

Lúpus Eritematoso Sistêmico: o que o clínico precisa saber

Systemic Lupus Erythematosus: what a clinician should know

Mirhelen Mendes de Abreu, M.D., Ph.D.

Professora de Reumatologia – UFRJ

Mestre e Doutora pela UNIFESP

Pós-doutorado em Reumatologia pela Universidade de Harvard

Pesquisadora Visitante do Departamento de Reumatologia do Brigham and Women's Hospital. Escola de Medicina da Universidade de Harvard

Correspondência

Mirhelen Mendes de Abreu

Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Laboratório MAPeAr (Métodos e Análises para Pesquisas em Agravos Reumatológicos)

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255/7º andar
Rio de Janeiro - RJ CEP: 21941-617

E-mail: mirhelen@hucff.ufrj.br

RESUMO

Lúpus eritematoso sistêmico (lúpus) é uma doença crônica, autoimune, sistêmica, caracterizada pela sua heterogeneidade clínica, curso imprevisível e períodos de agudização. Novos critérios de classificação elaborados pela associação entre a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) e o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) foram publicados em 2019 e permitem a sua detecção precoce e mais precisa. Vários endótipos da doença têm sido reconhecidos ao longo dos anos. Há progressiva identificação de casos leves na sua apresentação, mas quase 50% destes progride para formas mais graves. As metas de tratamento incluem a sobrevivência do paciente a longo prazo, prevenção de agudização e da instalação de danos crônicos irreversíveis, além de otimização de qualidade de vida relacionada à saúde. O tratamento se caracteriza pela terapia imunossupressora de alta intensidade para controlar a atividade da doença, seguido por um período mais longo de terapia menos intensiva para consolidar a resposta e evitar recaídas. O manejo das morbidades associadas, especialmente infecções e aterosclerose, é de suma importância. Novos agentes imunossupressores sintéticos ou biológicos – utilizados isoladamente ou em combinação, ou sequencialmente, melhoraram as chances de se alcançar as metas terapêuticas tanto a curto prazo quanto a longo prazo, incluindo minimização de uso de glicocorticoide.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; critérios de classificação; desfechos; autoanticorpos

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (lupus) is a chronic, autoimmune, systemic disease characterized by its clinical heterogeneity, unpredictable course and periods of sharpness. New classification criteria drawn up by the association between the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) were published in 2019 and allow for early and more accurate detection. Several endotypes of the disease have been recognized over the years. There is progressive identification of mild cases in their presentation, but almost half of these progress estheless to more severe forms. Treatment goals include long-term patient survival, prevention of acute and irreversible chronic damage, and health-related quality of life optimization. Treatment is characterized by high-intensity immunosuppressive therapy to control disease activity, followed by a longer period of less intensive therapy to consolidate response and prevent relapses. The management of associated morbidities, especially infections and atherosclerosis, is of paramount importance.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; clinical practice; classification criteria; current treatment

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: O FASCÍNIO E O DESAFIO NA PRÁTICA CLÍNICA

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica, clinicamente heterogênea, com níveis variados de gravidade e curso crônico com períodos de agudização e

remissão¹. Em sua etiopatogenia, tanto a imunidade inata quanto a adquirida estão envolvidas. A interação de genes com fatores ambientais leva a inúmeras alterações imunológicas que culminam em persistentes respostas imunes contra ácidos nucleicos autólogos. Danos teciduais — causados por autoanticorpos ou depósitos de complexos imunes — ocorrem em diversos órgão, como rins, coração, vasos, sistema nervoso central, pele, pulmões, músculos e articulações, acarretando significativa morbidade e aumento da mortalidade.⁽¹⁾

Um fascínio histórico

O fascínio provocado pelo desafio clínico é histórico. Hipócrates (460-375 a.C.) foi o primeiro a descrever úlceras cutâneas orais como “herpes estiomene”.⁽²⁾ Pelo que podemos dizer, Herbernus von Tours foi o primeiro a aplicar o termo lúpus a uma doença de pele, em 916 a.C. Depois disso, uma série de termos incluindo “lúpus” e “herpes estiomene” foi usada para descrever úlceras cutâneas. Willan (1757-1812) ampliou a classificação de doenças de pele utilizando o termo “herpes” para doenças vesiculares e “lúpus” para doenças destrutivas e ulcerativas da face. A primeira descrição clara do lúpus eritematoso foi relatada por Bielt e citada por seu aluno Cazenave sob o termo “eritema centrífugo” em 1833. Em 1872, Kaposi subdividiu lúpus nas formas discoides e sistêmicas e introduziu o conceito de doença sistêmica com um desfecho potencialmente fatal.⁽³⁾

Os principais marcos da história do lúpus incluem a descrição da célula lúpus eritematoso (célula LE); a compreensão da relevância de sua agregação familiar; o reconhecimento da falta de um padrão típico de doença e a necessidade de considerar um panorama geral para a sua classificação; e a descoberta do modelo de camundongos neozelandeses (lúpus branco). Em 1954, o lúpus induzido pela hidralazina foi descrito e em 1982 os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (Critério ACR 1982) foram publicados. Durante 1964-1990, o tratamento de formas graves da doença com altas doses de glicocorticoides e imunossuppressores/citotóxicos foi induzido.⁽³⁾

Neste artigo de atualização, procura-se fornecer uma abordagem prática para o raciocínio clínico e terapêutico frente ao manejo do paciente com lúpus. Conceitos em evolução acerca do lúpus eritematoso sistêmico incluem uma revisão da epidemiologia e suas contribuições para a compreensão etiopatológica, a diversidade e prevalência das principais formas de apresentação clínica, os índices clinimétricos para o manejo clínico, bem como os alvos terapêuticos. Por fim, apontam-se potenciais perspectivas propedêuticas e terapêuticas relacionadas à doença e ao paciente.

Epidemiologia e Etiopatogenia

Lúpus tem uma predominância feminina impressionante, com quase 10 mulheres

para cada homem afetado pela doença. A incidência varia entre 0,3 e 31,5 casos por 100.000 indivíduos por ano e tem aumentado nos últimos 40 anos, provavelmente em razão do reconhecimento de casos mais leves. A taxa de prevalência ajustada em todo o mundo varia entre 50-100 casos por 100.000 adultos.⁽⁴⁾

Registros populacionais evidenciam que cerca de 50% dos casos têm manifestações leves em sua apresentação. Em contrapartida, nos centros de referência terciários a maioria dos casos tem doença moderada ou grave. Quanto à progressão da doença, embora a maioria dos pacientes com lúpus inicialmente apresente formas leves, uma proporção pode progredir em gravidade, de modo que casos leves, moderados e graves são divididos igualmente ao longo do tempo para 1/3 em cada categoria. A qualidade de vida relacionada à saúde é muito comprometida. O custo direto anual (referente à saúde) está altamente relacionado à gravidade da doença e aos órgãos envolvidos e é estimado em pelo menos US\$ 3.000 a US\$ 12.000 nos EUA e € 2500 a € 5000 na Europa para pacientes com moderada para doenças graves.⁽⁵⁾

Fatores ambientais, herança e segregação concomitante com outras doenças autoimunes

Radiação ultravioleta, tabagismo e fármacos são fatores ambientais bem estabelecidos por sua associação com a

patogênese do lúpus. Pelo menos 118 fármacos têm sido associados ao lúpus induzido, particularmente procainamida e hidrazina; associação entre inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) (infliximabe, adalimumabe e etanercepte) e lúpus tem sido atribuída à produção de anticorpos anti-DNA. Entre todos os autoanticorpos relacionados ao lúpus, anticorpos antifosfolipídios (aPL) e anti-DNA foram associados ao tabagismo.⁽⁶⁾

Em geral, um modelo aditivo poligênico com agregação familiar de casos de lúpus e, também, com outras doenças autoimunes tem sido observado.⁽⁷⁾ Em um estudo nacional de Taiwan, os riscos relativos (RRs) para lúpus foram de 315,9 para gêmeos monozigóticos de pacientes com lúpus, 23,7 para irmãos, 11,4 para pais, 14,4 para filhos e 4,4 para cônjuges sem similaridade genética. A concordância de lúpus em gêmeos monozigóticos foi estimada ser em torno de 25%. Herança geneticamente determinada foi calculada em 43,9%, enquanto fatores ambientais compartilhados e não compartilhados representaram 25,8% e 30,3% da suscetibilidade ao lúpus, respectivamente. Riscos relativos em indivíduos com um parente de primeiro grau com lúpus para várias doenças autoimunes variam de 5,87 para síndrome de Sjögren (SS) primário, 5,40 para esclerose sistêmica, 2,95 para miastenia grave, 2,77 para miosite inflamatória, 2,66 para artrite reumatoide (AR), 2,58 para esclerose múltipla, 1,68 para *diabetes mellitus* tipo 1, 1,39 para doenças

intestinais inflamatórias (DII) e 0,86 para vasculite. Esses dados são relevantes para subsidiar aconselhamento genético para familiares de doenças autoimunes. A agregação familiar de síndrome de Sjögren, artrite reumatoide e lúpus foi delineada pelo uso de sequenciamento de exoma completo em 31 famílias com doenças autoimunes reumáticas. Adicionalmente, variações genéticas raras no receptor de células T parecem ser o denominador comum para esta agregação.⁽⁷⁾

Principais fenótipos clínicos

Diagnóstico de lúpus e a confusão com critério de classificação versus diagnóstico: “escolhendo sabiamente”

O diagnóstico pode ser desafiador em: (1) estágios iniciais da doença, quando um número limitado de características pode estar presente; (2) casos negativos de anticorpo antinuclear (ANA) e (3) apresentações raras, que podem, no entanto, ser graves e exigir tratamento imediato. De acordo com a literatura, olhar de não reumatologistas é menos consistente para avaliar artrite e para interpretar características da doença que não estão presentes simultaneamente. Um teste de ANA negativo não pode descartar o diagnóstico de lúpus, porque até 20% dos pacientes podem ser negativos (verdadeiros ou falsos negativos) em vários estágios da doença, embora tipicamente a taxa de lúpus ANA negativo seja muito menor.⁽⁸⁾

Outras “escolhas imprudentes” incluem (a) repetição do teste de ANA (se um dia positivo), (b) teste frequente de sorologia em pacientes com doenças cada vez melhores ou inativas e (c) omitir urinálise da verificação laboratorial de rotina. Semelhantemente para outras doenças crônicas, é importante descartar causas não relacionadas ao lúpus ao tentar explicar determinados sintomas do paciente. Dentre as mais frequentes imitações de lúpus, as infecções virais ou as infecções parasitárias, como leishmaniose e malignidades linfoides, precisam ser consideradas e excluídas.⁽⁸⁾

O diagnóstico de lúpus é clínico, apoiado por investigação laboratorial indicativa de reatividade imunológica ou inflamação em vários órgãos. A combinação de três conjuntos de critérios de classificação (ACR-1997, SLICC-2012 e EULAR/ACR-2019) garante a captura de grupos não sobrepostos de pacientes (embora em detrimento da especificidade reduzida). ANA ou outra positividade imunológica (autoanticorpos ou hipocomplementenemia) é necessária para classificação de lúpus, de acordo com o SLICC-2012 e EULAR/ACR-2019, mas não com os critérios ACR, 1997.⁽⁹⁾

O cumprimento dos critérios de classificação não é necessário para o diagnóstico de lúpus (Figura 1 e Figura 2).⁽⁸⁻¹³⁾ Em pacientes com doença precoce, o SLICC e o EULAR/ACR são mais sensíveis que o ACR, enquanto o EULAR/ACR tem especificidade superior. Apesar desse excelente desempenho, o óbito de alguns pacientes

com doença potencialmente grave ainda é um risco. Modificação dos critérios de classificação pode melhorar sua sensibilidade,

permitindo diagnóstico precoce e tratamento de mais pacientes com alta carga de doença.⁽¹⁰⁻¹³⁾

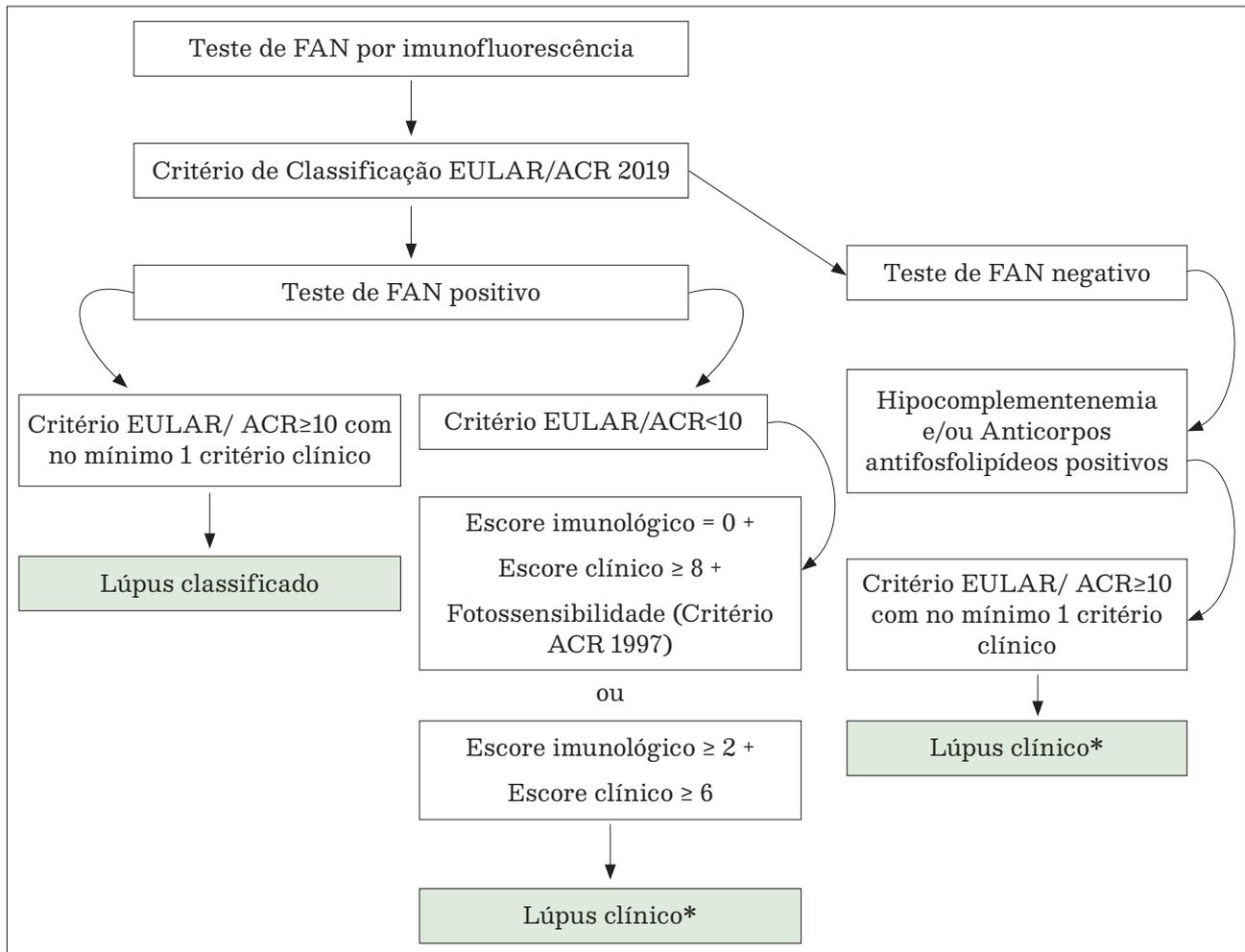


Figura 1

Abordagem diagnóstica para paciente com suspeita de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e uso de critérios de classificação para auxiliar o diagnóstico clínico.⁽¹⁸⁾ O diagnóstico de LES é clínico, apoiado por alterações laboratoriais, incluindo ensaios sorológicos. Os critérios de classificação não são feitos para o diagnóstico de lúpus. Entre os critérios de classificação, o EULAR/ACR-2019 tem a melhor combinação de sensibilidade e especificidade, mas requerem FAN positivo como critério de entrada. No entanto, para o diagnóstico, alguns pacientes podem ser negativos para FAN. Nesses casos, níveis séricos de complemento baixos e/ou anticorpos antifosfolípídeos positivos poderiam ser usados como critério de entrada alternativo no algoritmo de classificação. Para pacientes que estão ao limiar de classificação (ou seja, escore EULAR/ACR <10), a inclusão de fotossensibilidade (definida como nos critérios ACR-1997) ou uma combinação de características imunológicas e clínicas ainda podem ser utilizadas para o diagnóstico da doença.⁽¹³⁾

Em cada domínio, somente a maior pontuação do critério é considerada

Domínio clínico	Peso		Peso
<i>Constitucional</i>		<i>Serosite</i>	
Febre	2	Derrame pleural ou derrame pericárdico	5
<i>Hematológico</i>		Pericardite aguda	6
Leucopenia	3	<i>Musculoesquelético</i>	
Trombocitopenia	4	Envolvimento articular	6
Hemólise autoimune	4	<i>Renal</i>	
<i>Neuropsiquiátrico</i>		Proteinúria >0,5g/24h	4
Delírio	2	Biópsia renal LN classe III ou V	8
Psicose	3	Biópsia renal LN classe II ou IV	10
Crise convulsiva	5		
<i>Mucocutâneo</i>		Pontuação do domínio clínico: 0 - 39	
Alopecia não cicatrizante	2		
Úlceras orais	2		
Lesões subagudas ou discoides	4		
Lesões agudas	6		
Domínio imunológico	Peso		Peso
<i>Proteínas do sistema complemento</i>		<i>Anticorpos antifosfolípeos</i>	
C3 ou C4	3	Anticorpos anticardiolipinas OU anticoagulante lúpico OU anticorpos antibeta 2 glicoproteína I	2
C3 e C4	3		
<i>Anticorpos específicos para o lúpus</i>		Pontuação do domínio imunológico: 0 - 12	
Anti-DNA dupla hélice ou anticorpo anti-Sm	6		

Figura 2

Escala de Pontuação pelo Critério de Classificação EULAR/ ACR 2019. Total de Pontuação do Critério EULAR/ ACR 2019: 0 (mínimo) – 51 (máximo).⁽¹³⁾

Endótipos e órgãos dominantes no lúpus

Entre os vários endótipos, lúpus de início infantil (cLES); lúpus dominante em órgãos (dermatológica, musculoesquelética, renal, neurológico, hematológico); lúpus com síndrome antifosfolípide (SAF) e lúpus com síndrome de Sjögren (SS) receberam mais atenção devido a diferenças no prognóstico e tratamento.⁽¹¹⁾ Lúpus infantil tem atividade mais intensa na apresentação e

é mais provável que seja grave, exigindo tratamento agressivo e intenso acúmulo de danos. A presença de SAF aumenta o risco de manifestações neuropsiquiátricas do lúpus, de eventos trombóticos e de complicações obstétricas. Da mesma forma, pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica, serosite, SAF ou SS têm risco aumentado de desenvolver lúpus em comparação com controles pareados.

Curso clínico, padrões de atividade e fatores de mau prognóstico

Em uma grande coorte canadense, aproximadamente 70% dos pacientes com lúpus seguiram um curso de remissão.^(12,13) O restante, 30%, se dividiu igualmente entre remissão prolongada e doença persistentemente ativa. Taxas mais altas de remissão foram relatadas na Itália, com 37% dos pacientes alcançando remissão prolongada; vasculite, glomerulonefrite e doença hematológica foram associadas a uma incessante atividade da doença.

A remissão por pelo menos dois anos consecutivos está associada à interrupção do acúmulo de danos. Lúpus infantil, pacientes do sexo masculino, pacientes com baixos níveis de complemento, anticorpos anti-DNA ou antifosfolipídeos positivos, pacientes com elevada assinatura de interferon (IFN) e pacientes com índices de atividade moderada a alta são mais propensos a desenvolver lúpus grave. Esses pacientes devem ser encaminhados idealmente para centros de referência onde é oferecido atendimento multidisciplinar e especializado.

Índices clinimétricos de atividade e de cronicidade da doença – objetivando a gestão do cuidado

Devido ao envolvimento multissistêmico, há a necessidade de uso tanto de índices globais quanto de específicos para monitorar a atividade da doença, orientar a terapia e servir como resultado para

ensaios clínicos. Três são os instrumentos validados e mais utilizados: (1) Índice de Atividade de Doença (SLEDAI);⁽¹³⁾ (2) Índice British Isles Lupus Activity Group (BILAG)⁽¹⁴⁾ e (3) Segurança de Estrogênios na Avaliação Nacional do Lúpus para Atividade de Doença (SELENA)-SLEDAI. Tem-se, ainda, o índice Avaliação Global de Doença pelo Paciente (PGA).⁽¹⁵⁾ Cada índice pontua sinais e sintomas gerais de atividade da doença em diversos órgãos, incluindo dimensões com componentes clínicos e laboratoriais/ imunológicos. O SLEDAI é uma média ponderada, enquanto o BILAG fornece um conjunto abrangente de definições para atividade leve, moderada e grave em múltiplos órgãos e de acordo com o conceito de intenção de tratamento (por exemplo, BILAG A requer o uso de alta dose de glicocorticoides e/ou imunossupressores). PGA deve complementar índices de atividade objetiva, porque este último pode perder alguns itens da atividade da doença ou não ter sensibilidade para mudanças ao longo do tempo (Tabela 1).

Índice de dano crônico – Índice de Dano SLICC/ACR (IDS) (Tabela 1) está associado a desfechos clínicos adversos e à morte. Embora alguns itens do IDS sejam obscuramente definidos, ele atualmente representa uma ferramenta clínica única, validada e fácil de usar para monitorar complicações ou disfunções em uma ampla gama de órgãos devido ao lúpus ativo, aos medicamentos administrados (especialmente glicocorticoides) ou comorbidades

associadas. Com uma pontuação máxima de 46, qualquer incremento no IDS é clinicamente e prognosticamente significativo, refletindo a carga da doença. O uso de índices de atividade e danos validados

tem sido incluído nas diretrizes da EULAR para o manejo do lúpus, que recomenda avaliação de pelo menos um índice de atividade em cada visita e de IDS uma vez por ano.

Tabela 1

Características, ressalvas e armadilhas dos principais índices utilizados no seguimento de pacientes com lúpus: o SLEDAI-2K, o Índice de Atividade SELENA-SLEDAI e o Índice de Dano SLICC/ACR (SDI)

Índice	Características e relevância clínica	Como usar, ressalvas e armadilhas
• SLEDAI-2K	<p>Características</p> <ul style="list-style-type: none">• Pontua a atividade de 24 apresentações clínicas dentro de um período de 28 dias• O envolvimento do órgão é ponderado de 1 a 8 (faixa 0-105) <p>Classificação de gravidade</p> <ul style="list-style-type: none">• Remissão SLEDAI=0• SLEDAI=1-4 Baixa atividade• Atividade moderada SLEDAI=5-10• Atividade SLEDAI >10High <p>Mudanças clinicamente importantes</p> <ul style="list-style-type: none">• Aumento >3 = Sinalização• Diminuição <3 = Melhoria• Alterar ± 3 = Atividade persistente	<ul style="list-style-type: none">• Combine SLEDAI com uma Avaliação Global do Paciente (PGA) (classificado de 0 a 3 em uma linha reta de 10cm de comprimento)• Avalie o PGA antes de calcular o SLEDAI, para evitar viés em avaliação médica• Itens são incluídos somente se atribuídos com confiabilidade. <p>Armadilhas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Piúria devido à UTI ou bacteriúria assintomática; alopecia ou leucopenia devido ao efeito colateral da droga; derrame devido a aterosclerose; outras manifestações neuropsiquiátricas devido a anormalidades metabólicas, efeitos colaterais de medicamentos ou infecções do SNC. Esses itens pontuam somente se os sintomas forem reversíveis. <p>Armadilhas:</p> <ul style="list-style-type: none">• alopecia cicatrizante;• proteinúria fixa. <p>Tempo necessário para completar: 5-10min</p>

Tabela 1 (continuação)

Características, ressalvas e armadilhas dos principais índices utilizados no seguimento de pacientes com lúpus: o SLEDAI-2K, o Índice de Atividade SELENA-SLEDAI e o Índice de Dano SLICC/ACR (SDI)

Índice	Características e relevância clínica	Como usar, ressalvas e armadilhas
<ul style="list-style-type: none"> SELENA-SLEDAI Índice de Atividade 	<p>Atividade definida por:</p> <ul style="list-style-type: none"> alterações na pontuação do SLEDAI e/ou manifestações individuais e/ou mudanças no tratamento e/ou necessidade de hospitalização e/ou mudanças em PGA <p>Atividade leve/ moderada</p> <ul style="list-style-type: none"> Alteração na pontuação do instrumento SELENA-SLEDAI de 3 pontos ou mais (mas não >12) Aumento da prednisona, mas não para >0,5mg/kg/dia Adição de NSAID ou hidroxicloroquina para atividade do lúpus aumento $\geq 1,0$ na pontuação do PGA, mas não para >2,5 <p>Atividade acentuada (grave)</p> <ul style="list-style-type: none"> Mudança na pontuação do instrumento SELENA-SLEDAI para >12 pontos Aumento da prednisona para >0,5mg/kg/dia Nova adição de ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato ou biológicos para atividade lúpica Hospitalização pelo lúpus Aumento da pontuação do PGA para >2,5 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes classificam para sinalização se ≥ 1 critério para sinalização está presente As mudanças de tratamento se qualificam para um sinalizador, mesmo em caso de persistente atividade em vez de exacerbação Uma mudança de tratamento nem sempre se correlaciona com o médico Avaliação da atividade da doença Um 'grande clarão' pode resultar de pequenos aumentos na atividade da doença em diferentes domínios Não há discriminação entre sinalizadores leves <i>versus</i> moderados Tanto o número quanto a gravidade das sinalizações foram associados a acréscimo irreversível de danos (aumento de IDS) <p>Tempo necessário para completar: 10-20min</p>

Tabela 1 (continuação)

Características, ressalvas e armadilhas dos principais índices utilizados no seguimento de pacientes com lúpus: o SLEDAI-2K, o Índice de Atividade SELENA-SLEDAI e o Índice de Dano SLICC/ACR (SDI)

Índice	Características e relevância clínica	Como usar, ressalvas e armadilhas
<ul style="list-style-type: none">Índice de Dano SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SDI)	<p>Características</p> <ul style="list-style-type: none">Pontua o acúmulo de danos irreversíveis em 12 sistemas de órgãosDanos causados por doenças ou efeitos colaterais de medicamentos (por exemplo, glicocorticoides ou ciclofosfamida) <p>Classificação de danos</p> <ul style="list-style-type: none">IDS 0 Sem danosIDS ≥ 1 Dano irreversível presenteIDS ≥ 3 Danos graves presentesRelevância clínicaQualquer incremento no IDS é prognosticamente significativo, associado a acréscimo de danos adicionais e mortalidade	<ul style="list-style-type: none">A pontuação do dano só é válida quando incluída após o diagnóstico de lúpusOs itens dos escores devem estar presentes por pelo menos 6 meses (cuidado com manifestações potencialmente reversíveis, por exemplo, proteinúria, alopecia)Como os itens de dano são irreversíveis, o IDS só pode aumentar sobre o tempo.Itens individuais recebem a mesma pontuação se presentes, independentemente da extensão de dano e impacto na vida do paciente.Exemplos: AVC com sequelas neurológicas mínimas <i>versus</i> déficit neurológico grave; fibrose pulmonar limitada <i>vs</i> extensaTempo necessário para completar: 10-20min

Referência 18. Fanouriakis A, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 14 - 25.

Tratamento e cuidado

Os princípios e metas terapêuticas que norteiam o cuidado do lúpus incluem sobrevivência de pacientes de longo prazo, prevenção de danos aos órgãos e otimização da qualidade de vida relacionada à saúde. A terapia deve mirar em remissão ou pelo menos baixa atividade da doença e prevenção de atividade.⁽¹⁶⁾

Todos os pacientes com lúpus devem receber hidroxicloroquina, em uma dose não superior a 5mg/kg de peso corporal.

Durante o tratamento de manutenção crônica, glicocorticoides devem ser minimizados para menos de 7,5mg/dia (equivalente à prednisona) e, quando possível, retirado. Iniciação apropriada de agentes imunomodulatórios (metotrexato, azatioprina, micofenolato) pode agilizar a descontinuação de glicocorticoides. Em doença persistentemente ativa ou em atividade, adicionar outro imunossupressor ou mesmo algum biológico apropriado para o lúpus, como belimumabe, rituximabe ou ciclofosfamida,

pode ser considerado, sobretudo em doença refratária com acometimento de órgãos, ameaçadores à vida. A seguir, uma breve explanação sobre aspectos específicos do tratamento será fornecida. Esta abordagem também inclui a avaliação do estado global de saúde e do risco para eventos infecciosos, cardiovasculares, tendo em vista estratégias preventivas a serem ajustadas no seguimento desses pacientes.

Considerações especiais

1. Nefrite Lúpica

A nefrite lúpica (NL) é uma das principais causas de morbidade, de custo direto e de mortalidade em pacientes com lúpus. O risco ao longo da vida para NL grave é aproximadamente 20%, embora relatos mais antigos possam ter superestimado essas taxas. Pacientes mais jovens, especialmente masculinos, aqueles com sorologia ativa ou com atividade de doença não renal de moderada a grave estão sob maior risco de desenvolver envolvimento renal.⁽¹⁷⁾

Em referência a achados histológicos, fortes preditores para progressão de doença renal para doença renal crônica (DRC) incluem a presença de extensa fibrose intersticial, atrofia tubular e crescentes. A taxa de sobrevivência da DRC aumentou de 80% para 90% nos últimos 20 anos, fato atribuído principalmente a biópsias seriadas de acordo com a indicação clínica e à pronta intervenção com terapia imunossupressora apropriada.

Em linhas gerais, metas terapêuticas para o cuidado da nefrite lúpica incluem a redução da proteinúria em $\geq 25\%$ com taxa de filtração glomerular estável (TFG; $\pm 10\%$ do valor da linha de base) nos primeiros 3 meses após iniciação do tratamento; redução em $\geq 50\%$ da proteinúria em 6 meses; e $< 0,5$ a $0,7\text{g}$ da proteinúria de 24 horas entre 12 a 24 meses (todos mantendo TFG estável). A combinação de micofenolato com inibidores da calcineurina ou ciclofosfamida de alta dose é um regime alternativo para pacientes com proteinúria em níveis nefróticos e com fatores prognósticos adversos, respectivamente.

É recomendado manutenção subsequente à fase de indução por longo prazo com micofenolato ou azatioprina. A necessidade de minimizar a exposição do paciente a glicocorticoides tem recebido mais atenção; seguindo a pulsoterapia parenteral com metilprednisolona, recomenda-se manter dose de prednisona entre $0,3\text{mg}$ a $0,5\text{mg}/\text{dia}$, com descontinuação progressiva para $\leq 7,5\text{mg}/\text{dia}$ por 3 a 6 meses. Tratamento em crianças segue os mesmos princípios da doença adulta.⁽¹⁸⁾

2. Lúpus neuropsiquiátrico: mecanismo trombótico ou inflamatório?

Eventos neuropsiquiátricos são diversos e ocorrem mais frequentemente por ocasião do diagnóstico da doença.⁽¹⁸⁾ Entre eles, convulsões, eventos cerebrovasculares e disfunção cognitiva são os

mais frequentes. O risco de evento cerebral isquêmico é mais do que duas vezes comparado com o da população geral, com risco relativo mais elevado no primeiro ano após o diagnóstico de lúpus. Tal informação salienta o alerta para que a busca por fatores de risco se faça de modo ativo e intervenções precoces sejam instituídas. É importante ressaltar que aproximadamente 60% dos derrames ocorrem na presença de atividade sistêmica da doença, o que tem implicações em seu manejo clínico-terapêutico. Embora a maioria dos eventos se resolvam, eles estão associados à redução da qualidade de vida relacionada à saúde como também associados ao incremento na taxa de mortalidade.

Disfunção cognitiva é um problema significativo entre pacientes com lúpus, a despeito de anormalidades observadas pela ressonância magnética. Um estudo desenvolvido por Barraclough et al. avaliou alterações da ressonância magnética para identificar comprometimento de função cognitiva em pacientes com lúpus. Os resultados mostraram que os pacientes com lúpus têm pior desempenho em uma tarefa de atenção sustentada e respostas cerebrais alteradas, particularmente quando o comprometimento ocorre em regiões do núcleo caudato. O estudo destacou que pacientes com lúpus são propensos a empregar mecanismos compensatórios para manter o desempenho cognitivo e podem pontuar da mesma forma que os pacientes saudáveis pareados em grupo controle. No

entanto, os pacientes apresentaram maior propensão à fadiga.

Atribuição de manifestações neuropsiquiátricas relacionadas ao lúpus (o chamado “lúpus neuropsiquiátrico primário”) é complexa e requer uma abordagem abrangente e multidisciplinar para descartar imitações (infecções, malignidade, comorbidades e outros), considerando: (a) fatores de risco (“favorável”), como tipo e tempo de manifestação, presença de atividade generalizada e não neurológica da doença, neuroimagem anormal e análise de fluido cefalorraquidiano e positividade para anticorpos antifosfolípidios; e (b) fatores de confusão que favorecem diagnósticos alternativos. Novas técnicas de ressonância magnética podem ajudar a diferenciar lúpus neuropsiquiátrico primário de eventos neuropsiquiátricos não relacionados ao lúpus. O primeiro é caracterizado por hipoperfusão em áreas brancas que à ressonância magnética convencional normal não tem alterações.

O tratamento recomendado exige imunossupressão, quando a natureza dos eventos é inflamatória; anticoagulação ou antiplaquetoterapia para manifestações presumidamente trombóticas ou embólicas, e sua combinação se ambos os mecanismos são considerados possíveis. Um grande estudo de autópsia que incluiu ambos os pacientes com lúpus neuropsiquiátrico (70% dos quais tiveram acidentes cerebrovasculares, principalmente no contexto da atividade generalizada de lúpus) mostrou

que eventos microtrombóticos foram encontrados exclusivamente em lúpus neuropsiquiátrico e foram associados a depósitos de complemento do tipo C4d e C5b-9. Esses achados sugerem que a deposição complementar pode ser um fator-chave na interação entre autoanticorpos circulantes e lesões tromboisquêmicas observadas em pacientes com LES. Esses dados indiretos suportam a recomendação da EULAR para um baixo limiar de imunossupressão em pacientes com lúpus diante de evento isquêmico, especialmente nas situações em que se observa concomitância com atividade de doença generalizada e ausência de anticorpos antifosfolípidios e fatores de risco ateroscleróticos.⁽¹⁹⁾

3. Doença hematológica e fenótipos hematológicos emergentes

Citopenias autoimunes são comuns em pacientes com lúpus.^(18,19) Manifestações hematológicas que necessitam de tratamento imunossupressor nesses pacientes incluem trombocitopenia imunológica e anemia hemolítica. A presença de trombocitopenia exige avaliação de esfregaço periférico para excluir anemia hemolítica microangiopática (AHMA) e microangiopatia trombótica (MAT). Anemia hemolítica microangiopática é hemólise não imune resultante de fragmentação intravascular de glóbulos vermelhos. MAT é uma síndrome diversificada que inclui, entre outros, a clássica púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e é caracterizada pela presença de AHMA e

danos em órgãos-alvos devido à trombose arteriolar e capilar, com parede endotelial patológica característica e anormalidades de vasos sanguíneos que levam à trombose microvascular. Nem toda AHMA é causada por MAT, mas praticamente todas as MATs cursam com AHMA e trombocitopenia. Em determinadas situações, AHMA pode ser uma manifestação de SAF catastrófica.

A maioria dos especialistas concorda que PTT e lúpus são síndromes clínicas distintas. Pacientes com lúpus podem ter níveis reduzidos da metaloproteinase ADAMTS 13, um clássico achado em PTT, que pode decorrer da presença de autoanticorpos contra a proteína; isso pode representar dificuldades na distinção entre lúpus e PTT e características sobrepostas, como envolvimento grave do sistema nervoso central, o que pode tornar a PTT indistinguível da exacerbação do lúpus; nesses casos, o uso de plasmáfereze ou rituximabe pode ser considerado. No entanto, na maioria dos casos a AHMA em pacientes com lúpus responde à terapia imunossupressora e não requer plasmáfereze. A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma complicação rara, mas potencialmente fatal do lúpus, apresentando citopenia febril com erupções cutâneas que mimetizam o lúpus. Importante destacar que a SAM pode coincidir ou se seguir ao diagnóstico de lúpus e pode haver recaída em até 10% dos pacientes. Glicocorticoides de alta dose é a terapêutica de primeira linha, seja isoladamente ou em associação

com imunoglobulina IV; ciclofosfamida ou rituximabe também podem ser usados, com eficácia variada entre os estudos.^(18,19)

4. Hipertensão pulmonar e envolvimento do coração

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma complicação pouco frequente, porém grave dentre os pacientes com lúpus. Dados recentes sugerem dois fenótipos distintos, o vasculopático com baixa atividade de doença (“HAP pura”) e o chamado “vasculítico” com elevada atividade de doença, que pode ser mais responsiva ao tratamento imunossupressor.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Pacientes com lúpus também podem desenvolver hipertensão pulmonar através de outros mecanismos: hipertensão pulmonar por tromboembolismo crônico resultante de oclusão não resolutiva da vasculatura pulmonar ou, menos frequentemente, hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar intersticial que causa hipoxemia.

Embora a pericardite seja a manifestação cardíaca mais frequente, doença valvular e, menos frequentemente, miocardite podem ser detectadas. Tanto pelo lúpus quanto pela presença de anticorpos antifosfolipídeos, o risco para doença cardíaca valvular é aumentado nesta população de pacientes. A miocardite é rara, mas cada vez mais reconhecida, principalmente após o advento da ressonância magnética cardíaca e uso de testes de troponina altamente sensíveis.

Cardiomiopatia induzida por antimalárico é uma complicação rara, provavelmente subdiagnosticada, que pode ser atribuída ao tratamento antimalárico prolongado. Apresenta-se como uma cardiomiopatia hipertrófica e restritiva com ou sem condução de anormalidades.⁽²⁰⁾

5. Saúde da mulher, fertilidade e gravidez em pacientes com lúpus

O risco de displasia cervical de alto grau e câncer cervical é 1,5 vez maior em mulheres com lúpus quando comparado ao da população em geral.^(18,19) Nesse caso, vacinação contra papiloma vírus humano (HPV) deve ser recomendada em toda mulher com lúpus. A sexualidade e a decisão por ter filhos pode ser impactada em pacientes com lúpus. A maioria das mulheres pode ter gravidez e medidas bem-sucedidas podem ser tomadas para reduzir os riscos de complicações obstétricas e desfechos fetais adversos. Fatores de risco para desfechos adversos da gravidez incluem gravidez na fase ativa da doença; nefrite lúpica (independentemente da atividade de doença); hipertensão arterial sistêmica ou proteinúria superior a 1g/dia; presença de atividade sorológica ou positividade para anticorpos antifosfolipídeos; morbidade vascular e gestação anterior; e uso crônico de corticoide. Por outro lado, existem benefícios do uso de hidroxicloquina e agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. Aumento de C5b-9 — no início da gravidez — é fortemente preditivo

de complicações obstétricas, sustentando o racional para o papel da ativação da via alternativa do complemento na etiopatogenia da doença.

Baixas doses de uso de aspirina e alta prevalência de fatores de risco pré-eclâmpsia em gestantes em uma coorte multinacional de gestantes com lúpus foram recentemente descritas, apontando para uma grande lacuna entre as práticas e as recomendações atuais para o cuidado de mulheres grávidas com lúpus. Bloqueio atrioventricular congênito (BAVc) pode se desenvolver em cerca de 1% de fetos de mulheres anti-Ro/SSA-positivas, incluindo lúpus. Em um registro nacional, indivíduos com BAVc apresentavam um risco significativamente aumentado para: (a) comorbidade cardiovascular manifestada como cardiomiopatia e/ou insuficiência cardíaca e infarto cerebral; (b) um distúrbio do tecido conjuntivo sistêmico e (c) desenvolvimento de alguma condição de autoimunidade ao longo da vida.^(18,19)

Comorbidades

1. Infecções

O risco de infecção em pacientes com lúpus está associado tanto aos fatores relacionados à doença quanto ao seu tratamento. Os pacientes devem receber vacinação de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Imunização contra gripe sazonal e pneumocócica (tanto Pnv13 quanto Pnv23) é administrada

preferencialmente durante a doença estável. Vacinação contra herpes-zóster deve ser realizada em fase de doença inativa e antes de iniciar imunossupressão. Vacinação contra COVID-19 é encorajada.

Pacientes com lúpus podem ter um estado variável de imunossupressão, portanto a infecção deve ser tratada quando em dúvida. Uma proteína C-reativa elevada torna uma infecção bacteriana mais provável do que atividade de doença.

Se a imunossupressão já tiver sido instituída, recomenda-se suspender a medicação por 2 semanas antes da vacina ser administrada e aguardar por mais 2 semanas para o seu retorno. Essa estratégia visa garantir a eficácia da imunização, que pode ser coibida pela medicação imunossupressora.

2. Doença cardiovascular

Lúpus é fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV), atribuído tanto a fatores de risco tradicionais e relacionados à doença, como persistente atividade da doença, NL, presença de anticorpos antifosfolípídeos e uso de glicocorticoides.⁽²⁰⁻²²⁾ O uso de estatinas deve ser considerado com base nos níveis lipídicos e na presença de outros fatores de risco tradicionais. Recomenda-se o cálculo do risco de DCV de 10 anos utilizando, por exemplo, a Avaliação Sistemática de Risco Coronariano (SCORE), embora o risco real seja subestimado em pacientes com lúpus.

Manter a pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg pode reduzir eventos vasculares, portanto isso deve ser considerado um alvo geral de seguimento.⁽²¹⁾ No entanto, pacientes que apresentem dois ou mais fatores de risco para evento cardiovascular devem ter suas metas consideradas abaixo de 130/80 mmHg. Além disso, pacientes com doença renal se beneficiam de menores níveis de pressão arterial, ou seja, abaixo de 120/80 mmHg, e o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona mostra-se especialmente benéfico para este grupo de pacientes.

Em um estudo populacional de sistemas de dados administrativos de Taiwan, lúpus foi identificado como um preditor independente da mortalidade hospitalar após angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP). Esse achado foi independentemente associado à mortalidade geral, revascularização repetida e grandes eventos cardiovasculares adversos. O estudo demonstra os riscos inerentes ao lúpus e destaca a necessidade de serem otimizadas as estratégias de prevenção para esses pacientes de alto risco.

3. Malignidades

Taxas de malignidades diferem em pacientes com lúpus em comparação com a população geral. Há um risco aumentado de desenvolvimento de câncer hematológico, pulmonar, tireoidiano, hepático, cervical e vulvovaginal, porém um risco

reduzido de câncer de mama e de próstata. O risco para linfoma é aumentado aproximadamente três vezes e tem sido ligado ao aumento da atividade de citocinas inflamatórias múltiplas, bem como possíveis causas virais.^(18,19)

4. Sobrevida e mortalidade

As taxas de mortalidade padronizadas por todas as causas diminuíram significativamente ao longo do tempo, provavelmente refletindo os avanços no manejo do lúpus e suas morbidades associadas.⁽²¹⁾ No entanto, as taxas de mortalidade são particularmente elevadas em pacientes com menos de 40 anos. Os desfechos não são satisfatórios quando avaliado o quadro global para lúpus. Em países de alta renda, a sobrevivência em cinco anos excede 95% tanto em adultos quanto em crianças. Em países de baixa renda, a sobrevivência em cinco anos e dez anos foi menor entre crianças do que adulto.

PERSPECTIVAS FUTURAS PARA O CUIDADO DO PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Lúpus continua a ser uma doença desafiadora e incapacitante, mas há agora uma melhor compreensão de suas causas, reconhecimento precoce de seus sinais e sintomas, e oportunidades de tratamento com fármacos mais eficazes e menos tóxicos. Estes incluem, porém não se limitam a anticorpos direcionados a células B ou células

T ou sua interação, células dendríticas, IFN e outras citocinas e, finalmente, baixa dose de IL-2 para impulsionar a regulação da função de célula T. Tratamento global da doença e do paciente ainda é limitado.

Indicadores que incluam a perspectiva do paciente quanto ao progresso do cuidado da sua doença também podem favorecer o desenvolvimento de medicamentos para diferentes subtipos da doença.^(18,23)

REFERÊNCIAS

1. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1603-11.
2. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14:1-14.
3. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med J* 2007; 100:896-8.
4. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a southern European population: data from the community-based lupus Registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1992-2000.
5. Nikolopoulos DS, Kostopoulou M, Pieta A, et al. Transition to severe phenotype in systemic lupus erythematosus initially presenting with non-severe disease: implications for the management of early disease. *Lupus Sci Med* 2020; 7.
6. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12:605-20.
7. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1518.
8. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9:687-94.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
10. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677-86.
11. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:2117-22.
12. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2019; 28:114-22.
13. Adamichou C, Nikolopoulos D, Genitsaridi I, et al. In an early SLE cohort the ACR1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:232-41.
14. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:104-10.
15. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:183.

16. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29:288-91.
 17. Jesus D, Matos A, Henriques C, et al. Derivation and validation of the SLE disease activity score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:365-71.
 18. Fanouriakis A, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 80:14-25.
 19. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:736-45.
 20. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: recent data on epidemiology, risk factors and prevention. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18:549-65.
 21. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Impact of the newherpes esthiomenos. American College of Cardiology/ American heart association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:612-7.
 22. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-248.
 23. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:2009-16.
-