

Lúpus Eritematoso Sistêmico: Tratamento do Acometimento Cutâneo/Articular^(*)

Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, Szajubok JCM,
Rachid-Filho A, Barros RT, Vasconcelos M

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS

Oito reumatologistas que trabalham em serviços que atendem grande número de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, alguns dos quais têm pesquisa e publicações científicas nesta área, foram convidados a participar do grupo de trabalho. Também foram convidados um nefrologista e uma dermatologista que atuam em grandes centros universitários, com grande experiência no atendimento destes pacientes. Todos se reuniram para discutir o tratamento das diferentes manifestações da doença, subdivididos em quatro grupos de trabalho, cada qual ficando responsável por buscar a melhor evidência para o tratamento de um ou mais comprometimentos da doença. A última edição de Dubois's lupus erythematosus, editado por Wallace D e Hahn B, em 2001, foi utilizada como base da discussão. Trabalhos publicados nos últimos cinco anos foram pesquisados no banco de dados do Medline. Devido à frequência e à heterogeneidade de manifestações da doença, a maioria dos trabalhos terapêuticos não contempla grande

casuística, e nem são randômicos e controlados. Como as manifestações e a gravidade da doença variam em diferentes grupos populacionais, devemos avaliar com cuidado os estudos realizados em grupos populacionais distintos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Elaborar recomendação baseada na melhor evidência científica para o tratamento das manifestações cutâneo-articulares do lúpus eritematoso sistêmico.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico 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.

É uma doença rara, incidindo mais frequentemente 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⁽¹⁾(D). A doença pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo.

Na prática, costuma-se estabelecer o diagnóstico utilizando-se os critérios de classificação propostos, em 1982, pelo *American College of Rheumatology*⁽²⁾(B), e revisados em 1997⁽³⁾(D). O diagnóstico se baseia na presença de pelo menos quatro critérios dos onze citados a seguir:

* Trabalho realizado por representantes da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Elaboração final: 8 de junho de 2004.

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

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 observado pelo médico.
4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
5. Artrite: artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite: 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 ($>0,5\text{g}/\text{dia}$ 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/ml em duas ou mais ocasiões), ou linfopenia (menor que 1.500/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/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 anti-cardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso positivo para sífilis, por no mínimo seis meses.
11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, 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 os estudos científicos da doença, e, embora raro, é possível termos pacientes que não apresentam quatro dos 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 é a pesquisa de anticorpos ou fatores antinucleares por imunofluorescência indireta, utilizando como substrato as células HEp-2, conforme proposta do I Consenso Brasileiro Sobre Laudos

de FAN⁽⁴⁾(D). A positividade desse teste, embora não específico, serve como triagem devido a sua sensibilidade maior que 95%, sendo altamente improvável a presença da doença se o teste resultar negativo⁽²⁾(B). Nos raros casos da doença 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, entre elas⁽⁵⁾(D):

1. **Educação:** informar ao paciente e familiares o que é a doença, sua evolução, riscos e os recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento. Recomenda-se a necessidade de cumprimento das medidas estabelecidas pelo médico.
2. **Apoio psicológico:** transmitir 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 melhora do condicionamento físico (estimular atividade física regular).
4. **Dieta:** Não há evidência científica de que os alimentos possam influenciar o 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 destes acometimentos. O tratamento de pacientes com comprometimento de múltiplos sistemas deverá ser orientado para o comprometimento mais grave. Quando houver manifestação que não responda a uma droga, pode ser necessário fazer uso concomitante de diversos medicamentos. Por exemplo, 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.

Independentemente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos como 4 mg/kg/dia de difosfato

de cloroquina ou 6 mg/kg/dia de sulfato de hidroxicloroquina é indicado com a finalidade de reduzir atividade da doença e tentar poupar o uso de corticóides⁽⁶⁾(B). A manutenção da droga em pacientes controlados reduz a possibilidade de novo surto de atividade⁽⁷⁾(A). Melhora do perfil lipídico, como a redução do colesterol sérico⁽⁸⁾(B), a elevação do HDL-Colesterol⁽⁹⁾(B), e redução do risco de trombose⁽¹⁰⁾(D) são benefícios adicionais atribuídos ao uso de antimaláricos.

Além dos antimaláricos, os glicocorticóides são as drogas mais utilizadas no tratamento. A dose de glicocorticóides varia de acordo com a gravidade de cada caso. Didaticamente as doses de glicocorticóides, tendo a prednisona como padrão, podem ser divididas em⁽¹¹⁾(D):

- 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 glicocorticóides: injeção intravenosa de 1g de metilprednisolona (15-20 mg/kg/dia) por três dias consecutivos.

Devido aos múltiplos efeitos colaterais, os glicocorticóides devem ser utilizados na dose efetiva para o controle da atividade da doença, e, assim que possível, deve haver redução gradual de sua dose. Embora haja grande variabilidade individual na sensibilidade aos glicocorticóides, está demonstrado que o uso de glicocorticóides de longa ação, como a dexametasona, é o mais deletério, devendo ser evitado o seu uso diário⁽¹²⁾(D). Nos pacientes que não conseguem atingir uma dose de manutenção de glicocorticóides aceitável, menor que 15 mg/dia, está indicada a associação de outra droga para poupar glicocorticóides. Entre as drogas com comprovada ação poupadora de glicocorticóides, além dos antimaláricos⁽⁶⁾(B) já mencionados, temos a azatioprina⁽¹³⁾(D), e o metotrexate na manifestação cutânea e vasculítica⁽¹⁴⁾(C).

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

COMPROMETIMENTO CUTÂNEO

O tratamento vai depender da extensão do acometimento dermatológico e da gravidade das manifestações extracutâneas. Lembrar que nem toda lesão cutânea é LE específica, podendo decorrer de complicações do tratamento ou 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, protetores solares com FPS \geq 15 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⁽¹⁵⁾(D), bem como no melhor prognóstico relacionado às lesões renal e trombocitopênica⁽¹⁶⁾(B).

Nas lesões cutâneas localizadas, está indicada 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⁽¹⁷⁾(D).

As lesões cutâneas agudas geralmente respondem ao tratamento indicado para outras manifestações do LES, como corticosteróides e imunossupressores. Embora não haja estudos controlados, na prática clínica, os especialistas utilizam os antimaláricos para o tratamento do comprometimento cutâneo, quando não houver necessidade dessas drogas para outros comprometimentos. As lesões do lúpus cutâneo subagudo costumam responder bem ao uso de antimaláricos isolados ou em combinação⁽¹⁸⁾(D).

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 da paciente, como a existência ou não de contra-indicações ao uso de determinada medicação, ou tipo de lesão cutânea.

A talidomida, na dose de 100-200 mg/dia com redução progressiva, mostrou-se eficaz em cerca de 75% dos casos, mas deve ser indicada somente para pacientes do sexo masculino, ou para mulheres sem qualquer risco de gravidez, na pós-menopausa ou com anticoncepção definitiva⁽¹⁹⁾(B). Nos demais pacientes, pode-se associar metotrexate na dose de 10-20 mg/semana⁽¹⁴⁾(A), azatioprina – 1 a 2 mg/kg/dia⁽²⁰⁾(C), clofazimine – 100 mg/dia⁽²¹⁾(D), ou dapsona – 100 mg/dia, indicado principalmente para casos de lúpus sistêmico bolhoso⁽²²⁾(D).

COMPROMETIMENTO ARTICULAR

A artrite habitualmente é intermitente e não erosiva, entretanto, cerca de 10% dos casos podem evoluir com poliartrose 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⁽²³⁾(D). 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, hidroxiquina⁽²⁴⁾(A) ou difosfato de cloroquina para controle da dor articular. Nos casos não responsivos, ou em que os

antimaláricos sejam contra-indicados, pode-se associar 10-20 mg/semana de metotrexate⁽²⁵⁾(B).

Na prática, em pacientes que evoluem com artrite crônica, em uma ou duas articulações, não responsivos a tratamento medicamentoso acima proposto, fazemos infiltração intra-articular com triancinolona hexocetonida, geralmente com boa resposta, mas não há nenhum estudo controlado que tenha avaliado esta conduta.

REFERENCIAS

- Rus V, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois lupus erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 66-83.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-7, 1982.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.
- Dellavance A, Gabriel-Jr A, Cintra AF, Ximenes AC, Nuccitelli B, von Mühlen CA. I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN HEp-2. *J Bras Patol Med Lab* 38:207-16, 2002.
- Wallace DJ. Principles of therapy and local measures. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois lupus erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1131-47.
- Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 5:237-41, 1996.
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 324:150-4, 1991.
- Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 96:254-9, 1994.
- Borba EF, Bonfá E. Long term beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 28:780-5, 2001.
- Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus* 1993; 2(Suppl 1):S13-5.
- Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois lupus erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1173-94.
- Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 119:1198-208, 1993.
- Maccune WJ, Riskalla M. Immunosuppressive drug therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois lupus erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1195-217.
- Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 26:1275-9, 1999.
- Walchner M, Messer G, Kind P. Phototesting and photoprotection in LE. *Lupus* 6:167-74, 1997.
- 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* 18:89-94, 1999.
- Maggio KL, Singer MT, James WD. Clinical pearl: discoid lupus erythematosus-treatment with occlusive compression. *J Am Acad Dermatol* 35:627-8, 1996.
- Costner MI, Sontheimer RD, Provost TT. Lupus erythematosus. In: Sontheimer RD, Provost TT, editors. *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.15-64.
- Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 11: 487-93,1993.
- Callen JP, Spencer LV, Burruss JB, Holtman J. Azathioprine: an effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 127: 515-22, 1991.
- Mackey JP, Barnes J. Clofazimine in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 91:93-6, 1974.
- Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, Katz SI. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med* 97:165-70, 1982.
- Yousefi K, Weisman MH. Salicylate and nonsteroidal therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois lupus erythematosus*. 6th Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1141-7.
- 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 Rheumatol* 21:1457-62, 1994.
- Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, Urowitz MB. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol* 25:243-6, 1998.