

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO

Systemic lupus erythematosus: epidemiological and diagnostic aspects

Karina Soares Vargas¹
Marco Aurélio Romano²

Resumo

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é considerada uma doença autoimune, ocorrendo inflamação em diferentes órgãos. Apresenta anticorpos reativos à antígenos nucleares, citoplasmáticos e de membrana celular. A doença apresenta uma maior prevalência em mulheres em idade fértil, ocorrendo em menores proporções em crianças e idosos. A pesquisa do fator antinúcleo (FAN) é elemento indispensável em caso de suspeita clínica de doenças auto-imunes, sendo a presença de anticorpos antinucleares (AAN) patológicos o alicerce básico para o desenvolvimento do lúpus. O diagnóstico do Lúpus é realizado por meio de vários exames, porém deve-se levar em conta a história do indivíduo. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre aspectos epidemiológicos e diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Neste trabalho conclui-se que o Lúpus Eritematoso é uma doença na qual ainda são necessários muito mais estudos para seu completo entendimento.

Palavras-chave: lúpus eritematoso; fator antinúcleo; anticorpo antinuclear.

Abstract

Lupus Erythematosus Sistemic (SLE) is considered an autoimmune disease, inflammation occurs in different organs, cytoplasm and cell membrane with antibodies reactive to nuclear antigens. The disease has a higher prevalence in women of childbearing age, occurring in smaller proportions in children and the elderly. The search for antinuclear antibodies (FAN) is indispensable in case of clinical suspicion of autoimmune diseases, and the presence of antinuclear antibodies (FAN) Pathological the basic foundation for the development of lupus. The diagnosis of lupus is accomplished through several tests, but should take into account the history of the individual. The objective of this study was to review the literature on epidemiological and diagnost lupus erythematosus, as well as their diagnosis. In this study we can conclude that lupus erythematosus is a disease in which still needed more studies to their full understanding.

Key words: erythematosus lupus; antinuclear antibodies; antinuclear antibodies.

1 Acadêmica do curso de farmácia da Unicentro. E-mail: kakasv87@hotmail.com

2 Doutor, professor do Departamento de Farmácia da UNICENTRO.

Introdução

Historicamente, imunidade significa proteção contra doenças, particularmente infecciosas. As células e moléculas responsáveis por essa imunidade formam o nosso sistema imunológico, o qual tem como principal função a proteção do indivíduo por meio de mecanismos específicos que reconhecem antígenos estranhos ao nosso organismo⁽¹⁾. Auto anticorpos são imunoglobulinas que reconhecem antígenos presentes nas células e nos órgãos do próprio indivíduo.

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é considerada uma doença autoimune, ocorrendo inflamação em diferentes órgãos, apresentando anticorpos reativos à antígenos nucleares, citoplasmáticos e de membrana celular. Existem três tipos de Lúpus: Lúpus Discóide, Lupus Sistêmico e Lúpus induzido por droga.

As manifestações cutâneas clássicas do LE são classificadas em lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC), com sua lesão discóide (lúpus eritematoso discóide) típica; lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA), com sua fotossensibilidade característica, além de lesões anulares e psoriasiformes; e lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA), com suas lesões edematosas e eritematosas em áreas fotoexpostas, todas essas lesões com histologia característica de LE.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura sobre os aspectos epidemiológicos e diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Definição

O termo imunidade é derivado da palavra latina *immunitas*, que se refere à proteção contra processos legais que os senadores romanos tinham durante seu mandato. Historicamente, imunidade significa proteção contra doenças, particularmente doenças infecciosas⁽¹⁾. Quando ocorre uma resposta anormal a componentes próprios do nosso organismo, o resultado é a quebra do controle ativo de tolerância imunológica, resultando na produção de células ou de autoanticorpos⁽¹⁾. Os autoanticorpos presentes em condições patológicas apresentam especificidade restrita, ocorrem em títulos elevados e tem alta avidéz⁽²⁾.

Com base neste contexto, desenvolve-se o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), que tem sido considerado uma condição clínica que exerce fascínio sobre médicos e cientistas, devido a sua imprevisibilidade, o fenótipo multifacetado, o potencial mórbido e o enigma de sua etiopatogenia⁽³⁾.

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é considerada uma doença autoimune, ocorrendo inflamação em diferentes órgãos, apresentando anticorpos reativos a antígenos nucleares, citoplasmáticos e de membrana celular. A auto-imunidade é um fenômeno fisiológico, em que há reação de anticorpos com auto-antígenos em indivíduos saudáveis. As doenças autoimunes se manifestam quando essas reações são excessivas, levando à lesão tecidual⁽⁴⁾.

No estudo de Spinelli⁽⁵⁾, o Lúpus Eritematoso foi descrito por Hipócrates

há 400 a.C, como uma doença que apresentava lesões erosivas no rosto, a qual passou a denominar-se Herpes Esthimeonos. Segundo relatos, foram observadas várias pessoas, as quais apresentavam lesões que cobriam a pele do nariz e as bochechas, essas lesões eram comparadas a uma mordida de um lobo, sendo denominada Lúpus Eritematoso (lúpus: lobo; eritematoso: vermelho). A partir disto, em 1985, um médico canadense Sir Willian Osler observou que a doença comprometia também vários órgãos, sendo denominada Lúpus Eritematoso Sistêmico⁽⁵⁾.

O lúpus discóide é sempre limitado à pele e identificado por inflamações cutâneas que aparecem na face, nuca e couro cabeludo. Aproximadamente 10% das pessoas com Lúpus Discóide podem evoluir para o Lúpus Sistêmico, o qual pode afetar quase todos os órgãos ou sistemas do corpo, sendo considerado mais grave. O lúpus induzido por drogas é consequência do uso de certas drogas ou medicamentos. Os sintomas são muito parecidos com o lúpus sistêmico. Inclusive os próprios medicamentos para tratar o lúpus, podem levar a um estado de lúpus induzido⁽⁶⁾.

Existem muitas lesões não específicas que também são manifestações cutâneas do LE, que não mostram histologia diagnóstica para lúpus eritematoso⁽⁷⁾.

Lúpus eritematoso cutâneo crônico

Lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC), também chamado de lúpus eritematoso discóide, é uma doença inflamatória da pele que atinge sobretudo

adultos, acometendo preferencialmente as áreas expostas à luz solar. É caracterizada por áreas de vários tamanhos, eritematosas, descamativas, bem definidas, que tendem a evoluir deixando cicatriz atrófica e alterações pigmentares⁽⁸⁾.

A lesão clínica cutânea mais comum do LECC é a placa discóide, classicamente descrita como mácula ou placa eritematosa, com bordas bem definidas e superfície com descamação lamelar aderente, mostrando em seu reverso espículas queratósicas correspondentes à hiperqueratose folicular, chamadas de tachas de tapeceiro. Essas lesões evoluem centrifugamente, assumindo forma de disco, muitas vezes com alterações discrômicas, presença de telangiectasias e deixando cicatriz atrófica central e, no couro cabeludo, alopecia cicatricial. Outras apresentações clínicas menos frequentes e de diagnóstico mais difícil também são descritas, como a verrucosa ou hipertrófica, a túmida, o lúpus eritematoso pérmio, entre outras muito raras. Em geral, as lesões são assintomáticas; é comum, entretanto, que alguns pacientes relatem ardor e piora das lesões com a exposição solar⁽⁸⁾.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

Clinicamente as lesões são apresentadas como placas não infiltrativas que preferencialmente envolvem as áreas expostas do tronco e das extremidades superiores. São divididas em lesões do tipo anular e psoriasiforme. As lesões anulares têm menor acometimento da epiderme e têm distribuição mais centrípeta que centrífuga, como no

caso das lesões psoriasiformes, que também se caracterizam pela significativa descamação⁽⁹⁾.

As lesões subagudas correlacionam-se com a presença de anticorpos anti-Ro. Exames histológicos revelam o envolvimento da derme e da epiderme. A variante anular não tem envolvimento de anexos, ao contrário das psoriasiformes⁽⁹⁾.

Lúpus eritematoso cutâneo agudo

As lesões cutâneas surgem durante a atividade sistêmica da doença. Uma associação de lesões é vista, sendo as mais comuns o *rash* malar, o eritema maculopapular, a fotossensibilidade, a alopecia, as aftas orais e as lesões vasculíticas⁽⁹⁾.

As lesões do lúpus agudo apresentam-se clinicamente nas formas localizadas (eritema malar) e generalizadas (lesões disseminadas pelo corpo). Os achados imunopatológicos típicos das lesões agudas são de dermatite, sem significativa hiperqueratose ou atrofia da epiderme⁽⁹⁾.

Patogenia

Ainda não se sabe as causas do Lúpus. Sabe-se apenas que há uma predisposição genética que facilita o desenvolvimento das doenças chamadas auto-ímmunes⁽⁵⁾. Tratando-se de predisposição genética, há evidências que o alelo associado à molécula do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) tenha papel no desencadeamento do Lúpus.

Assim, associa-se a molécula HLA DR3 a suscetibilidade relativa à patologia, ou seja, as chances de um indivíduo de desenvolver a doença, com um indivíduo que não apresente a expressão dessa molécula é de seis vezes maior⁽¹⁾.

Além da predisposição genética, inúmeros fatores podem levar ao aparecimento da doença. Agentes externos desconhecidos como vírus e bactérias, agentes químicos e radiação ultravioleta entram em contato com o sistema imune de um indivíduo que se encontra com vários genes erradamente, induzindo o sistema imune a uma produção inadequada de anticorpos⁽⁵⁾. Sua etiologia ainda é desconhecida, embora fatores genéticos, ambientais, hormonais, imunológicos e a utilização de alguns medicamentos como hidrazina, hidralazina e procainamida, estejam envolvidos nesta predisposição⁽¹⁰⁾. Outros químicos estruturalmente relacionados a hidrazinas e aminas aromáticas, encontradas em inseticidas, herbicidas, conservantes, tintas, plásticos e tabaco se fazem fatores de desencadeamento da doença⁽¹⁾.

A pesquisa do fator antinúcleo (FAN) é elemento indispensável em caso de suspeita clínica de doenças auto-ímmunes especial do grupo das colagenoses - lúpus eritematoso (LE), artrite reumatóide (AR), esclerodermia (ES), dermatomiosite (DM), síndrome de Sjögren (SS), síndrome mista e de sobreposição, sendo a presença de anticorpos antinucleares (AAN) patológicos o alicerce básico para o desenvolvimento do lúpus. Um FAN positivo não significa necessariamente a presença de colagenose, podendo

significar desde característica familiar com probabilidade ou não de o portador vir a desenvolver determinada colagenose frente a estímulos variados ao longo dos anos até a real presença de doença auto-imune ou mesmo seu prognóstico. É um fenômeno prevalente, que antecede em anos a eclosão clínica, servindo como marcador diagnóstico e possuindo papel patogênico efetivo, uma vez que o dano tissular é promovido ou por depósito de complexos imunes (AAN associados a antígenos nucleares mais complemento), ou por anticorpos citotóxicos (anti-hemácias, plaquetas, neurônios) que também tem reatividade antinuclear^(7,22).

Patologia

Vias Imunológicas para o LES

Anticorpos antinucleares

A presença de AAN é normal e fisiológica em todas as pessoas, desde que em baixos títulos e do isotipo IgM. Tais anticorpos são produzidos por uma população especial de linfócitos B, dita “natural”, com o marcador CD5(+), que produz anticorpos IgM de linhagem germinativa como mecanismo inato de defesa contra patógenos usuais. Tendo um espectro amplo de reatividade, e baixa afinidade, reagem também contra antígenos nucleares e servem fisiologicamente como auxiliares na opsonização de restos apoptóticos. Esses linfócitos B naturais usualmente restringem-se à resposta IgM, admitindo-

se mecanismos repressores que bloqueiam a mudança de isotipo para IgG, o apuramento da especificidade e a expansão folicular T dependente, como em um linfócito B *naïve* comum⁽¹¹⁾.

Apoptose

Nos tecidos com capacidade mitótica, como a linhagem hematopoiética e a cobertura epitelial, há constante renovação celular, e as células velhas (ou células injuriadas ou células que já cumpriram sua missão e devem desaparecer) desmontam-se organizadamente e são de pronto fagocitadas, sem resposta inflamatória, em um processo chamado apoptose. É um processo inconsequente, sendo especialmente abundante na embriogênese⁽¹¹⁾.

No lúpus, entretanto, observa-se excesso de restos apoptóticos nos interstícios e adjacências de células fagocíticas. Admite-se que provenham de populações celulares com *turn-over* aumentado (como queratinócitos sob exposição solar e linfócitos pós-infecção); ou que haja uma deficiência primária na opsoninas que mediam sua fagocitose (complemento, proteína C reativa, lectina ligadora da manose); ou ainda uma incapacidade na digestão celular do DNA (deficiências primárias de DNase). De uma forma ou de outra, o excesso de restos apoptóticos e de antígenos nucleares serviriam como um estímulo à produção de anticorpos antinucleares⁽¹¹⁾.

Hiperreatividade do sistema imune

Células B inatas, AAN naturais e apoptose são fenômenos rotineiros, que

todos os indivíduos apresentam mesmo sem ter o lúpus. Já nos pacientes que apresentam a doença, há necessariamente um desarranjo nesse equilíbrio. Tais defeitos, se isolados, talvez até tenham sido úteis na evolução, conferindo resistência contra patógenos diversos. Mas, se um indivíduo acumula vários desses defeitos, por determinismo da hereditariedade, o resultado poderá ser uma doença autoimune. Haverá hipereatividade nos defeitos com ganho de função em mecanismos ativadores e defeitos com perda de função em mecanismos inibitórios⁽¹¹⁾.

Uma citocina chave que gera hiperreatividade no LES é o interferon alfa (INF α) o qual é produzido principalmente por células dendríticas, as quais estão aumentadas no soro lúpico. Esse aumento pode ser tanto por um polimorfismo genético primário, como por hiperprodução fisiológica, ligada à ativação do *toll-like receptor-9* de células dendríticas por fragmentos de DNA do espólio das células apoptóticas. O INF α é molécula chave porque ativa à própria célula dendrítica por ação autócrina, e ativa por ação parácrina linfócitos B, linfócitos T e células endoteliais, promovendo expressão de HLA, de moléculas de co-estímulo e integrinas, induzindo a produção de AAN e facilitando o dano tissular periférico⁽¹¹⁾.

Outro componente genético confirmado é a variação em moléculas receptoras do fragmento Fc da imunoglobulina G. Esses receptores têm papel muito importante na depuração de complexos imunes e na regulação da anticorpopogênese⁽¹¹⁾.

Os complexos imunológicos não

se depositam aleatória e passivamente sobre os endotélios. Eles interagem com receptores de Fc e complemento, que emitem para o citoplasma sinais de ativação ou inibição. Com sinais de ativação (FCRIIA e FCRIIAA), o endotélio produz citocinas pró-inflamatórias que podem causar uma resposta focal útil, mas podem condicionar vasculite, glomerulite, serosite, entre outras⁽¹¹⁾.

Receptores que geram sinais de inibição (FCRIIB), se hipofuncionantes, também condicionam inflamação local. O desequilíbrio desses receptores em diferentes tecidos pode explicar os diferentes acometimentos de órgãos alvo em diferentes pacientes lúpicos⁽¹¹⁾.

Epidemiologia

O LES é uma doença auto-imune crônica com mortalidade 1,5 a cinco vezes maior que a da população geral. A incidência estimada varia de 1,8 a vinte ou mais casos por cem mil indivíduos por ano, variando conforme a população estudada. Entre 80% a 90% destes pacientes são mulheres em idade fértil, com idade média de trinta anos⁽¹²⁾. O LES é mais frequente nos países do Sul da Europa (Itália e Espanha) e Norte da Austrália do que nos Estados Unidos ou no Japão⁽¹⁾. Não há estudos epidemiológicos no Brasil, mas estima-se que existam dezesseis mil a oitenta mil casos de doenças no Brasil⁽¹³⁾.

Segundo Bonfá e Borba Neto⁽¹⁴⁾, o LES acomete uma em cada mil pessoas da raça branca e uma em cada 250 pessoas negras. Embora pareça ser mais prevalente na raça negra, pode ocorrer em todas as

etnias e regiões geográficas. Existe, também, uma prevalência importante em algumas famílias (10% a 20% dos pacientes com LES têm uma história familiar de doença auto-imune)⁽¹⁴⁾.

O lúpus eritematoso, em todas as suas formas, ocorre sobretudo no sexo feminino, na proporção de aproximadamente três mulheres para um homem, em sua forma cutânea, acomete qualquer raça em proporções semelhantes. Em geral, os adultos jovens são mais acometidos entre as idades de vinte a quarenta anos, mas a doença ocorre também em crianças e em pacientes acima dos setenta anos⁽⁷⁾. Um estudo realizado em Portugal demonstra que a proporção entre mulheres e homens pode chegar a 13:1. O estudo foi realizado com 544 indivíduos que manifestaram Lúpus Eritematoso, constatou-se que entre estes, 505 (93 %) são do sexo feminino e 39 (7%) do sexo masculino⁽¹⁾.

Existe uma associação interessante entre doenças de autoimunidade e doenças malignas. As neoplasias mais comumente encontradas no LES são linfomas, câncer de pulmão, de mama, de cérvix e carcinoma de canal anal. Várias hipóteses pretendem justificar uma maior incidência de neoplasias em pacientes com LES. Entre elas, encontram-se: (a) anormalidades intrínsecas do sistema imunológico, decorrentes da própria doença, prejudicando a vigilância antitumoral; (b) presença de doenças associadas ao LES como a síndrome de Sjögren; (c) fatores geográficos, étnicos e raciais comuns a neoplasias e ao LES; (d) medicações utilizadas no tratamento do LES como azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida; (e) interações entre as medicações e exposições virais⁽¹²⁾.

Segundo Sampaio, Silva, Pereira, de Oliveira⁽¹⁵⁾ o lúpus eritematoso discóide (LED) é raro na infância e adolescência, sendo pouco estudado nesta faixa etária. Os trabalhos da literatura mostram que existem algumas peculiaridades dessa entidade em crianças e adolescentes, em relação aos adultos. Na prática clínica, o aspecto mais preocupante é a maior tendência do LED evoluir para lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) em pacientes com idade abaixo de dezointo anos. O LED da infância parece ter pequeno predomínio no gênero feminino, alta prevalência de história familiar de lúpus eritematoso e elevada proporção que evolui para a forma sistêmica da doença, comparada ao LED do adulto⁽¹⁵⁾.

A sobrevida de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) vem aumentando no decorrer dos anos. A melhora pode ser atribuída à vários fatores, tais como diagnóstico de casos mais leves, melhor controle da pressão arterial, introdução de novos antibióticos, uso de corticosteróide e de drogas imunossupressoras⁽¹⁶⁾.

Sintomatologia

As manifestações clínicas variam entre os pacientes. As manifestações mais frequentes são mal estar, febre, fadiga, emagrecimento e falta de apetite, as quais podem anteceder outras alterações por semanas ou meses. Os pacientes já poderão estar sentindo dor articular ou muscular leve e apresentando manchas vermelhas na pele que passam por urticária. As alterações mais frequentes ocorrem na pele e nas articulações⁽¹⁷⁾.

Pele e mucosas

Há muitos tipos de lesão cutânea no LES. A mais conhecida é a lesão em asa de borboleta que é um eritema elevado atingindo bochechas e dorso do nariz. Manchas eritematosas planas ou elevadas podem aparecer em qualquer parte do corpo⁽¹⁷⁾.

Muitos pacientes com LES têm sensibilidade ao sol (foto-sensibilidade). Assim, estas manchas podem ser proeminentes ou unicamente localizadas em áreas expostas à luz solar. Outras vezes, as lesões são mais profundas e deixam cicatriz (lúpus discóide). Começam com uma escamação sobre a mancha eritematosa. Com o passar do tempo a zona central atrofia e a pele perde a cor, ficando uma cicatriz que pode ser bastante desagradável⁽¹⁷⁾.

Há casos de lúpus discóide em que nunca haverá outros problemas, isto é, não haverá lúpus sistêmico. Estes pacientes devem ser seguidos com atenção pois não há como acompanhar a evolução sem exame físico e laboratorial⁽¹⁷⁾.

Queda de cabelo é muito frequente. Os fios caem em chumaços e muitos são encontrados no travesseiro. É sinal de doença ativa. Apesar de não serem frequentes, são úteis para o diagnóstico o aparecimento de feridas dentro do nariz, na língua e na mucosa oral⁽¹⁷⁾.

Aparelho locomotor

A grande maioria dos pacientes tem artrite. Esta costuma ser leve e melhorar rapidamente com tratamento. Entretanto, há poucos casos em que aparecem lesões destrutivas que podem ser bastante

graves⁽¹⁷⁾.

O uso de corticóides por longo tempo (que muitas vezes é indispensável) pode provocar, em cerca de 5% dos pacientes, necrose em extremidade de ossos longos, principalmente fêmur⁽¹⁷⁾.

Tendinites ocorrem com frequência e podem acompanhar as crises de artrite ou se manifestarem isoladamente. Regiões não habituais como tendão de Aquiles podem incomodar por bastante tempo. Poucas vezes há lesões graves. O Lúpus crônico pode provocar deformidades nas mãos que lembram artrite reumatóide⁽¹⁷⁾.

Rins

É muito frequente haver glomerulonefrite lúpica. Felizmente, a maioria dos pacientes sofre de lesões leves e não progressivas, sendo sua única evidência discretas alterações no exame de urina, ou apresentam lesão renal que responde muito bem ao tratamento⁽¹⁷⁾.

Quando há proteínas, hemácias, leucócitos e vários tipos de cilindros no exame de urina e aumento da creatinina no sangue estamos diante de uma situação grave mas de modo algum sem solução. O aumento da pressão arterial é indicativo de gravidade⁽¹⁷⁾.

Sistema nervoso

Raízes nervosas periféricas e sistema nervoso central (SNC) em conjunto estão comprometidos em mais da metade dos pacientes com LES⁽¹⁷⁾.

Dor de cabeça, mais do tipo enxaqueca, é a manifestação mais comum quando há inflamação do sistema nervoso central. Como é uma queixa muito frequente na população normal,

muitas vezes não é valorizada⁽¹⁷⁾.

Outras manifestações não raras, mas que podem aparecer são: neurite periférica; distúrbios do comportamento como irritabilidade e também quadros de depressão. Uma manifestação muito comum em crianças são as convulsões, pode ser esta a primeira manifestação observada⁽¹⁷⁾.

Ocorrem trombos em veias e artérias de qualquer tamanho, provocando embolias. A ocorrência de microtrombos no cérebro provoca infartos pequenos com manifestações pouco observáveis de início. Pode ser uma causa de grave repercussão do LES no SNC. Quando os trombos se instalam na placenta são causa de aborto⁽¹⁷⁾.

Coração

Inflamação isolada da membrana que envolve o coração (pericardite) não é rara e é facilmente resolvida. Lesões graves em válvulas, inflamação do miocárdio e das coronárias não são frequentes⁽¹⁷⁾.

Palpitações, falta de ar e dor no precórdio são sinais de alerta que podem estar presentes desde o início da doença⁽¹⁷⁾.

Pulmões

Mais da metade dos pacientes relatam dor nas costas ou entre as costelas devido à inflamação da pleura. Quando é leve, só aparece ao respirar fundo e a radiografia pode ser normal, isto é, sem derrame. Piorando, a dor fica mais forte e a respiração mais difícil e acompanhada de tosse seca. Também ocorrem inflamação nos alvéolos (cuidado com infecção ao

mesmo tempo) e nas artérias (raro e muito grave)⁽¹⁷⁾.

Vasos

É muito frequente no LES os pacientes estarem com mãos frias que, quando em contato com superfície gelada ou quando a temperatura ambiente é baixa, passam de pálidas para roxas (cianose) e por vezes com dor na ponta dos dedos. Chama-se fenômeno de Raynaud. Pode ocorrer em pessoas que nunca terão a doença, mas pode preceder por anos as outras manifestações de LES ou outras doenças inflamatórias auto-imunes⁽¹⁷⁾.

Inflamação de vasos chama-se vasculite. Dependendo da intensidade da inflamação haverá de manchas eritematosas até pontos de gangrena na região irrigada pelos vasos comprometidos⁽¹⁷⁾.

Sangue

Anemia leve é muito comum e é controlada com o tratamento habitual da doença. Piora em pacientes mais graves e quando há insuficiência renal. Anticorpos dirigidos diretamente contra glóbulos vermelhos podem ser de difícil controle; ocorre em menos de 20% mas pode ser uma forma de início do LES e, como o tratamento com corticóide em dose alta mascara outras manifestações, o diagnóstico pode não ser percebido. Pode haver queda importante de glóbulos brancos (risco de infecção) e de plaquetas (risco de sangramento)⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença caracterizada por períodos

de exacerbação e remissão, presença de certos anticorpos específicos, e flutuação dos títulos que se correlaciona com a atividade da doença⁽¹⁸⁾. O diagnóstico do Lúpus é realizado por meio de vários exames, porém deve-se levar em conta a história do indivíduo, além da associação necessária dos resultados de testes laboratoriais⁽⁵⁾.

Para o diagnóstico da Lúpus foram estabelecidos onze critérios segundo American College of Rheumatology (Colégio Americano de Reumatologia), em 1982. É considerada doença lúpica quando o paciente apresenta quatro ou mais dos critérios referidos. Estes critérios representam alguns dos sintomas/anormalidades mais comuns que podem ser observados em doentes com lúpus eritematoso. Dentre eles estão:

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 (>0,5g/ 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 anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso positivo para sífilis, por no mínimo seis meses.

11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas⁽¹⁹⁾.

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia, 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 do sedimento urinário⁽²⁰⁾.

Os exames laboratoriais podem ajudar a diagnosticar o lúpus eritematoso sistêmico e a decidir que órgãos internos estão afetados, se for caso disso. É importante efetuar análises regulares ao sangue e à urina para monitorizar a atividade e gravidade da doença, assim como para determinar a tolerância que o doente tem face aos medicamentos. Existem diversos exames laboratoriais que têm de ser efetuados no LES⁽²¹⁾.

Exames laboratoriais de rotina

São exames que indicam a presença de uma doença sistêmica ativa com envolvimento de vários órgãos: Os exames mais indicados seriam Velocidade de sedimentação (VS) e Proteína C reativa (PCR), os quais encontram-se elevados quando á presença da doença, devido ao processo inflamatório. A PCR pode ser normal no lúpus, enquanto que a VS é elevada. Um aumento da PCR pode indicar mais complicações infecciosas⁽²¹⁾.

A contagem sanguínea completa pode revelar anemia e níveis baixos de contagem de plaquetas e glóbulos brancos. A eletroforese de proteína pode revelar um aumento da gamaglobulina (aumento da inflamação) e decréscimo de albumina (envolvimento renal). As análises químicas de rotina ainda podem revelar complicações renais como o aumento do AZOTO na uréia do soro sanguíneo e da creatinina e alterações na concentração de eletrólitos. As análises à urina são muito importantes na altura

do diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e durante o acompanhamento, para determinar o envolvimento renal. Esse acompanhamento deve ser realizado mesmo quando tiver remissão da doença. As análises a urina podem apresentar diversos sinais de inflamação nos rins, por exemplo, glóbulos vermelhos ou a presença de uma quantidade excessiva de proteína. Por vezes, é possível que as crianças com LES tenham de fazer a coleta de urina ao longo de 24 horas. Desse modo, o envolvimento precoce dos rins pode ser descoberto⁽²¹⁾.

Exames imunológicos

Um dos principais testes utilizados para o rastreamento de auto-anticorpos é o teste do Fator Antinúcleo (FAN)⁽²⁾. O significado da pesquisa de anticorpos antinucleares (AAN), atualmente é muito amplo e abrangente, devido a novos substratos e técnicas mais apurados usados na sua detecção. Sua positividade é interpretada como presença de anticorpos não só contra elementos do núcleo celular – conforme sua denominação expressa - mas também significa a presença de auto-anticorpos contra elementos do citoplasma e do nucléolo. Atualmente, há uma tendência para substituir o termo FAN por “pesquisa de anticorpos contra antígenos intracelulares”. A pesquisa do FAN é elemento indispensável em caso de suspeita clínica de doenças auto-imunes, em especial do grupo das colagenoses como lúpus eritematoso (LE), artrite reumatóide (AR), esclerodermia (ES), dermatomiosite (DM), síndrome de Sjögren (SS), síndrome mista e de sobreposição. Um FAN positivo não

significa necessariamente a presença de colagenose, podendo significar desde característica familiar com probabilidade ou não de o portador vir a desenvolver determinada colagenose frente a estímulos variados ao longo dos anos até a real presença de doença auto-imune ou mesmo seu prognóstico⁽²²⁾.

As investigações sobre a presença de autoanticorpos iniciaram-se com os achados em soro de pacientes lúpicos das células LE (1948), que foram por anos usadas como instrumento diagnóstico para lúpus eritematoso, principalmente. Esse exame é positivo para 40 e 50 % dos casos. Infelizmente, esse teste, também, pode ser positivo em até 20% dos pacientes com artrite reumatóide, e em pacientes com outras condições reumáticas⁽¹⁾. Anos mais tarde (1957), desvendou-se o mecanismo fisiopatogênico da formação das células LE, que são núcleos de células apoptóticas fagocitadas por neutrófilos polimorfonucleares, apoptose induzida por auto-anticorpos formados contra desoxirribonucleoproteína. Portanto, a formação da célula LE é um evento tardio em relação à produção do FAN. A partir daí, novas técnicas permitiram a pesquisa de anticorpos antinucleares, ampliando a eficácia em diagnosticar algum efeito auto-imune plasmático contra elementos celulares, ao contrário da pesquisa da célula LE, por ser evento muito mais precoce e preciso⁽²²⁾. A detecção do FAN, a princípio, foi possível principalmente graças às técnicas de imunofluorescência indireta. Assim a pesquisa de FAN passou a ser o método de eleição na triagem diagnóstica para as doenças auto-imunes, devido a sua sensibilidade maior que 95%, sendo altamente improvável

a presença da doença se o teste for negativo^(19,22).

Com o advento de outras técnicas, entre elas a imunodifusão, Elisa, imunoprecipitação, *imunoblot*, radioimunoensaio, contra-imunoeletroforese foi possível refinar a técnica de detecção do AAN e desvendar, de maneira específica, contra qual elemento celular estaria se formando o autoanticorpo⁽²²⁾.

No LES não tratado e em atividade, o FAN é positivo em 99 % dos pacientes⁽³⁾. No lúpus eritematoso, o FAN está presente em até 20% das formas cutâneas crônicas; em até 50% dos pacientes portadores da forma cutânea subaguda; e em quase 100% dos portadores da doença sistêmica. Em aproximadamente 5% dos pacientes em que se diagnostica doença sistêmica pode não ocorrer a positividade do FAN. Isso provavelmente se deve tanto ao emprego de técnicas inadequadas para sua detecção, quanto ao momento da colheita da amostra ou ainda à presença de outros auto-anticorpos, como o anti-Ro/SSA, ou de auto-anticorpos contra elementos plasmáticos, como os antifosfolípidos, antiplaquetários, além de alguns ainda desconhecidos⁽²²⁾.

O diagnóstico de Lúpus em atividade é importante, pois esse diagnóstico é fundamental, uma vez que o prognóstico depende do tratamento precoce da doença. A falta desse diagnóstico pode levar a consequências graves como insuficiência renal e até mesmo óbito. Assim, é de fundamental importância tudo o que possa contribuir para a detecção de LES em atividade⁽⁴⁾.

O teste FAN fornece três tipos

básicos de informação: a primeira é a presença ou ausência de auto-anticorpos; a segunda de caráter semiquantitativo, diz respeito à concentração de auto-anticorpos no soro, sendo traduzida pelo título, que representa a maior diluição do soro que ainda apresenta reação positiva. A terceira informação, o padrão de fluorescência apresentado pelo soro, tem grande relevância clínica, embora muitas vezes seja pouco valorizado pelo clínico. Sua importância reside no fato de que o padrão morfológico pode sugerir quais as possíveis especificidades de auto-anticorpos envolvidas, uma vez que a localização dos vários antígenos dentro da célula é bastante característica. Dessa maneira, o padrão de fluorescência modula a relevância clínica de um teste de FAN e sugere as próximas etapas da investigação laboratorial dos auto-anticorpos envolvidos⁽²⁾.

Especificidade e características dos autoanticorpos

No caso do LES pode-se citar como marcadores da doença os anticorpos antinucleossomos, anti DNA-nativo, anti-Sm e anti-RO⁽²²⁾.

Anti-DNA subdivide-se em DNAn (nativo ou de dupla hélice) e DNAs (simples ou de única hélice) e histonas. A importância diagnóstica está na presença da antigenicidade do DNAn, presente em percentual que varia de 70% a 80% dos pacientes portadores de LES. Está muito frequentemente associado a alto índice de doença lúpica renal e também associa-se ao Lúpus induzido por drogas.⁽²²⁾ Anticorpos anti-DNAn são encontrados quase que

exclusivamente em pacientes com LES, sendo considerado marcador dessa doença. São também considerados marcadores de atividade de doença. Os testes mais utilizados para sua detecção são IFI e ELISA. Menos comumente utiliza-se hemaglutinação ou imunoprecipitação. O teste de IFI tem menor sensibilidade, mas grande especificidade para o diagnóstico de LES. Já o teste de ELISA, permite a detecção também de anticorpos de menor avidade e, portanto tem a maior sensibilidade em detrimento de especificidade⁽²⁾.

Antinucleossomais: São anticorpos dirigidos contra proteínas que compõem os nucleossomos - DNA-proteínas codificadas por histonas (H1, H2A, H2B, H3 e H4) - anti-DNA-histonas. Sua positividade isolada é marcadora de lúpus eritematoso desencadeado por drogas, e quando associada à positividade do DNAn é marcadora de doença lúpica sistêmica. É positivo no LES em 70% dos pacientes⁽²²⁾.

Segundo Vaz, Takei e Bueno⁽²⁾, os anticorpos antinucleossomais parecem corresponder aos anticorpos antigamente detectados pela técnica das células LE. Atualmente são pesquisados pela técnica de ELISA com preparações purificadas de nucleossomos, o que tem as vantagens de maior sensibilidade e menor possibilidade de erros metodológicos frequentes inerentes à técnica de células LE⁽²⁾.

Anti-Sm e Anti-RNP: São auto-anticorpos dirigidos contra proteínas do complexo RNP (U1, U2, U4, U5) - anti-RNP, e contra polipeptídeos Sm (D1, D2, D3, E, F e G) - anti-Sm, que estão envolvidos na síntese do RNA.

São representados por FAN nuclear pontilhado grosso. O anti-RNP está presente no LES em proporções de 30% a 40% e pode estar associado a quadros de fenômeno ou doença de Raynaud, miosites, esofagopatias, artralguas e artrite, esclerodactilia e LE neonatal; apesar de ser um importante marcador de possível doença lúpica sistêmica, já foi descrito em praticamente todas as collagenoses. O anti-Sm é considerado autoanticorpo específico e marcador de lúpus eritematoso sistêmico, porém só é positivo em percentuais que variam de 20% a 30% dos pacientes⁽²²⁾.

7.2.1.4 - Anti-Ro/SSA e anti La/SSB: Ambos são anticorpos dirigidos contra proteínas que fazem parte da composição do RNA - são ribonucleoproteínas de pesos moleculares distintos, 52 a 60KD e 43 a 52KD, respectivamente. O anticorpo anti-Ro/SSA quando descritos, tinha sua detecção dificultada devido à baixa concentração nos substratos teciduais e por isso foi relacionado aos pacientes com FAN negativo, porém hoje, com técnicas mais apuradas, sua detecção é mais precisa. Está presente em torno de 40% no LES e no lúpus eritematoso cutâneo subagudo (Lecsa), significando alta probabilidade de o Lecsa vir a apresentar sistematização da doença. É ainda marcador do lúpus eritematoso neonatal (LEN), associado à fotossensibilização, linfopenia e doença sistêmica com possível comprometimento pulmonar.

Referências

1. Haubricht L, Tschurtschenthaler NN. Lúpus Eritematoso Sistêmico: seu Aspecto Laboratorial na Determinação Clínica. Rev Laes e Haes 2009; 179: 144-158.

É comum estar associado à presença do antiLa/SSB. Sua presença pode estar relacionada à deficiência das frações C2 e C4 do complemento⁽²²⁾.

Testes para detectar a presença de imunocomplexos

Testes para avaliar o nível total de complemento sérico e testes para dosar especificamente C3 e C4: São reações sensíveis para a medida de anticorpos (Ac) ou de antígenos (Ag). Como cada molécula de Ac pode desencadear a ativação de centenas de moléculas de complemento. As reações de fixação do complemento são muito usadas para se determinar a presença de anticorpos dos tipos IgM ou IgG. Nesta reação, pesquisa-se a presença de anticorpos no soro do paciente, colocando-o em contato com uma solução conhecida de antígenos. Se este possuir anticorpos, formam-se complexos antígeno-anticorpo⁽¹⁾.

Conclusão

Neste trabalho pode-se concluir que o Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença na qual ainda são necessários muito mais estudos para seu completo entendimento. Embora já se conheça muito sobre alguns aspectos epidemiológicos e de diagnóstico, há que se entender melhor esta patologia para atuação em sua prevenção, ou pelo menos em um diagnóstico mais precoce.

2. Vaz AJ, Takei K, Bueno EC. Imunoensaios Fundamentos e Aplicações. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2007.
3. Andrade LEC: O Santo Graal e o Lúpus eritematoso cutâneo. Rev Bras de Reumatol 2009; 49 (1): 1-7.
4. Forte, WCN; Almeida, RM; Bizuti, GSC; Forte, DN; Bruno, S; Filho, FSR; et al: Fagocitose por neutrófilos no Lúpus Eritematoso. Rev Assoc Med Bras 2003; 49 (1): 35-9.
5. Spinelli MR. Um estudo psicoterápico de uma paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Tese (Mestrado) – Faculdade de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica, São Paulo – SP, 2002.
6. WIKIPEDIA. Lúpus Eritematoso. [Acesso em: 02 de maio de 2009]. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/L%C3%BApus_eritematoso_sist%C3%AAmico>.
7. Duarte AA. Lúpus Eritematoso Cutâneo. Anais Brasileiro de Dermatologia. Rio de Janeiro; 2001 nov/dez; 76(6):655-671.
8. Freitas THP, Proença NG. Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico: estudo de 290 pacientes. Anais Bras. de Dermatologia. Rio de Janeiro; 2003; 78 (6): 703-712.
9. Ribeiro LH, Nunes JM, Lomonte ABV, Latorre LC. Atualizações no Tratamento do Lúpus Cutâneo. Rev Bras de Reumatol 2008 set/out; 48(5): 283-290.
10. Bezzerra ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC, Santos SQ, Castro MA, Trindade MC, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. Rev Bras de Reumatol 2005 nov/dez; 45(6): 339 – 342.
11. Passos LFS. Medicina Genômica no Lúpus Eritematoso Sistêmico. J. Lirne, v.4, n 1, p. 153-159, mar 2008.
12. Barros BRC, Matschinske R, Silva MB, Skare TL. Prevalência de Alterações no Exame Citológico do Colo do Útero em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras de Reumatol 2007 set/out; 47(5): 325-329.
13. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Aspectos epidemiológicos de Lúpus Eritematoso. [Acesso em: 05 de dezembro de 2009]. Disponível em <<http://www.reumatologia.com.br>>.
14. Bonfá ESDO, Borba Neto EFB: Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Bonfá ESDO, Ioshinari NH: Reumatologia para o clínico. Editora Roca, São Paulo, 2000, p. 25-33.
15. Sampaio MCA, Silva CAA, Pereira RMR, de Oliveira ZNP. Lúpus eritematoso discóide na infância. Revista Paulista Pediátrica 2007; 25 (2):167-171.

16. Martins RS, Carvalho MF, Soares VA. Glomerulonefrite Lupídica: estudo de evolução a longo prazo. *Revista Associação Médica Brasileira* 2000; 46 (2): 121-5.
17. ABCdasaúde. Lúpus Eritematoso. [Acesso em 15 de maio de 2009]. Disponível em: <www.abcdasaude.com.br>.
18. de Carvalho JF, Viana VST, Neto EFB, Leon EP, Bueno C, Bonfá E. Estudo longitudinal do anticorpo antilipoproteína lipase e sua relação com atividade de doença nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico sem anticorpos anti-dsDNA. *Rev Bras de Reumatol* 2009; 49 (1): 39-47.
19. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, Szajubok JCM, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Acometimento Cutâneo/Articular. *Rev Assoc Med Brás* 2006; 52 (6):375-388.
20. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, Pádua PM et al. Consenso de Lúpus Eritematoso. *Rev Brasi de Reumatol* 2008 jul/ago; 48(4): 196-207.
21. Pediatric Rheumatology. Diagnóstico do Lúpus Eritematoso. [Acesso em: 8 de junho de 2009]. Disponível em: <www.pediatric-rheumatology.printo.it>.
22. Duate AA. Fator antinúcleo na dermatologia. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. São Paulo; 2005; 80 (4): 387-394.