



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E FARMACOLOGIA**  
**CURSO DE FARMÁCIA**



**FERNANDA IBIAPINA CORREA**

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**TERESINA**

**2010**

**FERNANDA IBIAPINA CORREA**

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso submetida ao Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Orientador: Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

TERESINA

2010

FERNANDA IBIAPINA CORREA

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Orientador: Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas – UFPI

---

Prof<sup>ª</sup>. MSc. Fernanda Cerqueira Barroso de Carvalho

---

Prof. Esp. Bernardo de Melo Neto

---

Prof<sup>ª</sup>: Esp. Geandra Batista Lima Nunes

*Aos meus pais, Manoel e Fátima,  
pela confiança, pelo apoio e  
por acreditarem sempre na minha vitória.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que sempre me deu forças para enfrentar os obstáculos e não me deixou jamais desistir, abençoando sempre a minha caminhada.

Ao Professor Dr. Rivelilson Mendes de Freitas pela paciência, disponibilidade, exemplo profissional e orientação na realização desse trabalho.

À Professora Fernanda Cerqueira Barroso de Carvalho pela amizade e por ter me ajudado na escolha do meu orientador e, além disso, por já ter me ajudado em outras situações que aconteceram em minha vida.

À minha mãe, Fátima, pelo seu amor, dedicação, esforço e sacrifício.

Ao meu pai, Manoel, pelos conselhos, carinho e princípios repassados.

Aos meus irmãos, Felipe e Fabilson, por compartilharem comigo as dificuldades de morar longe dos pais e, apesar das brigas, tornarem meus dias mais alegres.

À minha avó, Antonia Ibiapina, por sempre ter participado da minha trajetória, ajudando a mamãe.

Aos membros da minha família que me apóiam e que verdadeiramente querem meu bem.

Aos meus amigos, pela alegria compartilhada nos momentos alegres e ajuda nos momentos difíceis. Em especial ao José Daniel, que sempre acreditou no meu potencial e torceu por mim, me enchendo de força e coragem quando eu desanimava.

A todos que de alguma forma contribuíram na realização desse trabalho.

A todos, muita obrigada!

*“O sucesso é medido não  
tanto pela posição que  
alguém alcançou na  
vida, mas pelos  
obstáculos que ela  
ultrapassou enquanto  
tentava vencer.”*

**Booker T. Washington**

## 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, que pode expressar-se de maneira multissistêmica, 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, gravidez, critérios para diagnóstico e exames imunológicos, que possam explicar a fisiopatologia do LES. Para tanto foi realizada uma revisão da literatura usando as palavras-chaves *pharmacological treatment, physiopathology and systemic lupus erithematosus*, por intermédio do Google Acadêmico, MEDLINE e LILACS. A busca incluiu todos os artigos publicados no período entre 1995 a 2009. Ainda existem muitas questões sem respostas sobre a fisiopatologia do LES, que possam explicar os sinais e sintomas da doença, bem como sobre as reações adversas aos medicamentos usados no tratamento dessa patologia. A simples descrição do mecanismo fisiopatológico é insuficiente para explicar todos os efeitos observados durante o estabelecimento do LES. 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.

**Palavras chaves:** Tratamento farmacológico, Fisiopatologia, Lúpus eritematoso sistêmico.

## **ABSTRACT**

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease that primarily affects the connective tissue of unknown origin and autoimmune nature; they can express themselves on a multisystem, characterized by the presence of several types of autoantibodies. The purpose of this study was to conduct a literature review on aspects of drug therapy and nonpharmacologic SLE, including pathogenesis, risk factors, chemical inducers of SLE, epidemiology, prevalence, birth control during treatment, hormone replacement therapy, pregnancy, diagnostic criteria and immunological examinations, which may explain the pathophysiology of SLE. It begins with a review of the literature using the keywords pharmacological treatment, and systemic lupus physiopathology erithematosus through Google Acadêmico, MEDLINE and LILACS. The search included all articles published from 1995 to 2009. There were still many unanswered questions regarding the pathophysiology of SLE, as well as adverse reactions to drugs used to treat this condition. The fundamental pathophysiological mechanism is insufficient to explain all effects observed during the establishment of SLE. There is little information in the literature on pharmacological and nonpharmacological treatment of SLE, as well as on the mechanisms of adverse reactions observed during treatment of SLE which may explain the signs and symptoms of the disease. Further studies are necessary for the health professional can obtain information and knowledge in order to contribute to a better quality of life of patients with SLE.

**KEY WORDS:** Pharmacological treatment, Physiopathology, Systemic lupus erythematosus

## LISTA DE TABELAS

### Parte I

Tabela 1: Classificação das drogas relacionadas com a ocorrência de LID.	20
Tabela 2: Comparação dos principais achados clínicos e laboratoriais entre o LID e o LES.	21
Tabela 3: Sinais e sintomas do LES.	23

### Parte II

Tabela 1: Processo de seleção dos artigos correlacionando LES com tratamento não farmacológico e farmacológico obtidos das bases de dados de acordo com a palavra-chave pesquisada.	42
Tabela 2: Distribuição das publicações correlacionando LES com tratamento não farmacológico e tratamento farmacológico segundo ano de publicação.	43
Tabela 3: Revistas e jornais nacionais e internacionais indexadas em bases de dados que publicaram artigos correlacionando LES com tratamento não farmacológico e farmacológico.	43

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Caracterização dos artigos quanto ao objeto de estudo e condutas de tratamento não farmacológico e farmacológico.	44
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAN	Anticorpos Antinucleares
AINEs	Antiinflamatórios Não Esteroidais
Anti SSB/La	Anticorpos contra Síndrome de Sjögren
Anti RNP	Anticorpos contra Ribonucleoproteínas
Anti SSA/Ro	Anticorpos contra Síndrome de Sjögren
Anti Sm	Anticorpos Smith
DFC	Difosfato de Cloroquina
FAN	Fator Antinúcleo
HLA	<i>Human Leukocyte Antigens</i>
IA	<i>Immunoabsorption Apheresis</i>
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INF $\alpha$	<i>Interferon <math>\alpha</math></i>
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LID	Lúpus Induzido por Drogas
PCR	Proteína C reativa
SAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo
TENS	Estimulação elétrica nervosa transcutânea
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

### Parte I

1. INTRODUÇÃO	12
1.2 Objetivo	12
2. METODOLOGIA	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 Fisiopatologia do LES	15
3.1.1 Etiopatogenia do LES	17
3.1.2 Fatores de Risco	18
3.1.3 Agentes Químicos Indutores do LES	19
3.2 Prevalência do LES Familiar	21
3.3 Relação entre LES e Gravidez	22
3.4 Anticoncepção e Terapia de Reposição Hormonal em Portadoras de LES	22
3.5 Critérios para o diagnóstico do LES	23
3.6 Diagnóstico laboratorial do LES	24
3.7 Tratamento do LES	26
3.7.1 Tratamento Não Farmacológico	27
3.7.2 Tratamento Farmacológico	28
3.7.2.1 Drogas antiinflamatórias	28
3.7.2.1.1 Antiinflamatórios não esteroidais	28
3.7.2.1.2 Antiinflamatórios esteroidais	29
3.7.2.2 Antimaláricos	29
3.7.2.3 Imunossupressores	30
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	

### Parte II

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO E FARMACOLÓGICO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES): ANÁLISE DAS PESQUISAS	38
---	----

## PARTE I

### 1. 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 as 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) (ARAÚJO, 2004). 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 doença (GOMES et al., 2004; BACK, 2007).

É uma doença inflamatória crônica que acomete principalmente o tecido conjuntivo, de causa desconhecida e de natureza auto-imune, 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 remissões. É considerado o protótipo das doenças reumáticas auto-imunes (BALDAÇARA, 2005).

O LES é uma doença rara, ocorre predominantemente em mulheres jovens em sua fase reprodutiva, numa proporção de nove a dez mulheres para um homem. A doença pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo (SATO et al., 2002).

A etiologia do LES é pouco esclarecida, seu desenvolvimento está relacionado à predisposição genética, sendo desencadeado por fatores hormonais e ambientais como infecções, uso de antibióticos, exposição aos raios ultravioleta, estresse excessivo e uso de alguns medicamentos (SATO et al., 2002; ARAÚJO, 2004).

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 no país (WONG; TSAO, 2006; BACK, 2007).

**1.2 Objetivo**

Realizar uma revisão da literatura sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), elaborando um referencial teórico sobre a temática em estudo

## **2. METODOLOGIA**

Fez-se uma revisão bibliográfica sobre o LES. Descreveu-se a fisiopatologia, etiopatogenia, fatores de risco, agentes químicos indutores, prevalência na família, anticoncepção, terapia de reposição hormonal, gravidez, critérios para diagnóstico, exames imunológicos e tratamento não farmacológico e farmacológico do LES. Realizou-se uma revisão da literatura de 1995 até 2009 por meio do Google acadêmico, MEDLINE e LILACS, usando as seguintes palavras chaves: lúpus eritematoso sistêmico, systemic lupus erithematosus, LES. Foram selecionados artigos publicados entre 1997 a 2009. Todos os artigos encontrados, preferencialmente artigos de revisão, revisões sistemáticas e ensaios clínicos foram utilizados.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 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 imunológico (KAYSER; ANDRADE, 2003).

Estudos demonstram a presença de auto-anticorpos (anticorpos antinucleares, antiRo, antiLa, antiSm, antiRNP e anticorpos antifosfolipídeos) antes da manifestação da doença clínica. Os anticorpos antinucleares foram identificados de forma precoce em comparação aos anticorpos antiDNA e vários pacientes apresentam um aumento na concentração de antiDNA antes do diagnóstico. Os anticorpos AntiSm e antiRNP 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, no futuro, haverá a possibilidade de prever o início da fase clínica do LES por meio da avaliação clínica e monitorização do desenvolvimento dos vários auto-anticorpos envolvidos na fisiopatologia do LES (D' CRUZ et al., 2007).

A presença de anticorpos antinucleares (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, uma vez que o dano tissular pode ser promovido pelo depósito de complexos imunes e pela presença de anticorpos citotóxicos reativos antinucleares (PASSOS, 2008).

No entanto, a presença de anticorpos antinucleares é fisiologicamente normal em humanos, desde que em baixas concentrações do tipo IgM. Esses anticorpos podem ser produzidos pela população especial de linfócitos B, que produz anticorpos IgM de linhagem germinativa como mecanismo inato de defesa contra patógenos usuais como o vírus de Epstein-Barr, o citomegalovírus e algumas espécies de micoplasma. Tendo um espectro amplo de reatividade, e baixa afinidade, reagem também contra antígenos nucleares e servem

fisiologicamente como auxiliares na opsonização de restos apoptóticos. Os linfócitos B naturais usualmente restringem-se à resposta IgM, admitindo-se mecanismos repressores que bloqueiam a mudança de isotipo para IgG, o aumento da especificidade e da expansão folicular T dependente, durante o desenvolvimento do LES (PASSOS, 2008).

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 *turn-over* 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-likereceptors*) 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 antinucleares (PASSOS, 2008)

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 induz em necrose. Durante o *turnover* normal dos tecidos, as células apoptóticas são capturadas pelas células dendríticas e transportadas para os gânglios linfáticos. O processo de tolerância em relação às células apoptóticas, pode haver tornado o indivíduo susceptível ao aparecimento de processos autoimunes e de auto-anticorpos característicos do LES (FONSECA, 2009).

Como referido anteriormente, ocorre um acúmulo de restos apoptóticos nos centros germinativos dos gânglios linfáticos de pacientes com LES. Restos celulares e/ou nucleares são observados nas células dendríticas foliculares, que normalmente podem reter complexos imunes opsonizados por fatores do complemento que promove a ativação das células B. Estas frações celulares podem então fornecer o estímulo necessário à sobrevivência de células B autorreativas, levando à sua diferenciação em plasmócitos e a secreção de auto-anticorpos presentes no LES. Além disso, na medula óssea de pacientes com LES também pode ser encontrada uma quantidade aumentada de restos apoptóticos, o que, apesar da medula óssea ser um local de intensa apoptose, é raramente observável em indivíduos saudáveis devido a remoção das células apoptóticas ocorrer por meio de um processo rápido (FONSECA, 2009).

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) (PASSOS, 2008).

Os chamados “sinalizadores citoplasmáticos”, ou “elementos transdutores de sinal de membrana” são moléculas intermediárias entre o estímulo inicial no receptor e a resposta fisiológica da célula. São geralmente fosfatases e cinases protéicas, que reagem em cadeia, de forma complexa e mediam, no caso de linfócitos T e B, uma resposta estimulatória com expansão clonal e ativação, ou uma resposta inibitória. Um grande número de sinalizadores tem sido descrito (PASSOS, 2008).

### **3.1.1 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 as mulheres europeias (D' CRUZ et al., 2007).

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. Existe uma diferença enorme na idade do diagnóstico. A idade de início parece ser mais cedo nas mulheres do que em homens (PETRI, 2002).

Os estudos mais marcantes sobre a epidemiologia do LES descreveram a presença de auto-anticorpos antes do início do quadro clínico e da síndrome antifosfolipídica. Nesses estudos foram identificadas 130 amostras de LES. Com base nesses achados foi visto que 72 auto-anticorpos eram desenvolvidos pelo DNA, em média de 2,7 anos a 9,3 anos antes do diagnóstico (D' CRUZ et al., 2007).

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 apoptose (PASSOS, 2008).

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 doença (CHANG et al., 2004).

Os estrogênios podem influenciar a incidência e a evolução do LES. A proporção de LES entre o sexo feminino e masculino é de 9:1 nos anos reprodutivos, mas muito menor no período pré-pubere. Os contraceptivos orais a base de estrógeno 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 observado no LES (ROOD et al., 1998).

Distúrbios físicos e emocionais provocados por diferentes tipos de fatores que alteram o equilíbrio interno do organismo podem estar associados a causa ou agravamento de vários tipos de doenças, dentre elas o LES (BAUER, 2002).

Segundo Bauer (2002), estudos demonstram que linfócitos de pacientes cronicamente estressadas 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 asma e de doenças auto-imunes como o LES.

### **3.1.2 Fatores de Risco**

Várias substâncias químicas podem exercer influência sobre as metiltransferases, enzimas que efetuam a metilação do DNA e o silenciamento de determinados genes em determinados tecidos, podendo contribuir para o desenvolvimento de LES (PASSOS, 2008).

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 simples exposição à luz solar pode até induzir um novo quadro clínico da doença. Na epiderme de pacientes com LES são encontrados restos celulares apoptóticos. Dessa forma, a exposição significativa à radiação UV leva ao processo de apoptose dos queratinócitos e a acumulação de restos celulares apoptóticos na pele (FONSECA, 2009).

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 LES (PASSOS, 2008).

### **3.1.3 Agentes Químicos Indutores do LES**

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 desencadeante (MOTA et al, 2007).

O LID pode surgir meses ou anos após a exposição a drogas prescritas (anti-hipertensivos, antibióticos, anticonvulsivantes, entre outras) para uma série de doenças. Entre as drogas implicadas como causadoras do LID estão: hidralazina, procainamida, quinidina, isoniazida, diltiazem e minociclina (BRUNS; GOLDENBERG, 2008).

O LID, diferentemente do LES, é mais comum na raça caucasiana, sendo raro nos negros; apresenta igual ocorrência entre os sexos, e a idade média de surgimento dos sintomas é maior do que a relatada no LES (MOTA et al, 2007). A doença possui maior incidência na faixa etária de 50 a 70 anos, uma vez que durante essa faixa etária são administrados um elevado número de fármacos (BRUNS; GOLDENBERG, 2008).

Entre as diversas teorias propostas para o processo de indução de auto-imunidade pelas drogas, as mais aceitas são: (1) a inibição da metilação do ácido desoxirribonucléico (DNA) por algumas drogas, o que permitiria a ativação das células T; (2) a oxidação de certas substâncias pelos monócitos, gerando metabólitos ativos que ocasionam ativação das células

apresentadoras de antígenos e/ou (3) a interferência dos metabólitos de determinadas drogas induzindo uma tolerância do sistema imune (MOTA et al, 2007).

As drogas associadas ao LID podem ser classificadas em quatro grupos, de acordo com o nível de evidência científica disponível da relação causal: grupo I, relação considerada “definitiva” (estudos controlados); grupo II, relação “provável” (estudos não controlados); grupo III, “possível” (relato ou séries de casos); grupo IV, dados iniciais (MOTA et al, 2007).

A **Tabela 1** descreve a classificação das drogas relacionadas com a ocorrência do Lúpus Induzido por Drogas (LID). Por sua vez, a **Tabela 2** descreve os principais achados clínicos e laboratoriais do LID e LES, comparando-os.

**Tabela 1:** Classificação das drogas relacionadas com a ocorrência de LID.

GRUPOS	DROGAS
<b>Grupo I:</b>	Hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, clorpromazina, quinidina, minociclina.
<b>Grupo II:</b>	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 a (IFN a), fluorouracil.
<b>Grupo III:</b>	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
<b>Grupo IV:</b>	Interleucina-2, clobazam, clozapina, tocinida, lisinopril, anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe), efalizumabe, zafirlucaste, bupropiona

Fonte: Adaptado de Mota et al. (2007).

**Tabela 2:** Comparação dos principais achados clínicos e laboratoriais entre o LID e o LES.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>LID</b>	<b>LES</b>
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
Manifestações epidérmicas	Eritema nodoso, púrpuras	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

Fonte: Adaptado de Mota et al. (2007).

### 3.2 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 %). A probabilidade de desenvolver outra doença auto-imune também é aumentada em parentes de primeiro grau de pacientes com LES em relação a parentes de indivíduos controles. 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 (TSAO, 2004; BACK, 2007).

### **3.3 Relação entre o LES e a gravidez**

A fertilidade da mulher portadora de LES é normal e a gravidez, embora não contraindicada, deve ser planejada. A gravidade da doença e a toxicidade das drogas precisam ser consideradas, sendo a gravidez desaconselhada quando houver manifestação clínica da doença (BORBA et al., 2008).

Segundo Araujo (2004), 50% de todas as gestações com LES são completamente normais, 25% geram bebês prematuros e 25% correspondem à perda do feto, por aborto espontâneo ou morte do bebê. A mortalidade perinatal é essencialmente mais elevada em portadoras cujo LES encontra-se em nível severo e mal controlado.

As pacientes gestantes com LES devem ser acompanhadas de forma individualizada e todas as gestações devem ser consideradas de alto risco, necessitando de acompanhamento multidisciplinar, até o puerpério, por causa da possibilidade de exacerbação da doença (BORBA et al., 2008).

Durante a gravidez pode ocorrer eritema palmar e facial, artralgias e elevação dos níveis de VHS (Velocidade de Hemossedimentação), dificultando a caracterização da doença. A presença do anti-dsDNA e/ou elevação da sua concentração e consumo do complemento podem auxiliar na diferenciação entre atividade de doença e a pré-eclâmpsia. Pacientes com anticorpos antifosfolípidos têm maior risco de pré-eclâmpsia, abortos, partos pré-maturos e retardo no crescimento fetal. É importante a pesquisa dos anticorpos antifosfolípidos, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB em virtude da possibilidade da ocorrência da síndrome antifosfolípídica e do LES neonatal, respectivamente. Estudos demonstram uma maior incidência do retardo do crescimento fetal, um aumento de partos prematuros, uma maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica e diabetes gestacional em pacientes portadoras de LES (BORBA et al., 2008).

### **3.4 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 os riscos, recomenda-se que estas terapias devem ser utilizadas em pacientes com doença inativa, na ausência de doença grave e de anticorpos antifosfolipídeos, histórico prévio de trombose, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica (BORBA et al., 2008).

### 3.5 Critérios para o diagnóstico do LES

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

**Tabela 3:** Sinais e sintomas do LES.

<b>SINAIS E SINTOMAS</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>
<b>Eritema malar</b>	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a poupar sulco nasolabial.
<b>Lesão discóide</b>	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
<b>Fotossensibilidade</b>	Exantema cutâneo, como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou conforme observado pelo médico.
<b>Úlceras orais e/ou nasais</b>	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
<b>Artrite</b>	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
<b>Serosite</b>	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).
<b>Comprometimento renal</b>	Proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) presente em três amostras e/ou alterações no sedimento urinário (hematúria, cilindros granulosos)
<b>Alterações neurológicas</b>	Convulsões e psicose (descartando distúrbios metabólicos, infecção ou uso de medicações).
<b>Alterações hematológicas</b>	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).
<b>Alterações imunológicas</b>	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.
<b>Anticorpos antinucleares</b>	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

---

Fonte: Adaptado de Borba et al. (2008).

Na prática clínica, foi estabelecido como critério diagnóstico do LES a presença de pelo menos quatro critérios dos 11 citados acima. 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 classificação.

### 3.6 Diagnóstico laboratorial 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 FAN. 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 (SATO et al., 2002; BALDAÇARA, 2005).

Os anticorpos antinucleares são encontrados comumente em uma variedade de doenças reumáticas auto-imunes. São úteis na investigação dessas doenças, auxiliando no diagnóstico de patologias como LES, esclerose sistêmica progressiva, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, polimiosite e dermatomiosite.

O **Fator Antinuclear (FAN)** é um exame imunológico realizado por imunofluorescência indireta, os resultados são expressos em concentração, segundo as diluições empregadas. Trata-se de um excelente exame de rastreamento de autoanticorpos que ao longo das últimas décadas foi tecnicamente modificado de forma a conferir sensibilidade progressivamente maior. Como consequência, a pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares passou também a apresentar menor especificidade. Na prática clínica, são considerados significativos concentrações superiores a 1/160. Os resultados com concentrações positivas são acompanhados pela descrição do padrão de fluorescência encontrado, que serve como orientação da presença de um antígeno específico e, em alguns casos, como padrão diagnóstico. Em determinadas situações, em especial no LES em atividade, pode ocorrer a observação de mais de um padrão de fluorescência (DELLAVANCE et al., 2009).

Os **anticorpos anti-DNA Nativo ou de Dupla Hélice** são encontrados primariamente no LES numa frequência de 70 a 80% dos casos. A quantidade de antígenos correlaciona-se bem com a atividade da doença e os títulos de anticorpos frequentemente diminuem, quando o paciente entra em remissão. Presença de anticorpos anti-DNA correlaciona-se particularmente com a atividade da nefrite lúpica. Estes anticorpos podem ocorrer em baixos níveis e menor frequência nas outras doenças autoimunes, geralmente devido a contaminação com DNA de cadeia simples (DELLAVANCE et al., 2009).

A **Velocidade de Hemossedimentação (VHS)** é um teste simples e de baixo custo que tem sido usado, há mais de meio século, com o objetivo de verificar a existência de marcadores de resposta inflamatória. O exame consiste na medida da altura da camada de hemácias de uma amostra de sangue venoso anticoagulado que se sedimenta em um tubo de

vidro graduado num determinado período de tempo. Ainda hoje, a VHS vem sendo utilizada com frequência na prática clínica como marcador inespecífico de doenças. Porém, vários fatores podem afetar o resultado da VHS, produzindo tanto resultados falso-positivos como falso-negativos, levando a dificuldades diagnósticas ou a investigações subseqüentes caras e desnecessárias. Ainda assim, esse pode ser um exame útil para monitorar inflamação crônica, inclusive a atividade da doença como no LES (COLLARES; VIDIGAL, 2004).

A **Proteína C Reativa (PCR)** é uma proteína de fase aguda, pentamérica, produzida pelo fígado em resposta às citocinas (como a IL-6). Possui meia-vida plasmática de 19 horas e é responsável por amplificar a resposta imune, aumentando a lesão tecidual e participar na ativação do complemento. A PCR está sendo considerada como marcador padrão-ouro para a inflamação. Ela deve ser utilizada 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. Depois de 24 horas, a velocidade de hemossedimentação é complementar à PCR. Em estados inflamatórios crônicos, tais como o LES, as concentrações de PCR podem persistir altas indefinidamente (WEIS et al., 2007; TEXEIRA et al., 2009).

A **pesquisa de células LE** é um teste citomorfológico, uma forma indireta de avaliar a presença de anticorpos antinucleares. Sua formação ocorre em duas fases distintas. Inicialmente, acontece a interação do núcleo com o anticorpo antinuclear, geralmente da classe IgG. O núcleo já sensibilizado é fagocitado por leucócitos íntegros, especialmente neutrófilos e monócitos, na presença da fração C1 do complemento, dando origem à célula LE. A positividade do teste se dá pelo aparecimento de leucócitos com inclusões homogêneas, violáceas, amorfas, na forma de rosetas. Durante algumas décadas, esse teste foi parte integrante dos critérios estabelecidos pela Sociedade Americana de Reumatologia para classificação do LES. No entanto, o exame possui alta complexidade e subjetividade na interpretação, dificuldade em treinamento de profissionais para executar o ensaio, falta de reprodutibilidade e baixa sensibilidade sendo eliminado em 1997 dos 11 critérios estabelecidos para o diagnóstico do LES (TAN et al, 1997; DELLAVANCE; ANDRADE, 2007).

### 3.7 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.

### 3.7.1 Tratamento Não Farmacológico

Segundo Borba e colaboradores (2008), algumas medidas gerais não-farmacológicas são recomendadas como parte importante da abordagem terapêutica inicial de um paciente com LES, dentre elas:

- **Educação:** informar ao paciente e a seus familiares sobre a doença e sua evolução, possíveis riscos e os recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento. Recomenda-se a necessidade de cumprimento das medidas estabelecidas pelo médico.
- **Apoio psicológico:** transmitir otimismo e motivação para o tratamento, além de estimular os projetos de vida.
- **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 vida (CLARKE-JESSEN et al., 2005).
- **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. Déficit de vitamina D pode ocorrer com a fotoproteção e o uso de antimaláricos e também nos quadros renais. Por conta disso, a suplementação da vitamina D deve ser considerada em todos os pacientes.
- **Proteção:** Considerando que a radiação ultravioleta é a principal causadora de fotossensibilidade e desencadeante das lesões cutâneas, protetores solares com FPS de, no mínimo, 15 devem 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, em algumas lesões cutâneas, como as lesões subagudas, bem como no melhor prognóstico.

- **Evitar tabagismo:** além de ser fator de risco para aterosclerose, diminui a eficácia dos antimaláricos, favorecendo a manutenção ou a piora das lesões cutâneas.
- **Controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular:** glicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade.

### 3.7.2 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 (SATO et al, 2002; BORBA et al, 2008).

#### 3.7.2.1 Drogas Antiinflamatórias

As drogas antiinflamatórias aliviam os sintomas do lúpus ao reduzir 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 doença.

Essas drogas são divididas em duas subcategorias: antiinflamatórios não esteróides e corticosteróides.

##### 3.7.2.1.1 Antiinflamatórios Não Esteróides (AINEs)

Os AINEs estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na área de Reumatologia (MONTEIRO et al., 2008). Apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, como: analgesia, antiinflamação, antipirese, profilaxia contra doenças cardiovasculares (KUMMER; COELHO, 2002). No entanto, estes medicamentos, após um longo período de uso, podem causar efeitos adversos que variam de leves a graves, sendo um dos mais frequentes os efeitos gastrointestinais.

#### 3.7.2.1.2 Corticosteróides

Os corticóides constituem fármacos bastante utilizados em doenças autoimunes sistêmicas, dentre as quais, o LES. A utilização de doses altas endovenosas de corticóides em situações específicas, que recebe a denominação de pulsoterapia, é a orientação mais recente. Além da pulsoterapia, são utilizadas doses imunossupressivas por tempo prolongado, com bons resultados na remissão da doença e estabilização da saúde das pacientes (NONATO, 2009).

Os glicocorticóides são muito eficazes no tratamento do LES e as suas doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. Tendo a prednisona como padrão, didaticamente estas doses podem ser divididas em: 1- Dose baixa (0,125 mg/kg/dia); 2- Dose moderada (0,125 a 0,5 mg/kg/dia); 3- Dose alta (0,6 a 1 mg/kg/dia); 4- Dose muito alta (1 a 2 mg/kg/dia). A pulsoterapia com glicocorticóide corresponde a aplicação intravenosa de metilprednisolona (15 a 20 mg/kg/dia), habitualmente por três dias consecutivos, realizada nos casos mais graves com comprometimento renal. Os tratamentos, em longo prazo, podem originar efeitos secundários graves, tais como ganho de peso, "inchaço", espinhas, pressão alta, catarata, devendo então ser usados com precaução e unicamente através de indicação médica. Em virtude de vários efeitos colaterais, os glicocorticóides devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade da doença e com redução gradual de sua dose, assim que possível (BORBA et al, 2008).

#### 3.7.2.2 Antimaláricos

Os antimaláricos são muito úteis para sintomas constitucionais crônicos e manifestações cutâneas e músculo-esquelético não responsivas aos antiinflamatórios não esteroidais 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. A resposta terapêutica ocorre após quatro a seis semanas de uso e a dose utilizada é de 400 mg/dia de hidroxicloroquina ou 250 mg/dia de difosfato de cloroquina, podendo em alguns casos ser reduzida. 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 freqüente (SOUTO et al, 2007).

### 3.7.2.3 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 (NONATO, 2009). Este fármaco encontra-se disponível em drágeas de 50 mg e soluções endovenosas de concentrações variáveis. A dose recomendada é de 2mg a 3mg/kg/peso/dia, por via oral, e 500mg a 1,2g/m<sup>2</sup> de superfície corporal, por via endovenosa, em pulsos mensais. A ciclofosfamida está contra-indicada na gravidez. As reações adversas são freqüentes 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 individual (REIS et al, 2007).

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 anos (NONATO, 2009).

A Azatioprina encontra-se disponível em comprimidos de 50mg. É um análogo das purinas cuja ação imunossupressora deriva da supressão da síntese de DNA pelos metabólitos

da 6-mercaptopurina. Atua como um agente poupador de corticosteróide, podendo ser usado nos pacientes dependentes de corticosteróide ou naqueles que evoluem com exacerbações freqüentes, necessitando reintrodução do corticosteróide. O tratamento de manutenção com azatioprina na dose de 1,5-2,5 mg/kg/dia é associado com menor índice de desenvolvimento das formas graves, como nefrite e acometimento do sistema nervoso central. Pode ser utilizada com segurança durante a gestação prevenindo exacerbações do LES. Doses acima das preconizadas podem causar hepatotoxicidade e há relatos de aumento do risco de malignidade. A avaliação clínica da resposta terapêutica é feita pela análise do hemograma, enzimas hepáticas e fosfatase alcalina. (SOUTO et al, 2007).

No primeiro estudo duplo-cego, randômico e controlado com placebo, Carneiro e Sato (1999) avaliaram 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 freqüentes, a maioria deles é de intensidade leve, não necessitando suspender a medicação. Em razão de freqüentes efeitos colaterais observados, atualmente, utiliza-se doses menores de metotrexato (10 a 15 mg/semana) com suplementação de ácido fólico 1 mg/dia.

O micofenolato de mofetil é um inibidor reversível da enzima inosina monofosfato desidrogenase, que controla a síntese de novo das purinas. Consiste em uma opção para o tratamento de LES, principalmente com a presença de comprometimento renal. A dose inicial do micofenolato de mofetil é de 1g/dia, podendo ser aumentada até 3g/dia. A resposta ocorre entre seis e oito semanas de uso e seus principais efeitos adversos são leucopenia, náusea, diarreia e maior risco de infecções. Tem sido estudado na terapia de indução e de manutenção na nefrite com bons resultados, quando comparada com a ciclofosfamida endovenosa. Devido ao alto custo desta medicação alguns autores recomendam trocá-lo pela azatioprina após 6 a 12 meses de uso (SOUTO et al., 2007).

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 anti-hipertensivas, anticonvulsivantes, e antibióticos para o tratamento de infecções.

De acordo com Assis e Baaklini (2009), a sobrevida no LES aumentou muito nas últimas décadas (cerca de 85% em dez anos), no entanto as variáveis socioeconômicas justificam diferentes taxas em países com diferentes níveis de desenvolvimento, influência que pode ser extrapolada para serviços, cidades e extratos sociais distintos em nosso país. De qualquer

modo, houve elevação da frequência de complicações do tratamento medicamentoso de longo prazo e de doenças crônico-degenerativas (a ocorrência de infarto agudo do miocárdio é cinco vezes maior nessa população). Assim, a mortalidade tem padrão bimodal – nos primeiros anos ocorre principalmente por infecção, seguida de grave atividade renal ou em SNC após vários anos, por doenças cardiovasculares associadas à aterosclerose, relacionada parcialmente à corticoterapia, mas também à inflamação crônica.

A melhora do prognóstico dos portadores de LES se deve ao diagnóstico precoce, consciência dos fatores de risco vasculares (por exemplo, hipertensão, síndrome nefrótica e síndrome antifosfolípide), reconhecimento da doença na forma branda e melhor acesso ao tratamento. No entanto, essa melhora não parece ter ocorrido igualmente em todos os grupos étnicos/raciais, sendo mais atribuída a fatores socioeconômicos e socioculturais do que a diferenças nas manifestações da doença (NEPOMUCENO, 2008).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ainda existem muitas questões sem respostas sobre a fisiopatologia do LES, que possam explicar os sinais e sintomas da doença, bem como sobre as reações adversas aos medicamentos usados no tratamento dessa patologia. A simples descrição do mecanismo fisiopatológico é insuficiente para explicar todos os efeitos observados durante o estabelecimento do LES. 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

ARAÚJO, A. D. **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.

ASSIS, M. R. DE; BAAKLINI, C. E. Lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 66, n. 9, set. 2009.

BACK, L. K. C. **Lúpus Eritematoso Sistêmico: pesquisa de marcadores moleculares de susceptibilidade e prognóstico.** 2007. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

BALDAÇARA, L. R. Manifestação atípica de linfadenopatia no lúpus eritematoso sistêmico. **Revista de Biociências**, Taubaté, v. 11, n. 1-2, p. 93-97, jan./jun. 2005.

BAUER, M. E. Estresse: como ele abala as defesas do corpo? **Ciência Hoje**, v. 30, n. 179, jan. /fev. 2002.

BORBA et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n.4, p. 196-207, jul/ago, 2008.

BRUNS A.; GOLDENBERG J. Artropatias iatrogênicas droga-induzidas. **Einstein**, v. 6, p. 128-132, 2008.

CARNEIRO, J. R. M.; SATO, E. I. Estudo clínico randômico e duplo-cego com metotrexato em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 4, p. 203-210, jul./ago. 1999.

CHANG, D. M. et al. Dehydroepiandrosterone suppresses interleukin 10 synthesis in women with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, v. 63, p. 1623–1626, 2004.

CLARKE-JENSSEN, A. C. et al. Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. **Arthritis Care & Research**, v. 53, n. 2, p 308–312, april 2005.

COLLARES, G. B.; VIDIGAL, P. G. Recomendações para o uso da velocidade de hemossedimentação. **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v. 14, n. 1, p. 52-57, 2004.

D'CRUZ, D.P.; KHAMASHTA M. A.; HUGHES, G. R. V. Systemic lupus erythematosus. **Lancet**, v. 369, p. 587-596, fev. 2007.

DELLAVANCE, A; ANDRADE, L. E. C. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n.3, Rio de Janeiro, 2007.

DELLAVANCE et a. II Consenso Brasileiro de fator antinuclear em células HEp-2. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 43, n. 3, p. 129-140, 2003.

DELLAVANCE et al. 3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 2, p. 89-109, 2009.

FONSECA, S. B. Lúpus eritematoso sistêmico: causas, mecanismos patológicos e alvos terapêuticos futuros. **Porto**, jun. 2009.

GOMES, D. Q. de C et al. Lúpus eritematoso: uma revisão literária. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, v.3, n. 4, p. 219-226, out./dez. 2004.

KAYSER, C.; ANDRADE, L. E. C. Disfunção tímica e suas possíveis implicações nas alterações imunológicas do Lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 26-31, jan/fev, 2003.

KUMMER C. L.; COELHO T. C. R. B. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. 2002. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4, jul./ago. 2002.

MONTEIRO, E. C. A. et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 9, n. 2, maio 2008.

MOTA, L. M. H. da et al. Lúpus induzido por drogas – da imunologia básica à aplicada. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n.6, p. 431-437, nov/dez, 2007.

NEPOMUCENO, J. C. A.; FREIRE, E. A. M. Mortalidade em lúpus eritematoso sistêmico: um estudo de revisão. **Jornal da LIRNNE**, v. 4, n. 1, p. 177-190, 2008.

NONATO, D. R. **O uso de imunossupressores e alterações menstruais em pacientes lúpicas**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.

PASSOS, L. F. S. Medicina genômica no lúpus eritematoso sistêmico. **Jornal da LIRNNE**, v. 4, n. 1, p. 152-159, 2008.

PETRI, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Best Practice and Research Clinical Rheumatology**, v. 16, n. 5, p. 847-858, 2002.

REIS M. G.; LOUREIRO M. D. R.; SILVA M.G. Aplicação da metodologia da assistência a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em pulsoterapia: uma experiência docente. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 60, n. 2, p. 229-232, mar./abr. 2007.

ROOD, M. J. et al. Female sex hormones at the onset of systemic lupus erythematosus affect survival. **British Journal of Rheumatology**, V. 37, n. 9, p. 1008–1010, 1998.

SATO, E. I. et al. Consenso brasileiro para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 42, n. 6, p. 362- 370, nov/dez. 2002.

SATO, E. I. Methotrexate no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. **Sinopse de Reumatologia**, v. 4, n. 1, abr. 2002.

SOUTO, L. DE B.; DAOLIO, L.; MACEDO, C. G. Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 8, n. 1, mar. 2007.

TAN, E. M. et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. **Arthritis Rheum**, v. 40, n. 9, p. 1601-1611, 1997.

TEXEIRA, D. A. et al. Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós-infarto agudo do miocárdio em idosos. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 24-26, 2009.

TSAO, B. P. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. **Current Opinion in Rheumatology**, v.16, p.513-521, 2004.

WEIS, L. et al. O papel da Proteína C Reativa (PCR) na detecção precoce de inflamação sistêmica em fumantes. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 51, n. 2, p. 128-131, abr./jun. 2007.

WONG, M.; TSAO, B. P. Current topics in human SLE genetics. **Seminars in Immunology**, v. 28, p. 97-107, 2006.

**Parte II:****TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO E FARMACOLÓGICO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES): ANÁLISE DAS PESQUISAS****RESUMO**

Baseado nesse contexto se propôs a realizar uma revisão integrativa com a análise de pesquisas que retratam o tratamento não farmacológico e farmacológico direcionadas ao LES, na tentativa de ampliar o conhecimento e contribuir para melhorias na assistência clínica aos portadores do LES. Foi feita a seleção e análise de artigos publicados em revistas científicas indexadas nas bases de dados Scopus, Pubmed, Lilacs e Cochrane. Dos 08 artigos selecionados, um trabalho era prospectivo, randômico, controlado e duplo-cego; três trabalhos eram relatos de caso, dois trabalhos eram do tipo exploratório e descritivo. Quanto à natureza do estudo, quatro trabalhos eram quantitativos e quatro qualitativos. No referente ao ambiente de coleta dos dados, os estudos foram realizados em hospitais públicos e universitários. De acordo com a análise dos artigos, o tratamento não farmacológico do LES envolve medidas como educação, informação ao paciente e aos seus familiares sobre a doença e sua evolução, apoio psicológico, atividade física, dieta, proteção solar, evitar tabagismo, além de controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular, como glicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade. Já o tratamento farmacológico é baseado no uso de antiinflamatórios não hormonais (AINEs), antimaláricos, corticosteróides e imunossupressores. O tratamento farmacológico convencional é baseado no uso de imunossupressores, antiinflamatórios e antimaláricos. Em casos refratários ou que o paciente não pode utilizar algum medicamento, procedimentos como esplenectomia e plasmaferese são necessários. Já o tratamento não farmacológico do LES discutido nos artigos consiste em medidas como a proteção solar, uma dieta equilibrada, o controle dos fatores de risco cardiovascular e fisioterapia. Com base no exposto, esse estudo fornece algumas evidências para assistir no desenvolvimento de planos de cuidados ao portador de LES com a finalidade de proporcionar melhorias no desenvolvimento da prática assistencial e da qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, Tratamento não farmacológico, Tratamento farmacológico.

## **Non-pharmacological and pharmacological treatment to systemic lupus erythematosus (SLE): Research analysis**

### **ABSTRACT**

Based on that context is proposed to perform an integrative review with analysis of surveys that portray the pharmacological and non-pharmacological treatment directed to SLE in an attempt to increase knowledge and contribute to improvements in clinical care to patients with SLE. It was made the selection and analysis of articles published in scientific journals indexed in the database Scopus, PubMed, Lilacs and Cochrane. Of the 08 selected articles, a study was a prospective, randomized, controlled, double-blind, three studies were case reports, and two studies were exploratory and descriptive. The natures of the study, four studies were quantitative and qualitative four. With regard to the environment of data collection, studies were performed in public hospitals and universities. According to the analysis of items, non-pharmacological treatment of SLE involves measures such as education, information to patients and their families about the disease and its evolution, psychological, physical activity, diet, sunscreen, avoid smoking, and control Accurate cardiovascular risk factors such as blood glucose, hypertension, dyslipidemia and obesity. Since drug treatment is based on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antimalarials, corticosteroids and immunosuppressants. The conventional pharmacological treatment is based on the use of immunosuppressants, anti-inflammatories and antimalarials. In refractory cases, or that the patient may not use any medications, procedures such as splenectomy and plasmapheresis are needed. Since non-pharmacological treatment of SLE is discussed in articles in measures such as sunscreen, a balanced diet, control of cardiovascular risk factors and physiotherapy. Based on the above, this study provides some evidence to assist in developing care plans for patients with SLE in order to provide improvements in the development of the care and quality of life of patients.

Keywords: Sistemic erythematosus lupus, Non-pharmacological treatment, Pharmacological treatment.

## **INTRODUÇÃO**

O tratamento não farmacológico do LES envolve medidas como educação, informar ao paciente e a seus familiares sobre a doença e sua evolução, apoio psicológico, atividade física, dieta, proteção solar, evitar tabagismo, além de controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular, como glicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade. O tratamento farmacológico do LES é baseado no uso de antiinflamatórios, antimaláricos, corticosteróides e imunossupressores (SATO et al, 2002; BORBA et al., 2008).

Diante disso, esse estudo tenciona analisar pesquisas que retratam o tratamento não farmacológico e farmacológico direcionadas ao LES, na tentativa de ampliar o conhecimento e contribuir para melhorias na assistência clínica aos portadores do LES.

## **METODOLOGIA**

Para o desenvolvimento deste estudo, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, de acordo com as seguintes etapas: formulação do problema, busca na literatura, avaliação e análise dos dados, bem como a apresentação deles (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A etapa de formulação do problema incluiu a identificação do interesse, o propósito da revisão integrativa e a elaboração da pergunta norteadora. Dessa forma, o problema de interesse compreendeu o tratamento não farmacológico e farmacológico direcionadas ao LES, na tentativa de ampliar o conhecimento e contribuir para melhorias na assistência clínica aos portadores do LES. Com o intuito de direcionar a busca, elaborou-se a seguinte pergunta norteadora: quais as formas de tratamento não farmacológico e farmacológico para as manifestações clínicas do LES?

Os critérios de inclusão foram: artigos de pesquisa que apresentassem resumo, além de textos completos, disponíveis eletronicamente nas bases de dados ou nos periódicos disponibilizados pelo portal CAPES, nos idiomas inglês, espanhol e/ou português, independente do nível de evidência, publicados no período de 1999 a 2009, os quais abordassem a temática de interesse. Além disso, a busca restringiu-se às produções que envolvessem adultos, de ambos os sexos e que retratassem o período de tratamento do LES. Quanto aos critérios de exclusão, definiram-se as publicações do tipo editorial, de revisão narrativa ou integrativa, resumo em anais de evento, dissertação e tese, bem como publicações repetidas.

A seleção da literatura foi realizada de forma ordenada nas bases de dados Scopus, Pubmed (National Library of Medicine), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane, considerando-se as especificidades de cada uma.

A busca nas bases de dados foi realizada mediante a identificação dos descritores no *Medical Subject Headings* (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), considerando-se os termos presentes na pergunta norteadora. Assim, foram identificados os termos *Systemic Lupus Erythematosus*, *Antiphospholipid Syndrome*, *Lupus Coagulation Inhibitor Vasculitis*, *Central Nervous System*, *Lupus Eritematoso Sistêmico*, *Síndrome Antifosfolípido*, *Inhibidor de Coagulación del Lupus Vasculitis del Sistema Nervioso Central*, respectivamente. Para a pesquisa no LILACS, o cruzamento dos três termos não gerou produções. Dessa forma, optou-se pelo cruzamento dos descritores Lúpus Eritematoso Sistêmico e Tratamento.

### Busca de dados

SCOPUS (indexterms)	PUBMED	LILACS (descriptor assunto)	COCHRANE (title, abstract or keywords)
110 produções:	15 produções	117 produções	22 produções
03 sem resumo 59 fora do tema 65 revisões <b>03 selecionadas</b>	01 sem resumo 15 fora do tema 01 indisponível 00 repetida 01 revisão <b>01 selecionada</b>	01 livro 02 teses 00 dissertação 05 sem resumo 78 fora do tema 23 indisponíveis 03 anais 20 revisão <b>15 selecionadas</b>	00 repetida <b>00 selecionada</b>

Os artigos identificados foram submetidos às duas etapas de avaliação. A primeira dirigia-se à apreciação do título e do resumo, com vistas a identificar sua adequação à pergunta norteadora e aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. A segunda etapa apontou a extração das características metodológicas relevantes, por meio de instrumento derivado daquele desenvolvido por Silveira (2005).

Em seguida, os artigos foram analisados quanto ao ano de publicação, tipo e natureza de estudo, objeto de estudo, ambiente de coleta dos dados, tipo de tratamento não farmacológico e farmacológico.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 19 artigos pré-selecionados para serem analisados na íntegra, apenas 08 (oito) deles corresponderam aos critérios adotados no estudo. Dessa forma, os 08 (oito) artigos foram publicados no período de 1999 a 2009. Com relação ao tipo de estudo, um trabalho era prospectivo, randômico, controlado e duplo-cego; três trabalhos eram relatos de caso (estudo não controlado); dois trabalhos eram exploratórios e descritivos; Quanto à natureza do estudo, quatro trabalhos eram quantitativos e quatro qualitativos. No referente ao ambiente de coleta dos dados, os estudos foram realizados em hospitais públicos e universitários.

A **tabela 1** descreve o processo de seleção dos artigos que tratavam do LES correlacionando com tratamento não farmacológico e farmacológico obtidos das bases de dados escolhidas para a pesquisa.

**Tabela 1:** Processo de seleção dos artigos correlacionando LES com tratamento não farmacológico e farmacológico obtidos das bases de dados de acordo com a palavra-chave pesquisada.

<b>Palavra- chave</b>	<b>Total de artigos pesquisados</b>	<b>Artigos pré-selecionados</b>	<b>Artigos selecionados</b>
Lúpus eritematoso sistêmico + tratamento	117	15	04
<i>Systemic lúpus erythematosus</i> (apenas artigos em português)	15	01	01
<i>Treatment pharmacologic lupus</i> +	110	03	03

<i>Systemic lupus erythematosus + pharmacological treatment</i>	22	00	00
---	----	----	----

Entre as bases de dados escolhidas para realização da pesquisa, a LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) foi a que obteve o maior número de artigos selecionados, com publicações encontradas no Brasil. Foi escolhida por compreender a literatura relativa às Ciências da Saúde, publicada nos países da região, a partir de 1982, e que contem artigos das revistas mais conceituadas da área da saúde.

A **Tabela 2** descreve segundo ano de publicação, a quantidade de artigos selecionados para leitura integral, que falam sobre tratamento não farmacológico e farmacológico do LES.

**Tabela 2:** Distribuição das publicações correlacionando LES com tratamento não farmacológico e tratamento farmacológico segundo ano de publicação.

<b>Ano</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2009</b>
Número de artigos	02	02	01	01	01	01

Em relação ao tema, o tratamento farmacológico foi o mais abordado nos artigos. A **tabela 3** descreve os jornais e as revistas nacionais e internacionais que publicaram os artigos selecionados, retratando o tratamento não farmacológico e farmacológico do LES.

**Tabela 3:** Revistas e jornais nacionais e internacionais indexadas em bases de dados que publicaram artigos correlacionando LES com tratamento não farmacológico e farmacológico.

<b>Revista /Jornais</b>	<b>País</b>	<b>Nº de artigos</b>
Revista Brasileira de Reumatologia	Brasil	03
<i>Internacional Journal of Dermatology</i>	Alemanha	01
Jornal de Pneumologia	Brasil	01
<i>Journal of Clinical Pharmacology</i>	Estados Unidos	01
Arquivo Brasileiro de Oftalmologia	Brasil	01
<i>Biodrugs</i>	Itália	01
<b>TOTAL</b>		<b>08</b>

A seguir, o **Quadro 1** apresenta a caracterização das produções quanto ao objetivo de estudo e as condutas de tratamento não farmacológico e farmacológico descritas explícita ou implicitamente em cada artigo.

**Quadro 1:** Caracterização dos artigos por ano quanto ao objeto de estudo e condutas de tratamento não farmacológico e farmacológico.

Referência	Objeto de estudo	Condutas de tratamento não farmacológico e farmacológico
<p>1. CARNEIRO, J. R. M.; SATO, E. I. Estudo clínico randômico e duplo-cego com metotrexato em lúpus eritematoso sistêmico. <b>Revista Brasileira de Reumatologia</b>, v. 39, n. 4, p. 203-210, jul./ago. 1999.</p>	<p>Avaliação da capacidade do metotrexato em controlar a atividade leve a moderada do LES.</p>	<p>Avaliar a capacidade do metotrexato em reduzir a necessidade do corticosteróide, assim como verificar os efeitos adversos do metotrexato.</p>
<p>2. NUNES, M. J. et al. Esplenectomia como tratamento da plaquetopenia refratária no lúpus eritematoso sistêmico e na síndrome do anticorpo antifosfolípide primária. <b>Revista Brasileira de Reumatologia</b>, São Paulo, v. 39, n. 4, jul./ago. 1999.</p>	<p>Esplenectomia como tratamento da plaquetopenia auto-imune refratária no LES.</p>	<p>Discutir a esplenectomia como tratamento da plaquetopenia auto-imune refratária, no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) primária.</p>
<p>3. WALCHNER, M. et al. Clinical and immunologic parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. <b>International Journal of Dermatology</b>, n. 39, p. 383-388, 2000.</p>	<p>Uso da Talidomida como alternativa na falha do tratamento convencional do LES.</p>	<p>Descrição de 10 pacientes com LES (05 com manifestações sistêmicas e 05 com manifestações apenas cutâneas) tratados com talidomida que não respondem à terapia convencional.</p>
<p>4. CHIUCHETTA, F. A. et al. Ruptura do tendão em lúpus</p>	<p>Discussão dos fatores de risco, o tratamento</p>	<p>1) Descrever o caso de um paciente portador de LES que</p>

<p>eritematoso sistêmico. <b>Revista Brasileira de Reumatologia</b>, v. 40, n. 1, p. 27-28, jan./fev. 2000.</p>	<p>médico e de fisioterapia em pacientes portadores de LES que romperam os tendões.</p>	<p>apresentou em diferentes épocas ruptura de tendões aquiliano direito e esquerdo e tendão patelar direito. 2) Discutir os fatores de risco, o tratamento médico e de fisioterapia nessa situação.</p>
<p>5. SOUZA, E. J. R. et al. Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar associada a lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípido. <b>Jornal de Pneumologia</b>, v. 29, n. 5, p. 302-304, set-/out. 2003.</p>	<p>Uso do sildenafil como alternativa para tratamento de hipertensão grave associada ao LES.</p>	<p>Descreve-se, pela primeira vez, um paciente com hipertensão pulmonar grave associada ao LES e síndrome antifosfolípido secundário que apresentou boa resposta ao uso de sildenafil oral, após falha do tratamento convencional.</p>
<p>6. KAMAL M. A ; JUSKO W. J. Interactions of prednisolone and other immunosuppressants used in dual treatment of systemic lupus erythematosus in lymphocyte proliferation assays. <b>Jornal Clinical Pharmacology</b>, v. 44, n. 9, p. 1034-1045, set. 2004.</p>	<p>Verificação dos efeitos da prednisolona e outros fármacos sobre a leucina estimulando a proliferação de linfócitos T humanos.</p>	<p>1) Determinar os efeitos da prednisolona, dehidroepiandrosterona, bromocriptina, tamoxifeno, ácido micofenólico, 2-cloro-2'-desoxiadenosina, azatioprina e cloroquina sobre a leucina estimulando a proliferação de linfócitos T humanos; 2) Determinar se existem interações entre a prednisolona e estes agentes.</p>
<p>7. STEFANUTTI, C. et al. Cyclophosphamide and Immunoabsorption Apheresis Treatment of Lupus Nephritis Nonresponsive to Drug Therapy Alone. <b>Biodrugs</b>, v. 19, n. 2,</p>	<p>Utilização de aférese immunoabsorption (IA) com ciclofosfamida para nefrite lúpica, após falha no tratamento</p>	<p>Descrição de um paciente de 28 anos, do sexo masculino com LES, que foi tratado com aférese immunoabsorption (IA) e ciclofosfamida para nefrite lúpica depois de não obter</p>

2005.	convencional.	resposta ao tratamento medicamentoso sozinho.
8. RODRIGUES, L. D. ; SHINJO, S. K.; OYAMADA, M. K. Métodos diagnósticos para retinopatia induzida pelo difosfato de cloroquina nos portadores de lúpus eritematoso sistêmico. <b>Arquivos Brasileiros de Oftalmologia</b> , v. 72, n. 3, p. 313-320, 2009.	Avaliação dos pacientes portadores de LES usuários crônicos do difosfato de cloroquina (DFC) quanto a presença de retinopatia.	Avaliar diferentes métodos diagnósticos para a avaliação de pacientes portadores LES, usuários crônicos do difosfato de cloroquina (DFC) e, portanto, com alto risco para retinopatia tóxica.

Conforme identificado, as publicações analisadas abrangem diferentes objetos de estudo e formas de tratamento não farmacológico e farmacológico. Diferentes esquemas terapêuticos são propostos, variando para cada paciente, dependendo do órgão afetado pela doença. Já o tratamento não farmacológico discutido consistiu em medidas como a proteção solar, uma dieta equilibrada, o controle dos fatores de risco cardiovascular e fisioterapia.

Diante dos artigos analisados, pode-se perceber que o tratamento farmacológico do LES é baseado no uso de antiinflamatórios não hormonais (AINEs), antimaláricos, corticosteróides e imunossupressores. Os AINEs são indicados, principalmente, para tratamento de queixas articulares e para serosites leves, e os antimaláricos, para tratamento de lesões cutâneas e articulares. Doses baixas de corticosteróides por via oral são indicadas para pacientes com as manifestações acima descritas e que não responderam ao tratamento com AINE ou antimalárico ou os que apresentaram efeitos colaterais ou contra-indicações que impediram seu uso. Para os demais comprometimentos do LES, a corticoterapia é a base do tratamento e a dose varia de acordo com a gravidade do caso. Nos casos mais graves, usualmente recomenda-se a associação de drogas citotóxicas, como a ciclofosfamida ou azatioprina (CARNEIRO e SATO, 1999).

Segundo Walchner et al. (2000), a talidomida representa um potente fármaco antiinflamatório em pacientes com LES que apresentam tanto efeitos cutâneos como comprometimento sistêmico, além do combate à alopecia provocados pela doença ou por efeitos secundários devido a outras drogas, tais como os glicocorticosteróides, azatioprina, retinóides, sais de ouro e antimaláricos. No entanto, o fármaco só deve ser utilizado quando

ocorrer falha na terapia convencional, devido aos efeitos teratogênicos já conhecidos do mesmo.

Rodrigues et al. (2009) tratou dos antimaláricos como fármacos amplamente utilizados atualmente no tratamento LES, por apresentarem vários efeitos benéficos nestes pacientes. Independente do órgão ou sistema afetado, seu uso contínuo, preferencialmente do sulfato de hidroxicloroquina, auxiliam no controle da atividade da doença, minimizam a sua reativação, melhoram o perfil lipídico, diminuem eventos trombóticos e cardiovasculares e, conseqüentemente, diminuem a taxa de mortalidade. Além disso, são considerados poupadores de corticóides. No entanto, seu uso crônico pode ocasionar efeitos tóxicos oculares graves e irreversíveis.

Carneiro e Sato (1999) realizaram o primeiro ensaio clínico prospectivo, randômico, controlado e duplo-cego utilizando o metotrexato para tratamento do LES. Participaram do estudo 41 pacientes com LES, com tempo médio de doença de 82,5 meses. O estudo durou seis meses e demonstrou que o metotrexato apresentou bons resultados na utilização do tratamento do LES, particularmente em manifestações cutâneas e articulares, permitindo até mesmo a redução da dose de prednisona. Porém, este ensaio clínico não permitiu nenhuma conclusão sobre a eficácia do fármaco em pacientes com LES com manifestações mais graves, como comprometimento renal ou neurológico.

Souza et al. (2003) relataram em seu estudo um caso de hipertensão pulmonar associada a LES e síndrome do anticorpo antifosfolípido refratária aos tratamento convencional com corticosteróides, ciclofosfamida, warfarim e diltiazem; e que apresentou resposta favorável após uso de sildenafil. Estudos preliminares indicaram que o sildenafil reduz a resistência vascular pulmonar em humanos com hipertensão pulmonar, em voluntários sadios com vasoconstrição pulmonar induzida por hipoxemia e em animais com hipertensão pulmonar grave experimental. O sildenafil oral dose única é um potente e seletivo vasodilatador pulmonar que pode ser causado durante o tratamento do LES.

Kamal e Jusko (2004) discutiram em seu trabalho a utilização da associação de corticosteróide com fármacos poupadores de corticosteróides (azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, dentre outros), que são considerados relativamente seguros e com atividade imunossupressora, com a finalidade de otimizar o tratamento do LES, além de diminuir os efeitos adversos observados pela utilização de doses altas e uso crônico de corticosteróides.

Stefanutti et al. (2005) descreveu em seu estudo o curso clínico de um paciente com LES, desde início do diagnóstico de síndrome nefrótica (1996) até o período de não mais

remissão da doença através do tratamento convencional (2002), em que se precisou entrar com procedimento de plasmáfereze terapêutica. Nessa situação, o paciente encontrava-se em uso de prednisona, hidrocloroquina, furosemida, albumina endovenosa, aspirina, ciclofosfamida. Realizou-se 12 sessões de plasmáfereze durante três meses e a remissão pode ser confirmada através de exames imunológicos e laboratoriais.

Nunes et al. (1999) discutiram em seu trabalho a esplenectomia como um procedimento para tratamento da plaquetopenia auto-imune refratária no LES. Os corticosteróides são a primeira escolha de tratamento nessa situação, e ao seu lado outras opções terapêuticas podem ser tentadas, associadas ou não aos mesmos. Drogas citotóxicas têm sido muito utilizadas. A ciclofosfamida, na forma de pulsos mensais, apresenta bons resultados. O emprego do danazol pode ser útil por seu efeito poupador de corticóide, no entanto as recidivas são freqüentes após a retirada do medicamento. O uso de gamaglobulina endovenosa pode melhorar a resposta aos esteróides e aumentar os níveis de remissão após a esplenectomia. Pulsos de metilprednisolona são utilizados, porém a melhora parece ser efêmera e pode haver tolerância com necessidade de doses cada vez maiores do medicamento. O procedimento de esplenectomia pode ser uma opção terapêutica útil e segura nos casos refratários, conforme demonstrado pelos autores, além de poupar a utilização de corticosteróides.

Chiuchetta e colaboradores (2000) descreveram um caso de um homem de 28 anos, branco, portador de LES havia cinco anos. Seu quadro clínico inicial foi principalmente articular, caracterizado pela presença de dor e discreto edema em pequenas articulações das mãos. Durante esses cinco anos foi tratado com prednisona em uma dose diária de 20 mg, difosfato de cloroquina 250 mg e antiinflamatórios. Após uns dois anos de tratamento, houve a ruptura dos tendões de Aquiles direito e esquerdo e ruptura do tendão infrapatelar em eventos diferentes. As rupturas tendinosas têm sido descritas associadas a diversas patologias como uso local ou sistêmico de corticóides, obesidade, LES, traumatismo, dentre outras. Realizou-se cirurgia reparadora, imobilização e fisioterapia. A fisioterapia é um tratamento não farmacológico que auxilia no pós-operatório através do TENS (estimulação elétrica nervosa transcutânea), que proporciona analgesia devido a neuromodulação e do uso de *laser*, a qual aumenta o fluxo sanguíneo, proporcionando maior mitose e posterior regeneração tecidual. O paciente, após os procedimentos e tratamento de fisioterapia, passou a utilizar 15 mg de prednisona, difosfato de cloroquina 250 mg ao dia e diclofenaco 150 mg ao dia.

## CONCLUSÃO

De acordo com a análise dos artigos, pode-se perceber que o tratamento farmacológico do LES é baseado no uso de imunossuppressores, antiinflamatórios e antimaláricos. Além disso, deve-se acrescentar medidas não farmacológicas, como evitar exposição à luz solar, realizar uma dieta equilibrada e controlar os fatores de risco cardiovascular.

Com base no exposto, esse estudo forneceu algumas evidências para assistir no desenvolvimento de planos de cuidados ao portador de LES com a finalidade de proporcionar melhorias no desenvolvimento da prática assistencial e da qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

BORBA et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n.4, p. 196-207, jul/ago, 2008.

CARNEIRO, J. R. M.; SATO, E. I. Estudo clínico randômico e duplo-cego com metotrexato em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 4, p. 203-210, jul./ago. 1999.

CHIUCHETTA, F. A. et al. Ruptura do tendão em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 40, n.1, p. 27-28, jan./fev. 2000.

KAMAL M. A.; JUSKO W. J. Interactions of prednisolone and other immunosuppressants used in dual treatment of systemic lupus erythematosus in lymphocyte proliferation assays. **Jornal Clinical Pharmacology**, v. 44, n. 9, p. 1034-1045, set. 2004.

KASSERMAN, M. W. et al. Cloroquina: uso e paraefeitos em reumatologia / Chloroquine rheumatology: use and aftereffects in rheumatology. **Revista Científica da AMECS**, v. 2, n. 1, p. 24-25, jan./jun. 1993.

MENDONÇA, M. et al. Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (L.E.S.). **Arquivos brasileiros de medicina**, v. 68, n. 2, p. 71-76, mar./abr. 1994.

NUNES, M. J. et al. Esplenectomia como tratamento da plaquetopenia refratária no lúpus eritematoso sistêmico e na síndrome do anticorpo antifosfolípide primária. **Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo**, v. 39, n. 4, jul./ago. 1999.

RÊGO, J. et al . Pulsoterapia no lúpus eritematoso sistêmico: resultados em 40 pacientes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 34, n. 6, p. 298-302, nov.-dez. 1994.

RISCH, J. N. et al. Remission of systemic lupus and overlap syndrome after interferon therapy for chronic C hepatitis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.40, n.1, p. 29-31, jan./fev. 2000.

RODRIGUES, L. D.; SHINJO, S. K.; OYAMADA, M. K. Métodos diagnósticos para retinopatia induzida pelo difosfato de cloroquina nos portadores de lúpus eritematoso sistêmico. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.72, n. 3, p. 313-320, 2009.

SALGADO, A. L. et al. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso: excelente resposta à sulfona. **Anais brasileiros de Dermatologia**, v. 62, n. 1, p. 19-23, jan.-fev. 1987.

SATO, E. I. et al. Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.31, n. 2, p. 57-62, mar.-abr. 1991.

SATO, E. I. et al. Uso da dapsona nas lesões cutâneas refratárias do lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 37, n. 3, p. 129-132, maio/jun. 1997.

SATO, E. I. et al. Consenso brasileiro para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 42, n. 6, p. 362- 370, nov/dez. 2002.

SILVEIRA, R. A.; GOMES, E. R.; VICARI, R. M. Intelligent Learning Objects: An Agent-Based Approach of Learning Objects. In Weert, Tom Van, Tatnall, Arthur (Eds.) Information and Communication Technologies and Real-Life Learning. **Boston Springer**, p. 1103-1110, 2005.

SOUZA, E. J. R.; GARIB, J. R.; GARIB, N. M.; PÁDUA, P. M. Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar associada a lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípido. **Jornal de Pneumologia**, v. 29, n. 5, p. 302-304, set-/out. 2003.

SOUZA, S. C. de M. et al. The effect of intravenous zoledronic acid on glucocorticoid-induced multiple vertebral fractures in juvenile systemic lupus erythematosus. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, v. 59, n. 5, p. 302-305, Oct. 2004.

STEFANUTTI, C. et al. Cyclophosphamide and Immunoabsorption Apheresis Treatment of Lupus Nephritis Nonresponsive to Drug Therapy Alone. **Biodrugs**, v. 19, n. 2, 2005.

SUEHIRO, R. M. et al. Uso de micofenolato mofetil em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e nefrite refratária. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n.5, p. 390-396, set./out. 2004.

VILÁ, L. M. Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in Systemic Lupus Erythematosus. **Puerto Rico Health Sciences Journal**, v. 18, n. 2, p.89-94, jun. 1999.

WALCHNER, M. et al. Clinical and immunologic parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. **International Journal of Dermatology**, n. 39, p. 383-388, 2000.

WEIDEBACH, W. F. de S. et al. Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico na infância. **Revista brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 4, p. 237-340, jul./ago. 1999.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: update methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.