

## 9. OUTROS

### 9.5 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Cerca de 90% dos doentes são do sexo feminino, com um rácio mulher:homem de 11:1. O risco de doença nos homens é igual ao da mulher pós-menopáusica ou da jovem pré-púbere. De uma forma geral, a doença começa a manifestar-se entre os 20 e 30 anos (20% dos diagnósticos são feitos nestas idades).

#### • Manifestações clínicas

A doença pode manifestar-se de três formas:

- Flares (exacerbações da doença) intercalados com períodos de remissão;
- Doença cronicamente activa;
- Doença quiescente.

As principais manifestações clínicas são:

- Constitucionais (maioria dos doentes): astenia, febre, variação no peso corporal;
- Músculo-esqueléticas: mialgias e/ou miosite, artralgias com artropatia (tipicamente não erosiva, não deformante, simétrica e poliarticular; as articulações mais afectadas são as interfalângicas proximais, metacarpofalângicas, punhos e joelhos; raramente, podem ser observados “dedos em pescoço de cisne”), necrose avascular (geralmente da cabeça do fémur);
- Dermatológicas: rash malar (eritema fixo em borboleta, com ligeiro espessamento cutâneo, que poupa os sulcos nasogenianos, podendo ser doloroso ou puriginoso e durar dias a semanas), fotossensibilidade (ao nível da face e extremidades; geralmente, macular ou eritematoso difuso, com duração superior a 1 dia), lúpus discóide (presente em 20% dos doentes com diagnóstico de LES; ocorre em áreas expostas, na forma de placas eritematodescamativas, com hiperqueratose e tamponamento folicular e com componente cicatricial, com carácter crónico; estando associado a melhor prognóstico), úlceras indolores ao nível das mucosas (oral, sobretudo, no palato, nasal ou genital), alopecia (tipicamente, na região temporal), eritema periungueal, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, pani-

- culite, lesões bolhosas, púrpura, telangiectasias, urticária;
- Renais (50% dos casos têm doença renal): insuficiência renal aguda ou crónica;
  - Neuropsiquiátricas: cefaleias, convulsões (grande mal convulsivo), síndromes desmielinizantes, meningite asséptica, disfunção autonómica, doença cerebrovascular, disfunção cognitiva, mono ou polineuropatia, miastenia gravis, mielopatia, plexopatia, alterações do humor, psicose, síndrome confusional aguda;
  - Respiratórias: pleurisia (a mais frequente), derrame pleural (exsudado com LDH muito elevada), pneumonite, hipertensão pulmonar, doença intersticial pulmonar;
  - Gastrointestinais: náuseas, dispepsia, dor abdominal;
  - Cardíacas: pericardite (mais comum), miocardite, endocardite;
  - Hematológicas: citopénias (sendo a linfopénia a mais comum).

O doente típico será do sexo feminino, em idade fértil, que se apresenta com febre, astenia, rash e artralgias.

#### • **Abordagem ao doente com suspeita de Lúpus Eritematoso Sistémico**

- Análises gerais: hemograma completo, função renal, exame sumário de urina com análise do sedimento urinário, proteinúria de 24 horas e rácio proteína/creatinina urinário, VS, PCR, provas hepáticas, CK (normal no LES; se o doente apresentar miosite, rara no LES, considerar doença mista do tecido conjuntivo, polimiosite ou dermatomiosite);
- Estudo imunológico: complemento (C3, C4 e CH50) e autoanticorpos, nomeadamente, ANAs (sensibilidade de 95%), anti-dsDNA (sensibilidade de 70%, elevada especificidade), anti-SM (sensibilidade 30-40%, sendo o anticorpo mais específico para LES), anti-SSA (positivo em 30% dos casos) e anti-SSB (positivo em 20% dos casos, estando associado ao lúpus neonatal), anti-ribossomal P (raro, associado a envolvimento neuropsiquiátrico), anti-RNP (positivo em 25% dos casos, podendo indicar sobreposição com esclerodermia e miosite), anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-histona (associado ao LES induzido por fármacos), teste de Coombs directo;

Em doentes seleccionados, considerar pedir FR (positivo em 20 a 30% dos casos de LES) e anticorpo anti-CCP (específico da AR), serologias

para parvovírus B19, EBV, VHB, VHC, VIH e *Borrelia* (em áreas endêmicas).

- **Estudo imagiológico:** considerar Rx articular (osteopénia periarticular e edema dos tecidos moles), Rx tórax, TC do tórax, ecocardiograma TT, RM-cardíaca, ecografia renal, RM-CE.
- **Outros:** ponderar artrocentese, punção lombar, biópsia renal - indicada em todos os casos não tratados de nefrite lúpica (permitindo diagnóstico diferencial com trombose da artéria renal, associado à síndrome anti-fosfolípido), biópsia cutânea.

• **Diagnóstico:** através de um de dois sistemas:

### Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC, 2012)

CrITÉRIOS CLÍNICOS	CrITÉRIOS IMUNOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lúpus cutâneo agudo: rash malar, lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica lúpica, rash maculopapular lúpico, fotosensibilidade, lúpus cutâneo subagudo;</li><li>• Lúpus cutâneo crónico: rash discóide, lúpus hipertrófico/verrugoso, paniculite lúpica (profunda), mucosite lúpica, lúpus eritematoso tumidus, sobreposição lúpus discóide-líquen plano;</li><li>• Úlceras orais ou nasais: &gt; 3 episódios/ano;</li><li>• Alopecia não cicatricial;</li><li>• Sinovite: 2 ou mais articulações com edema e derrame ou artralgia com rigidez matinal com duração superior a 30 minutos;</li><li>• Serosite: pleurite ou pericardite &gt; 1 dia;</li><li>• Proteinúria persistente &gt; 500 mg/dia ou &gt; +++ ou cilindros eritrocitários;</li><li>• Alterações neurológicas: convulsões ou psicose, mononeurite multiplex, mielite, neuropatia craniana ou periférica, síndrome confusional aguda;</li><li>• Anemia hemolítica com reticulocitose;</li><li>• Leucopénia ou linfopénia, em 2 ou mais medições;</li><li>• Trombocitopénia &lt; 100000/mcL);</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ANA's;</li><li>• Ac anti-dsDNA (2x o valor de referência);</li><li>• Ac anti-SM;</li><li>• Ac anti-fosfolípido: anticoagulante lúpico ou RPR falso positivo (durante 6 meses ou mais) ou anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) ou anti-beta 2 glicoproteína (IgA, IgG, IgM);</li><li>• Hipocomplementémia: C3, C4 e CH50;</li><li>• Coombs directo positivo.</li></ul>
<b>Diagnóstico:</b> 4 critérios (com pelo menos 1 clínico e 1 imunológico) OU presença de nefrite lúpica confirmada por biópsia e ANA's ou Ac anti-dsDNA positivos	

## American College of Rheumatology (1997)

### CrITÉrios

- Fotosensibilidade;
- Rash malar;
- Rash discóide;
- Úlceras orais ou nasais;
- Artrite não erosiva em duas ou mais articulações periféricas;
- Serosite: pleurite ou pericardite;
- Envolvimento renal: proteinúria > 500 mg/24 horas ou > +++ ou cilindros celulares;
- Alterações neurológicas: convulsões ou psicose;
- Alterações hematológicas: anemia hemolítica com reticulocitose ou leucopénia ou linfopénia ou trombocitopénia;
- ANAs;
- Outros fenómenos imunológicos (anti-dsDNA ou anti-SM ou anti-fosfolípido - anti-cardiolipina, IgM ou IgG, anticoagulante lúpico, RPR falso positivo durante  $\chi$  6 meses

**4 dos 11 critérios, em qualquer intervalo de tempo:** sensibilidade 85% e especificidade 95%

Existem algumas circunstâncias especiais, nas quais o tratamento é semelhante, embora não se cumpram os critérios de diagnóstico de LES

• **Doente com diagnóstico provável de LES**, no qual este poderá ser estabelecido se estiverem presentes **2 ou 3 critérios ARC ou SLICC e pelo menos um dos seguintes:**

- Neurite óptica, meningite asséptica;
  - Hematúria glomerular;
  - Pneumonite, hemorragia pulmonar, hipertensão pulmonar, doença do interstício pulmonar;
  - Miocardite, endocardite de Libman-Sacks;
  - Vasculite abdominal;
  - Fenómeno de Raynaud;
  - Elevação de parâmetros de fase aguda: VS e PCR.
- Doente com **diagnóstico possível de LES**, se apresenta apenas **1 critério ARC ou SLICC** e um dos elementos acima referidos.

• **Diagnóstico diferencial**

- Lúpus induzido por fármacos (distribuição por sexo 1:1, com anticorpos anti-histonas em 80-90%, sem anticorpos anti-dsDNA ou

- hipocomplementémia, sem envolvimento renal ou neurológico, resolvendo com suspensão do fármaco - clorpromazina, hidralazina, isoniazida, metildopa, procainamida, quinidina, minociclina);
- Doenças infecciosas: pericardite aguda, endocardite infecciosa, doença de Lyme, CMV, EBV, parvovírus B19, VIH, VHB, VHC;
  - Outras doenças auto-imunes: síndrome anti-fosfolípido, AR, rúpus (elementos do LES e da AR com artropatia erosiva), síndrome de Sjögren, fibromialgia, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, doença mista do tecido conjuntivo (Ac anti-RNP), esclerodermia, polimiosite, dermatomiosite, vasculites, doença de Behçet, doença de Still do adulto, doença de Kikuchi, doença do soro;
  - Doenças hematológicas: linfoma de células B, leucemias, SMD, púrpura trombocitopénica trombótica

## • Tratamento

O tratamento é estabelecido de acordo com a queixa predominante, com uma indicação para todos os doentes serem tratados com hidroxiquina (200 a 400 mg, 2x/dia) ou cloroquina, excepto se contraindicadas.

- Medidas não farmacológicas: evitar exposição à luz solar e tabagismo, promover dieta adequada, eventual suplementação com vitamina D (se corticoterapia prolongada) e exercício físico;
- Medidas farmacológicas para controlo da doença:
  - a) LES ligeiro: hidroxiquina/cloroquina e AINEs e/ou ciclos curtos de corticoterapia;
  - b) LES moderado: hidroxiquina/cloroquina e ciclo de curta duração de corticoide (5-15 mg de prednisona ou equivalente) com desmame assim que verificado efeito da hidroxiquina; considerar azatioprina, micofenolato de mofetil ou metotrexato (utilizado na artrite crónica) se doença refractária a AINEs ou impossibilidade de reduzir corticoterapia;
  - c) LES grave (envolvimento de órgãos maior, renal e neurológico): período inicial de imunossupressão intensiva (indução), com corticoterapia em alta dose 1-2 mg/kg/dia de prednisona (ou equivalente) ou pulsos endovenosos intermitentes de metilpre-

- dnisolona; considerar associação a outros imunossuppressores (micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, ciclosporina, rituximab); após controlo da doença, tratamento de manutenção com doses mais baixas e menos tóxicas dos fármacos;
- d) Nefrite lúpica: classe I e II não necessita de imunossupressão; classe III e IV ou mista V + III/IV têm indicação para corticoterapia e imunossupressão com ciclofosfamida/micofenolato/azatioprina (indução e manutenção)
- e) Agentes biológicos: belimumab (inibidor do estimulador dos linfócitos B) rituximab (indicação off-label para resgate, depleção de células B).
- Outras: bifosfonatos profiláticos, IECA ou ARA na nefrite lúpica, vacinação contra Meningococcus, Pneumococcus e Haemophilus, vacina anual da gripe (evitar vacinas com agentes vivos em doentes imunossuprimidos); se terapêutica com metotrexato, considerar suplementação com ácido fólico; evitar fármacos com estrogénio, sulfonamidas;

Algumas questões adicionais a considerar:

- Febre num doente com LES poderá constituir indicação para internamento, sobretudo num doente imunossuprimido, com hipocomplementémia e asplenia funcional (apesar da susceptibilidade associada às duas últimas ser baixa), com risco aumentado de infecção grave a agentes capsulados; limitar a imunossupressão a corticóides e tratar empiricamente a infecção até obtenção dos resultados culturais;
- Constituem emergências (com indicação para corticoterapia em alta dose ou ciclofosfamida): envolvimento neurológico grave, vasculite sistémica, trombocitopénia grave com síndrome trombocitopénia trombótica like, glomerulonefrite rapidamente progressiva, hemorragia alveolar difusa;
- A gravidez pensa-se poder ser um factor de risco para activação da doença (não consensual); a doença deverá estar bem controlada pelo menos 6 meses antes da concepção; os fármacos mais adequados durante a gravidez são: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, azatioprina e hidroxiclóricoquina; estão contraindicados: micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato.

## • Prognóstico e seguimento

Reavaliações clínico-laboratoriais a cada 3 meses: hemograma, PCR, VS, exame sumário de urina com sedimento, proteinúria, função renal, anticorpo anti-dsDNA (flutuações de acordo com actividade da doença, sobretudo se glomerulonefrite), complementémia (C3, C4 e CH50, cuja diminuição está associada a nefrite lúpica); não está indicada a repetição de doseamentos de ANAs ou ENAs (sem relação com actividade da doença).

Os períodos de remissão completa da doença serão raros e de curta duração.

Considerar ainda monitorização dos efeitos secundários do tratamento da doença: se corticoterapia, controlar a glicémia, tensão arterial e densidade óssea (se tratamento > 3 meses em dose igual ou superior a 7.5 mg/dia de prednisona); se hidroxiclороquina, recomendar fundoscopia semestral/anual, por risco de maculopatia; se azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato ou micofenolato, monitorizar hemograma, função renal, função hepática, albumina, fosfatase alcalina e ácido úrico.