÓRGÃOS

Fotoproteção

Levando em consideração que a radiação ultravioleta é a principal causadora de fotossensibilidade e lesões cutâneas, deve-se fazer uso de protetores solares ao longo do dia. O tratamento utilizado é a aplicação tópica de corticóide não fluorado na face e áreas de flexão, mas também são indicados anti maláricos para uso sistêmico (Borba et al., 2008). Já nas lesões hipertróficas se faz o uso de corticóides fluorados. Quando não ocorre melhora das lesões, pode-se associar uma dose baixa em curto período de tempo de prednisona; se mesmo assim não for suficiente, deve-se escolher outro tratamento conforme as características e necessidades do paciente (Ribeiro et al., 2008).

Comprometimento articular

A artrite no LES geralmente não é erosiva, porém, existe uma pequena porcentagem de casos que podem evoluir para poliartrite ou oligoartrite crônica (Borba et al., 2008). Nas artrites agudas, quando não há comprometimento sistêmico, podem ser utilizados apenas com anti-inflamatórios não esteroidais (Assis & Baaklini, 2009). Em artrites com evolução crônica é indicado o uso de anti maláricos, e em caso de ausência de resposta ou quando os anti maláricos são contraindicados pode-se associar o metotrexato (Sato et al., 2006). Em casos onde o paciente apresenta comprometimento de mais de uma articulação é indicada a realização de infiltração com glicocorticóides (Klumba et al., 2015).

Comprometimento hematológico

O tratamento de escolha é feito com prednisona em altas doses, por quatro a seis semanas com posterior redução, na dependência da resposta. A pulsoterapia com metilprednisona deve ser indicada para casos graves, em que se requer uma resposta mais rápida. A manutenção é feita com prednisona por via oral em dose baixa. O uso de imunoglobulina endovenosa é eficaz em pacientes com anemia hemolítica autoimune, podendo ser utilizada também em casos mais específicos (Kim et al., 2007). As trombocitopenias leves não requerem tratamento específico. Para o tratamento de trombocitopenia sintomática é utilizado prednisona em dose alta (Gomard-Menesson et al., 2006). Na falta de resposta aos glicocorticóides, danazol, um esteroide androgênico com poucos efeitos virilizantes utilizado na dose de manutenção pode ser utilizado (Klumba et al., 2015).

Comprometimento cardiopulmonar

O envolvimento das túbicas cardíacas geralmente apresenta uma resposta positiva à corticoterapia, com exceção das miocardiopatias, que pode apresentar respostas inadequadas (Maksimowicz-McKinnon & Manzi, 2007). Existe um aumento do risco de aterosclerose em virtude do uso crônico de corticosteróides. O paciente deve ser orientado a controlar fatores de risco associados à doença coronária como dieta, tabagismo, obesidade, sedentarismo e níveis lipídicos séricos. Os anti maláricos têm efeito benéfico no controle dos níveis anormais de lipídios (Petri et al., 2006).

Em casos onde o paciente apresenta comprometimento parenquimatoso, pneumonite aguda e hemorragia pulmonar, é indicada imunossupressão com corticosteróides. O tratamento para a hipertensão pulmonar requer o uso de imunossupressores. A ciclofosfamida é efetiva quando iniciada precocemente. É possível observar bons resultados com anti coagulantes e agentes vasodilatadores (Heresi & Minai, 2007; Okada et al., 2007).

Comprometimento neuropsiquiátrico

Nas manifestações neuropsiquiátricas o tratamento deve ser dirigido para o tipo de manifestação apresentada. Deve ser realizada tomografia computadorizada cerebral e ressonância nuclear magnética com gadolínio, que auxiliam na detecção do envolvimento do SNC e medula espinhal (West, 2007). Nos casos de doenças cerebrovasculares por fenômenos tromboembólicos muitas vezes relacionados aos anticorpos anti fosfolípidos, o uso de anti coagulantes está indicado (Borba et al., 2008).

Para convulsões podem ser prescritos anti convulsivantes, podendo ser utilizados anti psicóticos se o quadro evoluir para psicose (Borba et al., 2008). A mononeuropatia e polineuropatia periférica geralmente respondem aos corticosteróides e imunossupressores. A neuropatia craniana responde ao tratamento convencional com glicocorticóides em altas doses. A mielopatia deve ser tratada com pulsoterapia com corticosteróides associada à ciclofosfamida endovenosa (West, 2007; Borba et al., 2008).

Comprometimento renal

Para avaliar a evolução da patologia e eficácia do tratamento são utilizados os parâmetros clínico e laboratorial, e se necessário a biópsia renal (Bomback & Appel, 2010). Para os pacientes com glomerulonefrite proliferativa, classes III e IV os glicocorticóides são a melhor escolha na doença ativa. A pulsoterapia com metilprednisona pode ser indicada para os casos mais graves com disfunção renal aguda (Klumba et al., 2015).

Nas nefrites proliferativas está indicada a associação de glicocorticóides com agentes imunossupressores citostáticos, particularmente a ciclofosfamida. Em casos de disfunção renal, podem ser utilizados o micofenolato de mofetil, esquema sequencial de dose baixa de ciclofosfamida e azatioprina, e imunoglobulina endovenosa (Chan et al., 2000; Tian et al., 2014). Em pacientes com nefrite membranosa classe V o tratamento é controverso. Podem ser utilizados glicocorticóides e/ou agentes imunossupressores, na dependência de síndrome nefrótica (Hauova et al., 2001; Houssiau et al., 2002; Klumba et al., 2015). Se houver uma evolução do quadro para a perda crônica da função renal com creatinina menor que 30 ml/min, não é indicada a terapia imunossupressora com glicocorticóides (Hahn et al., 2012).

Fertilidade e concepção

A fertilidade e a gravidez em paciente com LES é normal e a gravidez, embora não seja contraindicada, exceto em casos de nefropatia lúpica, deve ser planejada, levando em consideração a gravidade da doença e a toxicidade dos fármacos a serem

utilizados. A gravidez nas pacientes com LES deve ser considerada de alto risco, necessitando acompanhamento multidisciplinar (Lateef & Petri, 2012). Durante este período pode ocorrer eritema palmar e facial, artralgia e elevação da VHS, diferenciando a caracterização da atividade da doença (Smyth et al., 2010). A presença de anticorpos anti-DNAs e elevação dos seus títulos e consumo do Complemento podem auxiliar na diferenciação entre atividade de doença e pré-eclâmpsia (Oazi & Petri, 2006; Diniz-da-Costa et al., 2012).

É fundamental realizar a pesquisa de anticorpos anti fosfolípidos, anti -Ro/SS-A e anti -La/SS-B, devido à possibilidade da ocorrência da síndrome anti fosfolípidos e de lúpus neonatal (Borba et al., 2008). Existe uma maior incidência de retardo de crescimento intrauterino, prematuridade, hipertensão induzida pela gravidez e diabetes. Deve-se estar em alerta pela possibilidade de insuficiência suprarrenal na mãe e no feto no pós-parto imediato (Kumba et al., 2015).

Alimentação

Doses superiores a 20 mg/dia de prednisona podem determinar riscos para a criança, sendo recomendado um intervalo de 4 horas entre a utilização da medicação e a amamentação. Se for inevitável o uso de imunossupressores, é aconselhável o uso de azatioprina em baixas doses (Stojan & Baer, 2012). O controle da atividade da doença deve ser realizado com o uso de glicocorticóides. Outros fármacos podem ser utilizados durante o aleitamento como azatioprina, metotrexato de mofetila, ciclosporina e imunoglobulina endovenosa (Kumba et al., 2015).

Conclusão

O LES é uma doença autoimune inflamatória crônica que atinge vários órgãos e sistemas. A doença é caracterizada por períodos de atividade intercalados por períodos de remissão que podem durar semanas, meses ou anos. O diagnóstico da doença deve ser realizado de forma clínica e laboratorial. O tratamento medicamentoso do LES deve ser individualizado e direcionado aos órgãos e sistemas que foram afetados.

REFERÊNCIAS

- Aoki V. Imunofluorescência, imunoblottagem e imunoprecipitação. In: Sampai o SA, Rivitti E, (eds). *Dermatologia*. 3 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007, p. 127-138.
- Assis RM, Baaklini EC. Como diagnosticar e tratar Lúpus Eri tematoso Si stêmi co. *Rev Bras Med*. 2009; 66(9): 274-285.
- Austin HA 3rd, Hill ei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisona, cyclophosphamide, and cyclosporine in Lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 901-911.
- Bari lla-Labarca ML, Toder K, Furie R. Targeting the complement system in systemic Lupus erythematosus and other diseases. *Clin Immunol*. 2013; 148(3): 313-321.
- Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 120(2-3): 76-85.
- Bezerra ELM, Villar MJP, Neto PBT, et al. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of cl ofazimine compared with chloroquine in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 52(10): 3073-3078.
- Bezerra MC, Junior FSSJ, Neto EFB, Bonfá E. Contribuição da doença e sua terapêutica no índice de dano SLICC/ACR na fase precoce do Lúpus Eri tematoso Si stêmi co. *Rev Bras Reumatol*. 2004; 44(2): 123-128.

- Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(12): 2028-2035.
- Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, et al. Consenso de Lúpus Eri tematoso Si stêmi co. *Rev Bras Reumatol*. 2008; 48(4): 196-207.
- Brenol JCT, Xavier RM, Marasca J. Anti inflamatórios não hormonais convencionais. *Rev Bras Med*. 2000; 57: 33-40.
- Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative Lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1156-1162.
- Costa LM, Coimbra CCBE. Lúpus Eri tematoso Si stêmi co: incidência e tratamento em mulheres. *Rev UNINGÁ*. 2014; 20(1): 81-86.
- cutâneo/articular. *Rev Assoc Med Bras*. 2006; 44(6): 454-457.
- Danckenko N, Satiá JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic Lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006; 15(5): 308-318.
- Dejean C, Richard D. Mechanisms of action of glucocorticoids. *Rev Med Interne*. 2013; 34(5): 264-268.
- Díaz-Lagares C, Croca S, Sangre S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven Lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012; 11: 357-364.
- Diniz-da-Costa T, Centeno M, Pinto L, et al. Systemic Lupus erythematosus and pregnancy. *Acta Med Port*. 2012; 25(6): 448-453.
- Errante PR, Menezes-Rodrigues FS, Tavares GP, et al. Mecanismos de ação e resistência ao uso de glicocorticóides. *Rev Pesq Inov Farm*. 2014; 6(2): 1-11.
- Geller M, Scheinberg MA. Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas. 2 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2015; p. 398-399.
- Gomard-Menesson E, Ruyvard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic Lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus*. 2006; 15: 223-231.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, case definition, treatment, and management of Lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 797-808.
- Heresi GA, Minai OA. Lupus-associated pulmonary hypertension: long-term response to vasoactive therapy. *Respir Med*. 2007; 101: 2099-2107.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic Lupus erythematosus. *Letter. Arthritis Rheum*. 40: 1725, 1997.
- Houssi au FA, Vasconcelos C, D´Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in Lupus nephritis. The Euro Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2121-2131.
- Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic Lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 542-552.
- Kim JK, Facó MMM, Lotito APN, et al. Trombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients with juvenile systemic Lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47(1): 10-15.

Kirou KA, Gkrouzman E. Anti-interferon alpha treatment in SLE. *Clin Immunol*. 2013; 148(3): 303-312.

Klumba EM, Silvab CAA, Lanna CCD, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 55(1): 1-21.

Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8: 710-718.

Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: a qualitative systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40(4): 298-306.

MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J*. 2016 Oct 4. pii: ehw387.

Machado RL, Scheinberg MA, Queiroz MYCF, et al. Utilização do rituximabe como tratamento para o Lúpus Eri tematoso Si stêmi co: avaliação retrospectiva. 2014; 12(1): 36-41.

Magalhães MB, Donadi EA, Louzada Jr P. Manifestações clínicas do Lúpus eri tematoso si stêmi co: Abordagem diagnóstica e terapêutica na sala de urgência. *Medicina*. 2003; 36: 409-417.

Maksimowicz-McKinnon K, Manzi S. Cardiovascular manifestations of lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois Lupus erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 663-77.

Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, et al. Association of endogenous anti-interferon-alpha autoantibodies with decreased interferon-pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(8): 2407-2415.

Okada M, Suzuki K, Matsumoto M, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of active interstitial lung disease associated with collagen vascular diseases. *Mod Rheumatol*. 2007; 17: 131-136.

Opastirakul S, Chartapisak W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1750-1755.

Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin*. 2001; 19: 79-86.

Petri M, Kiani AN, Post W, Magder L. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS): a randomized double blind placebo controlled trial of atorvastatin versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 Suppl: S520.

Qazi UM, Petri M. Autoantibodies, low complement, and obesity predict pre-eclampsia in SLE: a case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 9 Suppl: S264.

Rauova L, Lukac J, Levy Y, et al. High dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis—a salvage immunomodulation. *Lupus*. 2001; 10: 209-213.

Ribeiro LH, Nunes MJ, Lomonte ABV, Latorre LC. Atualizações no tratamento do Lúpus cutâneo. *Rev Bras Reumatol*. 2008; 48(5): 283-290.

Rossoni C, Bisi MC, Keiserian MW, et al. Antimaláricos e perfil lipídico em pacientes com Lúpus eri tematoso si stêmi co. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(4): 299-308.

Rovin BH, Parikh, SV. Lupus Nephritis: The evolving role of novel therapeutics. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63(4): 677-690.

Rovin, BH. Access Investigators. Treatment of Lupus nephritis with abatacept and low-dose pulse cyclophosphamide: the results of the ACCESS trial [abstract]; Presented at: American Society of Nephrology Meeting; Atlanta, GA. 2013; Nov 4-10.

Rus V, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, (Ed.) Dubois Lupus erythematosus. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002; p.66-83.

Sacchetti BS, Ferriani LPV. Antiinflamatórios não hormonais. Rev Paul's Pediatr. 2013; 60: 2-4.

Sato EI, Bonfá ED, Castallat LTL, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: acometimento

Serhan CN, Ollivier E. Unorthodox routes to prostanoid formation: new twists in cyclooxygenase-initiated pathways. J Clin Invest. 2001; 107(12): 1481-1489.

Silveira JRA, Pardiño EC, Gomes RAM. Talidomida: um fantasma do passado- esperança do futuro. Rev Virt Inic Acad UFPA. 2001; 1(2): 8-10.

Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 2060-2068.

Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. Expert Rev Clin Immunol. 2012; 8(5): 439-453.

Szymank-Grzelak H, Kuźma-Mroczkowska E, Małdyk J, et al. Lupus nephritis in children- 10 years' experience. Cent Eur J Immunol 2016; (3): 248-254.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. Special article: The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25: 1271-1277.

Tian SY, Feldman BM, Beyene J, et al. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. J Rheumatol. 2014; 4: 1998-2007.

Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS, et al. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF-beta antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int. 2011; 79(11): 1236-1243.

West SG. The nervous system. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 707-46.

Young PFK, Aslam L, Karim MY, et al. Management of hypogammaglobulinemia occurring in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2008; 47: 1400-1405.