

## Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>(\*)</sup>

### *Brazilian consensus for the treatment of systemic erythematosus lupus*

Emilia Inoue Sato<sup>(1)</sup>, Eloísa Dutra Bonfá<sup>(2)</sup>, Lílian Tereza Lavras Costallat<sup>(3)</sup>, Nilzio Antonio da Silva<sup>(4)</sup>,  
João Carlos Tavares Brenol<sup>(5)</sup>, Mittermayer Barreto Santiago<sup>(6)</sup>, José Carlos Mansur Szajubok<sup>(7)</sup>,  
Acir Rachid Filho<sup>(8)</sup>, Rui Toledo Barros<sup>(9)</sup> e Mônica Vasconcelos<sup>(10)</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** Elaborar recomendação baseada na melhor evidência científica para o tratamento das diversas manifestações do lúpus eritematoso sistêmico. **Métodos:** Oito reumatologistas que trabalham em serviços que atendem um grande número de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), alguns com pesquisa e publicações científicas nesta área, foram convidados para participar do grupo de trabalho. Também foram convidados um nefrologista e uma dermatologista que atuam em grandes centros universitários, com grande experiência no atendimento de pacientes com LES. Todos se reuniram para discutir o tratamento das diferentes manifestações do LES. O grupo foi subdividido em quatro grupos, cada qual ficando responsável por buscar a melhor evidência para o tratamento de um ou mais comprometimentos do LES. A última edição de um clássico livro-texto sobre lúpus, *Dubois's lupus erythematosus*, editado por Wallace e Hahn, em 2001, foi utilizado como base da discussão e trabalhos publicados nos últimos cinco anos foram pesquisados no banco de dados do MEDLINE, em busca da melhor evidência para o tratamento de pacientes com LES. **Resultados:** Por ser uma doença não muito freqüente, com manifestações clínicas e laboratoriais bastante heterogêneas, infelizmente, a maioria dos trabalhos que avalia a eficácia dos diferentes esquemas terapêuticos não contempla grande casuística e nem são randômicos e controlados. Salientamos também que as manifestações, assim como a gravi-

#### ABSTRACT

**Objective:** to elaborate recommendations based on the best scientific evidence for the treatment of the diverse manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** Eight rheumatologists who work with great numbers of SLE patients, including some individuals who do research and have published scientific papers in the field were invited to participate in the group work. Also were invited a nephrologist and a dermatologist who work in large university centers and have wide experience in attending patients with SLE. All of them met to discuss the treatment of the different manifestations of SEL. The group was subdivided into four groups, each one being responsible to search for the best evidence for the treatment of one or more clinical manifestations of SLE. The latest edition of the classical textbook of lupus, *Dubois's Lupus Erythematosus*, published by Wallace and Kahn in 2001, was used as the basis of the discussion, and scientific papers published within the last five years were searched out in the MEDLINE data bank to seek better evidence for the treatment of patients with SEL. **Results:** As it is not a very common disease and has very heterogeneous clinical and laboratory manifestations, unfortunately, the majority of papers that evaluate the efficiency of the different therapeutic methods do not include a great number of patients and are neither of a randomized nor a controlled nature. We also emphasize that clinical manifestations,

\* Trabalho realizado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, sob a coordenação de Emilia Inoue Sato. Elaboração final em 24 de agosto de 2002.

1. Professora titular da disciplina de reumatologia da EPM/UNIFESP.
2. Professora titular da disciplina de reumatologia do HC/FMUSP.
3. Professora titular da disciplina de reumatologia do departamento de clínica médica da UNICAMP.
4. Professor adjunto doutor em reumatologia e chefe do serviço de reumatologia da Faculdade de Medicina da UFG.
5. Professor adjunto da FM/UFRS e chefe do serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
6. Professor adjunto doutor da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
7. Professor auxiliar de ensino de reumatologia – FM/ABC e encarregado da enfermaria de reumatologia do Hospital do Servidor Publico de São Paulo.
8. Professor adjunto de reumatologia do HC/UFP e presidente da Sociedade Paranaense de Reumatologia.
9. Professor assistente da disciplina de nefrologia da Faculdade de Medicina de São Paulo.
10. Mestre, assistente do departamento de dermatologia da EPM/UNIFESP.

dade da doença pode variar em diferentes grupos populacionais, razão pela qual devemos avaliar com cuidado os estudos realizados em grupos populacionais distintos.

**Palavras-chave:** diretrizes, lúpus eritematoso sistêmico, LES, diagnóstico, terapêutica.

*as well as the severity of the disease can vary in different populational groups, this being a reason why we should carefully evaluate the studies carried out in distinct populational groups.*

**Key words:** *guidelines, systemic erythematosus, SEL, diagnostic, therapeutic.*

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza auto-imune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e aos fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos.

## EPIDEMIOLOGIA

LES é uma doença rara, incidindo mais freqüentemente em mulheres jovens, ou seja, na fase reprodutiva, numa proporção de nove a dez mulheres para um homem, e com prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, em estudos norte-americanos. A doença pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo.

## DIAGNÓSTICO

Na prática, costuma-se estabelecer o diagnóstico de LES utilizando os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), que se baseia na presença de pelo menos quatro critérios dos onze citados a seguir (Tan *et al.*, 1982 e Hochberg, 1997):

- 1) Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
- 2) Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
- 3) Fotossensibilidade: exantema cutâneo, como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou conforme observado pelo médico.
- 4) Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
- 5) Artrite: artrite não erosiva envolvendo duas ou mais arti-

culações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.

6) Serosite: pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).

7) Comprometimento renal: proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.

8) Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).

9) Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões), linfopenia (menor que 1.500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa).

10) Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm, ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso-positivo para sífilis, por no mínimo seis meses.

11) Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo 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.

Estes critérios foram desenvolvidos com o objetivo de uniformizar a definição de LES para estudos científicos, e, embora raro, é possível termos pacientes com LES sem apresentarem quatro dos onze critérios de classificação.

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 I Consenso Brasileiro sobre laudos de FAN. A positividade desse teste, embora não específico para o diagnóstico de LES, serve como tria-

gem em virtude de sua alta sensibilidade (maior que 95%) e alto valor preditivo negativo<sup>(1)</sup>. Nos raros casos de LES com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-SSa/Ro. A pesquisa de anticorpos como anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-RNP e células LE pode contribuir para melhor caracterização laboratorial do quadro. Por outro lado, a negatividade do FAN dispensaria a pesquisa desses auto-anticorpos.

### MEDIDAS GERAIS

Como parte importante da abordagem terapêutica, algumas medidas gerais são recomendadas, dentre elas:

- 1) Educação: informar ao paciente e aos familiares o que é a doença, sua evolução, seus riscos e recursos disponíveis para o diagnóstico e o tratamento. Recomenda-se a necessidade de cumprimento das medidas estabelecidas pelo médico.
- 2) Apoio psicológico: transmitir ao paciente otimismo e motivação para o tratamento, além de estimular os projetos de vida.
- 3) Atividade física: repouso nos períodos de atividade sistêmica da doença e medidas visando a melhora do condicionamento físico (estimular atividade física regular).
- 4) Dieta: Não há evidência científica de que os alimentos possam influenciar desencadeamento ou evolução da doença. Recomenda-se a adoção de uma dieta balanceada, evitando-se excessos de sal, carboidratos e lipídios.
- 5) Proteção contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta.
- 6) Evitar tabagismo.

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos e da gravidade desses acometimentos. Em pacientes com comprometimento de múltiplos sistemas, o tratamento deverá ser orientado para o mais grave. Quando houver manifestação que não responda a uma droga, pode ser necessário fazer uso concomitante de diversos medicamentos. Por exemplo, o paciente com nefrite e lesões cutâneas pode necessitar de corticóide e imunossupressor para o tratamento da nefrite, associado ao uso de talidomida para o tratamento da lesão cutânea refratária.

Independente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos (difosfato de cloroquina: 4 mg/kg/dia ou sulfato de hidroxicloroquina: 6 mg/kg/dia) é indicado com a finalidade de reduzir a atividade da doença e tentar poupar corticóide em todos os pacientes com LES<sup>(2,3,4)</sup>. Melhora do perfil lipídico e redução do risco de trombose são benefícios adicionais atribuídos ao uso de antimaláricos<sup>(5,6,7)</sup>.

Além dos antimaláricos, os glicocorticóides (GC) são as drogas mais utilizadas no tratamento do LES. A dose de GC varia de acordo com a gravidade de cada caso. Didaticamente as doses de GC (tendo a prednisona como padrão) podem ser divididas em<sup>(8)</sup>:

Dose baixa: 0,125 mg/kg/dia

Dose moderada: 0,125 a 0,5 mg/kg/dia

Dose alta: 0,6 a 1 mg/kg/dia

Dose muito alta: 1 a 2 mg/kg/dia

Pulsoterapia com GC: injeção intravenosa de 1g de metilprednisolona (15–20 mg/kg/dia) por três dias consecutivos.

Em virtude dos múltiplos efeitos colaterais, os GC devem ser utilizados na dose efetiva para o controle da atividade da doença, e, assim que possível, fazer redução gradual de sua dose. Embora haja grande variabilidade individual na sensibilidade aos GC, está demonstrado que o uso de GC de longa ação, como a dexametasona é o mais deletério, devendo ser evitado o seu uso diário<sup>(9)</sup>. Nos pacientes que não conseguem atingir uma dose de manutenção de GC aceitável (< 15 mg/dia de prednisona) está indicada a associação de outra droga para poupar os GC. Entre as drogas com comprovada ação poupadora de GC temos: antimaláricos<sup>(3)</sup>, azatioprina<sup>(10)</sup> e metotrexate<sup>(11)</sup>.

É importante o diagnóstico diferencial entre atividade da doença e infecção, lembrando da possibilidade de coexistência de ambas, assim como da presença de co-morbidades.

### COMPROMETIMENTO CUTÂNEO

O tratamento dependerá da extensão do acometimento dermatológico e da gravidade das manifestações extra-cutâneas. É importante lembrar que nem toda lesão cutânea é específica para lúpus, podendo decorrer de complicações do tratamento ou de outras dermatoses concomitantes, requerendo condutas diagnósticas e terapêuticas diversas.

### FOTOPROTEÇÃO

Considerando que a radiação ultravioleta B é a principal causadora de fotossensibilidade e desencadeante das lesões cutâneas do LES, protetores solares com FPS 15 ou mais devem ser utilizados em quantidade generosa pela manhã e

reaplicados mais 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<sup>(12, 13)</sup>.

Nas lesões cutâneas localizadas está indicada a terapia tópica com corticóide não fluorado na face e áreas de flexão. Em lesões mais hipertróficas, indica-se corticóide fluorado, podendo ser aplicado sob a forma oclusiva ou de infiltração<sup>(14)</sup>.

Nas lesões cutâneas disseminadas indica-se terapia sistêmica, sendo consenso o uso de antimaláricos como primeira opção<sup>(3, 4, 15)</sup>.

Na falta de resposta em três meses, ou antes, quando a lesão for muito extensa ou quando houver progressiva piora, pode-se associar prednisona em dose baixa a moderada por curto período de tempo.

Nos casos em que persistirem lesões cutâneas ativas, refratárias ao esquema terapêutico anterior, a escolha do tratamento deve ser baseada nas características do paciente (existência ou não de contra-indicações ao uso de determinada medicação e/ou ao tipo de lesão cutânea).

A talidomida (100–200 mg/dia com redução progressiva) mostrou-se eficaz em cerca de 75% dos casos, mas deve ser indicada somente para pacientes sem qualquer risco de gravidez (homens, mulheres pós-menopausa ou com anti-concepção definitiva)<sup>(16)</sup>. Nos demais pacientes, pode-se associar metotrexate na dose de 10–20 mg/semana<sup>(11)</sup>; azatioprina, 1 a 2 mg/kg/dia<sup>(17)</sup>; clofazimine, 100 mg/dia<sup>(18)</sup>; ou dapsona, 100 mg/dia, indicado principalmente para casos de lúpus sistêmico bolhoso<sup>(19)</sup>.

#### **COMPROMETIMENTO ARTICULAR**

A artrite no LES habitualmente é intermitente e não erosiva, entretanto cerca de 10% dos casos podem evoluir com poliartrite ou oligoartrite crônica. As artrites agudas, quando não acompanhadas de comprometimento sistêmico, podem ser tratadas com antiinflamatórios não hormonais, desde que não sejam contra-indicados<sup>(20)</sup>. Caso não haja melhora, pode-se substituir ou associar prednisona em dose baixa.

Nas artrites com evolução crônica ou com recidivas frequentes está indicado o uso de antimalárico (difosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina)<sup>(11, 21)</sup>. Nos casos não responsivos ou em que os antimaláricos sejam contra-indicados, pode-se associar o metotrexate (10–20 mg/semana)<sup>(22)</sup>.

Nos pacientes com comprometimento de uma ou duas articulações pode ser indicada infiltração com glicocorticóides, preferencialmente a triancinolona hexocetonida<sup>(23)</sup>.

#### **COMPROMETIMENTO HEMATOLÓGICO**

Não há estudos controlados avaliando o tratamento das anemias hemolíticas auto-imunes decorrentes do LES. O tratamento de escolha é feito com prednisona em dose alta a muito alta, por 4–6 semanas com posterior redução, na dependência da resposta. Setenta e cinco por cento dos casos respondem satisfatoriamente a esta terapêutica<sup>(24)</sup>. A pulso-terapia com metilprednisolona deve ser indicada para casos graves, aos quais se requer uma resposta mais rápida e a manutenção é feita com prednisona, VO, em dose baixa<sup>(25)</sup>.

Nos casos refratários à corticoterapia ou quando houver necessidade de altas doses de manutenção, pode-se associar azatioprina (1–3 mg/kg/dia) à prednisona em baixas doses<sup>(26)</sup> ou danazol à prednisona<sup>(27)</sup>. Imunoglobulina intravenosa mostrou ser eficaz em pacientes com anemia hemolítica auto-imune, podendo ser indicada em casos muito específicos como os que têm contra-indicação ou toxicidade com outras terapias<sup>(28)</sup>.

As plaquetopenias leves (> 50.000) geralmente não requerem tratamento específico<sup>(24)</sup>. Prednisona em dose alta é o tratamento de escolha para plaquetopenia sintomática no LES. Pulsoterapia com metilprednisolona pode ser utilizada para plaquetopenia grave, quando se requer resposta mais rápida, embora sua superioridade em relação ao uso de GC oral não tenha sido confirmada<sup>(24)</sup>. Na falta de resposta aos GC, danazol, um esteróide androgênico com poucos efeitos virilizantes, pode ser utilizado na dose de 400 a 800 mg/dia, associado a doses mais baixas de GC<sup>(29)</sup>. Outras drogas que tem mostrado alguma eficácia em pequenos números de casos com trombocitopenia refratária são: ciclofosfamida<sup>(30)</sup>, antimaláricos associados à prednisona<sup>(31)</sup> e azatioprina 1,0–3,0 mg/kg/dia<sup>(32)</sup>. Imunoglobulina intravenosa – 400 mg/kg/dia por cinco dias consecutivos – está indicada nas plaquetopenias graves, com risco de vida<sup>(33)</sup>. Seu custo extremamente alto deve ser lembrado.

A efetividade da esplenectomia em trombocitopenia refratária a GC de pacientes com LES é controversa, não devendo ser indicada antes de se tentar outras terapias medicamentosas<sup>(24)</sup>.

#### **COMPROMETIMENTO CARDIOPULMONAR**

O envolvimento das tunicas cardíacas geralmente apresenta boa resposta à corticoterapia, em doses moderadas, com exceção das miocardiopatias, que em alguns casos podem ter resposta inadequada. Nos raros casos de tamponamento cardíaco é indicada a pericardiocentese. Há evidências claras de risco de aterosclerose em pacientes com LES em virtude

do aumento da sobrevida, do uso crônico de corticosteróides, além do papel da inflamação na gênese da placa aterosclerótica. O paciente deve ser orientado a controlar fatores de risco associados à doença coronária, como dieta, tabagismo, obesidade, sedentarismo e níveis lipídicos sanguíneos. Os antimaláricos têm efeito benéfico no controle da dislipidemia de pacientes com LES<sup>(5, 7)</sup>.

A pleurite geralmente é responsiva a corticosteróides em doses moderadas. O comprometimento parenquimatoso, embora mais raro, é muito grave, principalmente a pneumonite aguda e a hemorragia pulmonar. Nestes casos está indicada a imunossupressão vigorosa com corticosteróides e imunossupressores. O tratamento da hipertensão pulmonar também requer o uso de agentes vaso dilatadores (como a nifedipina), anticoagulantes e prostaciclina, com modestos resultados<sup>(34, 35)</sup>.

#### MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS (MNP)

O diagnóstico das MNP envolve a exclusão rigorosa de eventos secundários a outras situações clínicas que podem ocorrer no LES, como distúrbios metabólicos, infecções ou uso de medicamentos. O espectro das MNP é muito variável, podendo acometer os sistemas nervosos central e periférico. Em 1999, o sub-comitê do *American College of Rheumatology* classificou 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES (Tabela 1)<sup>(36)</sup>.

O tratamento das MNP deverá ser dirigido ao tipo de manifestação apresentada. Embora não haja estudos terapêuticos controlados, as MNP podem ser tratadas com GC e/ou imunossupressores (preferencialmente a ciclofosfamida) em doses que variam de acordo com a gravidade<sup>(37, 38)</sup>.

Nos casos de doenças cerebrovasculares, em decorrência de fenômenos tromboembólicos (muitas vezes relacionados aos anticorpos antifosfolípidos) o uso de anticoagulantes está indicado. A tomografia computadorizada cerebral (TCC) e principalmente a ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolínio auxiliam na detecção do envolvimento do sistema nervoso central e da medula espinhal. Estudos comparando TCC e RNM em pacientes com MNP têm comprovado a superioridade da RNM<sup>(39, 40)</sup>. Para o tratamento das convulsões podem ser prescritos anticonvulsivantes, assim como no da psicose os antipsicóticos podem ser bons coadjuvantes.

A psicose é, de modo geral, fruto do dano imunológico da doença, embora possa, mais raramente, ser secundária à corticoterapia. O paciente com LES também pode apresentar distúrbios do humor, de ansiedade e distúrbios cognitivos (déficit de memória e de atenção, dificuldade no

aprendizado e no raciocínio, entre outros) que devem ser adequadamente avaliados e tratados pelo especialista.

TABELA 1  
SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICAS RELACIONADAS AO LES\*

Sistema nervoso central
Estado confusional agudo
Distúrbios cognitivos
Psicose
Desordens de humor
Desordens de ansiedade
Cefaléia
Doença cerebrovascular
Mielopatia
Desordens do movimento
Síndromes desmielinizantes
Convulsões
Meningite asséptica
Sistema nervoso periférico
Neuropatia craniana
Polineuropatia
Plexopatia
Mononeuropatia simples/múltipla
Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (Guillain-Barré)
Desordens autonômicas
Miastenia grave

\*ACR Ad Hoc committee on neuropsychiatric lupus erythematosus nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. *Arthritis Rheum* 42: 599-608, 1999.

Mononeuropatia e polineuropatia periférica geralmente respondem ao esquema de corticosteróides e ou imunossupressores. Neuropatia craniana que ocorre, em geral, em doença ativa, é transitória e responde ao tratamento convencional com GC em altas doses. A mielopatia, que pode ser transversa e cujo diagnóstico é melhor realizado pela RNM, deve ser tratada com pulsoterapia de corticosteróides associada à ciclofosfamida endovenosa 1g/m<sup>2</sup> da superfície corpórea<sup>(41)</sup>.

A cefaléia é um sintoma muito freqüente no LES e pode ser de outras causas, independentemente do LES, e, portanto, a terapêutica específica nestes casos deve ser bem avaliada.

Nos casos com comprometimento neurológico grave, não respondivos a corticoterapia, uso de ciclofosfamida e/ou da

anticoagulação nos casos de trombose, pode-se indicar plasmaférese ou imunoglobulina endovenosa, mas, na literatura os resultados são controversos. Outros imunossuppressores como a azatioprina e o metotrexato não têm mostrado efeito similar ao da ciclofosfamida nestes casos.

#### **COMPROMETIMENTO RENAL**

Os principais objetivos do tratamento da nefropatia do LES são: controlar a atividade inflamatória e prevenir a evolução para a insuficiência renal crônica. Os parâmetros utilizados para avaliar o envolvimento renal e o monitoramento da terapêutica são:

Clínico: Edema, oligúria e hipertensão arterial (um número significativo de casos pode estar assintomático).

Laboratorial: Exame do sedimento urinário, proteinúria de 24 horas, creatinina e albumina séricas, depuração de creatinina, C3 e anti-DNAs.

Biópsia renal: É desejável sua realização em pacientes com envolvimento renal, caracterizado por: sedimento urinário anormal (hematúria e cilindrúria) e/ou proteinúria maior que 1 g/24h e/ou alteração da função renal, excluindo-se sua indicação na nefropatia crônica terminal. Este procedimento deverá ser realizado em centros de referência, com profissionais experientes e habilitados<sup>(42, 43)</sup>.

#### **MEDIDAS GERAIS NA NEFROPATIA**

1) Controle rigoroso da hipertensão arterial, estando também indicados os agentes inibidores da angiotensina, tendo em vista seus efeitos antiproteinúricos e renoprotetores, exceto quando ocorrer disfunção renal aguda<sup>(44)</sup>.

2) Outras: controle da obesidade e da dislipidemia, interrupção do tabagismo, restrição ao uso de antiinflamatórios não esteróides e outras drogas potencialmente nefrotóxicas<sup>(45)</sup>.

#### **MEDIDAS MEDICAMENTOSAS**

1) Para os pacientes com nefrite lúpica das classes III e IV da OMS (glomerulonefrite proliferativa), o glicocorticóide é a droga de escolha para a doença ativa, na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia de prednisona, por um período de 6 a 8 semanas, seguindo-se sua redução progressiva até 0,25 mg/kg/dia<sup>(46)</sup>. A pulsoterapia com metilprednisolona está indicada para os casos mais graves, com disfunção renal aguda. A dose recomendada é de 500 a 1.000 mg/dia, por três dias consecutivos, por via endovenosa<sup>(47)</sup>.

2) Nas nefrites proliferativas está indicada a associação de GC com agentes imunossuppressores citostáticos<sup>(60)</sup>, particularmente a ciclofosfamida, por via oral ou endovenosa, sob a forma de pulsos, inicialmente, mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais<sup>(48)</sup>. Alternativamente, drogas eficazes e menos tóxicas poderão ser indicadas nos casos sem disfunção renal importante, tais como: micofenolato de mofetil<sup>(49)</sup>, esquema sequencial de dose baixa de ciclofosfamida e azatioprina<sup>(50)</sup> e imunoglobulina endovenosa<sup>(51)</sup>. A despeito de algumas controvérsias, até o momento, a ciclofosfamida é considerada a terapia mais efetiva para o tratamento inicial de nefrite lúpica grave, entretanto, como esta não é capaz de controlar todos os casos, em razão de sua toxicidade, novos esquemas terapêuticos devem ser avaliados<sup>(52)</sup>.

3) Nos pacientes com nefrite membranosa (classe V – OMS) o tratamento é controverso. Podem ser utilizados glicocorticóides e/ou agentes imunossuppressores na dependência do quadro de síndrome nefrótica. Entre os imunossuppressores podem ser indicadas a ciclofosfamida endovenosa e a ciclosporina<sup>(53)</sup>.

4) Na situação de evolução para a perda cronicamente evolutiva da função renal, com depuração de creatinina menor que 30 ml/min, não estará indicada a terapia imunossupressora com glicocorticóides ou citostáticos, exceto para o tratamento de manifestações extra-renais.

5) A terapêutica substitutiva renal poderá incluir a utilização de métodos dialíticos e o transplante renal. A indicação deste último procedimento deverá obedecer à um prazo não inferior a um ano de remissão da atividade do LES.

#### **GRAVIDEZ, ANTICONCEPÇÃO E REPOSIÇÃO HORMONAL**

##### **FERTILIDADE E CONCEPÇÃO**

A fertilidade no lúpus é normal e a gravidez, embora não contra-indicada, deve ser planejada. Deve-se considerar atividade e gravidade da doença e toxicidade das drogas. A gravidez é contra-indicada em casos de nefropatia lúpica em atividade.

##### **MONITORAMENTO**

A gravidez de pacientes com LES deve ser considerada de alto risco, necessitando acompanhamento multidisciplinar até o puerpério por causa da possibilidade de reagudização. Na gravidez podem ocorrer eritemas palmar e facial, artralgias e elevação da VHS, dificultando a caracterização da

atividade do LES. A presença do anti-DNAs e/ou elevação dos seus títulos e consumo do complemento podem auxiliar na diferenciação entre atividade de doença e pré-eclampsia.

É importante a pesquisa dos anticorpos antifosfolípidos, anti-Ro/SS-A) e anti-La/SS-B em virtude da possibilidade de ocorrência da síndrome antifosfolípide (SAF) e do lúpus neonatal, respectivamente.

### COMPLICAÇÕES

Existe uma maior incidência de retardo de crescimento intra-uterino, prematuridade, hipertensão induzida pela gravidez e diabetes.

Deve-se estar atento à possibilidade de insuficiência supra-renal na mãe e no feto no pós-parto imediato.

### ALEITAMENTO

Doses de glicocorticóides superiores a 20 mg/dia de prednisona podem determinar riscos à criança. É recomendado um intervalo de quatro horas entre a tomada da medicação e a amamentação. Quando inevitável o uso de imunossuppressores, a opção é a azatioprina em baixas doses. O controle da atividade da doença deve ser feito com glicocorti-

cóides (prednisona). Outras drogas que podem ser utilizadas nos casos refratários são: azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclosporina e imunoglobulina EV<sup>(54)</sup>.

Na SAF com história de perda fetal está indicada o uso de heparina e aspirina. Recomenda-se o uso de aspirina em baixas doses na presença do anticorpo antifosfolípide, em títulos moderados ou elevados<sup>(55)</sup>.

### ANTICONCEPÇÃO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH)

A anticoncepção pode ser feita com progesterona e métodos de barreira ou com associação de ambos.

A utilização de estrógenos em baixas doses na anticoncepção e na TRH permanecem controversos<sup>(56)</sup>. Na SAF, seu uso é contra-indicado<sup>(57)</sup>.

### VACINAÇÃO

As vacinas contra pneumococos e *influenza* são seguras e têm uma eficácia quase semelhante à da população normal. Entretanto, não devem ser administradas nos períodos de atividade da doença<sup>(58,59)</sup>. As vacinas com vírus vivos não devem ser prescritas a pacientes com LES. Não estão determinadas a segurança e a eficácia da vacina contra hepatite B nesses pacientes.

### REFERÊNCIAS

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: Special article: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-1277, 1982.
2. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus. *Letter. Arthritis Rheum* 40: 1725, 1997.
3. Meinão IM, Sato EI, Andrade LEC, et al: Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 5: 237-241, 1996.
4. Canadian hydroxychloroquine study group: A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 324: 150-154, 1991.
5. Borba EF, Bonfá E: Long term beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheum* 28: 780-785, 2001.
6. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, et al: The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hipercolesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus* 2: 13-15, 1993.
7. Petri M, Lakatta C, Magder L, et al: Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 96: 254-259, 1994.
8. Kirou KA, Boumpas DT: Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. In: *Dubois Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH (eds.). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp. 1173-1194.
9. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al: Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 119: 1198-1208, 1993.
10. Maccune WJ, Riskalla M: Immunosuppressive drug therapy. In: *Dubois Lupus erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH (eds.), 6.ª ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1195-1217, 2001.
11. Carneiro JRM, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 26: 1275-1279, 1999.
12. Wachner M, Meser G, Kind P: Phototesting and photoprotection in LE. *Lupus* 6: 167-174, 1997.
13. Vila LM, Mayor AM, Valentin AH, et al: Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *P R Health Sci J* 8: 89-94, 1999.
14. Maggio KL, Singer MT, James WD: Clinical pearl – discoid lupus erythematosus – treatment with occlusive compression. *J Am Acad Dermatol* 35: 627-628, 1996.
15. Wallace DJ: Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 20: 243-263, 1994.
16. Atra E, Sato EI: Treatment of cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheum* 11: 487-493, 1993.
17. Callen JP, Spencer LV, Burrus JB, Holtman J: Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leucocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 127: 515-522, 1991.

18. Mackey JP, Barnes J: Clofazimine in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 91: 93-96, 1974.
19. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, et al: Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med* 97: 165-170, 1982.
20. Yousefi K, Weisman MH: Salicylate and nonsteroidal therapy. In: *Dubois Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH (eds.), 6.<sup>a</sup> ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 1141-1147.
21. Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, et al: Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 21: 1457-1462, 1994.
22. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, Urowitz MB: Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheum* 25: 243-246, 1998.
23. Lazarevic MB, Skosey JL, Djordjevic-Denic G, et al: Reduction of cortisol level after single intra-articular and intramuscular steroid injection. *Am J Med* 99: 370-373, 1995.
24. Quismorio Jr FP: Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Dubois lupus erythematosus*. Ed. Wallace DJ, Hahn BH: Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 793-819, 2001.
25. Jacob HS: Pulse steroids in hematology disease. *Hosp Pract* 5: 87-94, 1985.
26. Priefsky B: Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anemias. *Clin Haematol* 4: 167-180, 1975.
27. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune hemolytic anemia. *Br J Haematol* 83: 343-345, 1993.
28. Majer RV, Hyde RD: High dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Clin Lab Haematol* 10: 391-395, 1988.
29. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S: Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans syndrome. *J Rheum* 22: 1867-1871, 1995.
30. Roach BA, Hutchinson GJ: Treatment of refractory systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with low-dose cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 36: 682-684, 1992.
31. Arnal C, Pretti JC, Leone J, et al: Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 29: 75-83, 2002.
32. Goegel KM, Gassel WD, Goebel FD: Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol* 10: 28-34, 1973.
33. Ruiz-Valverde MP, Segarra A, Tovar JL, et al: Treatment of systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intravenous gamma globulin. *Nephron*, 97: 55-59, 1994.
34. Carette S, Macher AM, Nussbaum A, et al: Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience of National Institutes of Health Semin. *Arthritis Rheum* 14: 52-59, 1985.
35. Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327: 76-81, 1992.
36. ACR Ad Hoc committee on neuropsychiatric lupus erythematosus nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. *Arthritis Rheum* 42: 599-608, 1999.
37. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE: Pulse Cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med* 81: 975-984, 1991.
38. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA: Clinical and immunological effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 318: 1423-1431, 1988.
39. West SG: Systemic lupus erythematosus and the nervous system. In: *Dubois Lupus erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH (eds.), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp. 693-738.
40. Sibbitt WL, Sibbitt RR, Griffey RH, Eckel C, Bankhurst AD: Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 48: 1014-1022, 1989.
41. Barile L, Lavallo C: Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: the effect of intravenous pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol* 19: 370-372, 1992.
42. Wallace JD, Hahn BH, Klippel JH: Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: *Dubois Lupus erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH (eds.), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp. 1077-1091.
43. Grande JP, Ballow JE: Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 6: 611-617, 1998.
44. Ruggenti P, Perna A, Benini R, et al: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
45. Praga M: Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 61: S18-S22, 2002.
46. Pollak VE: Treatment of lupus nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 6: 137-161, 1976.
47. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, et al: High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 70: 817-824, 1981.
48. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314: 614-619, 1986.
49. Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156-1162, 2000.
50. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Crux D, et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46: 2121-2131, 2002.
51. Rauova L, Lukac J, Levy Y, et al: High dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis – a salvage immunomodulation. *Lupus* 10: 209-213, 2001.
52. Ballow JE: Choosing treatment for proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* (editorial) 46: 1981-1982, 2002.
53. Austin HA, Vaughan EM, Boumpas DT, et al: Lupus membranous nephropathy: controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide and cyclosporine A (abstract). *J Am Soc Nephrol* 11: A439, 2000.
54. Bermas BL, Hill JA: Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 38: 1722-1732, 1995.
55. Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA, Hughes GRV: Antiagregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus* 10: 241-245, 2001.

56. Petri, M: Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus* 10: 222-226, 2001.
57. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). Research Group. *JAMA* 280: 605-613, 1998.
58. Klippel JH, Karsh J, Stahl NL, et al: A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 22: 1321-1325, 1979.
59. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, et al: Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheum* 27: 1681, 2000.
60. Bansal VK, Beto JA: Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 29: 193-199, 1997.