

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Marina Moderoso Rezende**

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO DE LITERATURA  
COM ÊNFASE EM NEFRITE LÚPICA.**

**São Paulo**

**2018**

**Marina Moderoso Rezende**

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: revisão de literatura com  
ênfase em nefrite lúpica.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Professor Dr. Michelangelo Juvenale, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2018**

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que me ajudaram e apoiaram durante a execução deste trabalho. Ao meu pai, que me sempre me apoiou, e me impulsionou. À minha família, que esteve ao meu lado. Aos meus amigos, que foram cruciais para me encorajar e me apoiar sempre que preciso, e estiveram ao meu lado segurando minha mão. Às minhas amigas da faculdade, que me fizeram companhia em todos os momentos, e sempre acreditaram em mim. E por fim, agradeço ao meu orientador, professor Michelangelo, que me guiou e direcionou para a execução deste trabalho.

Marina Moderoso Rezende

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO DE LITERATURA COM ÊNFASE  
EM NEFRITE LÚPICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Professor Dr. Michelangelo Juvenale, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Professor Dr. Rodrigo Vela – Centro Universitário São Camilo

---

Professor Dr. Michelangelo Juvenale (orientador) - Centro Universitário São Camilo

## **RESUMO**

REZENDE, Marina M. **LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: revisão de literatura com ênfase em nefrite lúpica**. 2018. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua causa permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. O início da doença pode ser agudo ou insidioso. Os sintomas convencionais consistem em perda de peso, mal-estar e letargia. Qualquer sistema orgânico pode ser afetado. O envolvimento renal no LES é uma causa significativa de morbidade e mortalidade pois pode progredir para insuficiência renal e ter complicações relacionadas ao tratamento. A nefrite é a principal causa de internações entre os pacientes. A patogênese renal é complexa e é geralmente iniciada pela deposição de imunocomplexos na região glomerular, que são formados por autoanticorpos contra DNA, e antígenos glomerulares. Em pacientes com nefrite do LES, ocorre acúmulo granular de autoanticorpos e de complemento ao longo da membrana basal glomerular. Na microscopia eletrônica, esses depósitos são observados em locais subepiteliais, subendoteliais e mesangiais. Muitos ainda carregam o mito de que todo diagnóstico desta doença é sombrio e inevitavelmente ligado e desfechos ruins. A maioria dos pacientes terá boa evolução e qualidade de vida, tendo adesão e participação ativa dentro de seu tratamento. Deve saber o que é a doença, quais são seus riscos e quais são os recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento, particularmente os que dependem diretamente de sua atitude e estilo de vida.

**Palavras-chaves:** Lúpus eritematoso sistêmico. LES. Doença autoimune. Doenças reumáticas. Autoanticorpos. Autoimunidade. Nefrite Lúpica. Glomerulonefrite.

## **ABSTRACT**

REZENDE, Marina M. **SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: literature review emphasizing on lupus nephritis**. 2018. 40p. Work of Course Conclusion (Graduation in Biomedicine). University Center São Camilo, São Paulo, 2018.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies, formation and deposition of immunocomplexes, inflammation in multiple organs and tissue damage. Its cause remains unknown, but there is an important participation of hormonal, environmental, genetic and immunological factors for the onset of the disease. The origin of the disease may be acute or insidious. Conventional symptoms consist of weight loss, malaise and lethargy. Any organic system can be affected. Renal involvement in SLE is a significant cause of morbidity and mortality as it may progress to renal failure and have treatment-related complications. Nephritis is the leading cause of hospitalization among patients. Renal pathogenesis is complex and is usually initiated by the deposition of immunocomplexes in the glomerular region, which are formed by autoantibodies against DNA, and glomerular antigens. In patients with SLE nephritis, granular accumulation of autoantibodies and complement occur along the basal glomerular membrane. In electronic microscopy, these deposits are observed in subepithelial, subendothelial and mesangial sites. Many still carry the myth that every diagnosis of this disease is bleak and inevitably linked to bad outcomes. The majority of patients will have a good evolution and quality of life, having adherence and active participation in their treatment. They should know what the disease is, what its risks are, and what resources are available for diagnosis and treatment, particularly those that directly depend on your attitude and lifestyle.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus. SLE. Autoimmune diseases, Rheumatic diseases. Autoantibodies. Autoimmunity. Lupus nephritis. Glomerulonephritis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <b>Cromossomo e seus elementos</b> .....	17
Figura 2 – <b>Fotografia das mãos de paciente com LES</b> .....	18
Figura 3 – <b>Radiografia das mãos em paciente com LES</b> .....	19
Figura 4 – <b>Exantema “asa de borboleta”</b> .....	20
Figura 5 – <b>Corpúsculo cistóide</b> .....	21
Figura 6 – <b>Glomérulo renal</b> .....	25
Figura 7 – <b>Glomérulo renal de paciente com LES</b> .....	25
Figura 8 – <b>Imunocomplexos acumulados em forma de grumos na membrana basal dos glomérulos</b> .....	26
Figura 9 – <b>FAN nuclear pontilhado grosso</b> .....	29
Figura 10 – <b>Elisa indireto</b> .....	30
Figura 11 – <b>Elisa direto</b> .....	30

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	8
2. OBJETIVOS.....	11
3. METODOLOGIA.....	12
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	13
4.1 Patogenia.....	13
4.2 Origem da doença.....	16
4.2.1 Aspectos genéticos.....	16
4.2.2 Aspectos ambientais.....	17
4.3 Manifestações clínicas.....	17
4.4 Nefrite Lúpica.....	21
4.5 Diagnóstico.....	28
4.6 Tratamento.....	32
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS. ....	35
6. REFERÊNCIAS.....	37

## 1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua causa permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. (GLADMAN, 2017).

Vários fatores estão ligados ao desenvolvimento da doença como predisposição genética, fatores ambientais, luz ultravioleta e alguns medicamentos, que interagem causando um estado de hiperatividade imunológica. (COIMBRA, COSTA, 2014).

LES apresenta formas clínicas leves, moderados e graves, visto que pode evoluir com agressão em diversos órgãos e sistemas. (COIMBRA, COSTA, 2014).

As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, nefrite, vasculite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. (GLADMAN, 2017).

Também podem ser observados sintomas como perda de peso, fadiga, febre, náusea, cefaleia, depressão, vômito, artralguas e mialgias, comprometimento de rins, articulações e pele. Existem onze critérios de classificação para comprovação do diagnóstico de LES, e é fundamental que o paciente apresente pelo menos quatro dessas características. (COIMBRA, COSTA, 2014).

O sistema imunológico produz anticorpos para proteger o organismo de antígenos (corpos estranhos). Havendo uma desorganização imunológica, o sistema defensivo deixa de distinguir entre os antígenos e as células e tecidos do próprio corpo, direcionando anticorpos contra o organismo, os quais reagem formando complexos imunológicos que crescem nos tecidos e podem causar inflamação, lesões e dores. (ARAÚJO, TRAVERSO-YÉPEZ, 2007).

Reconhece-se que esse tipo de doença crônica tem uma dimensão psicossomática prevalente, sendo importante considerar o estresse e o sofrimento

psicossocial no seu desencadeamento, evolução, agravamento e possível controle. (ARAÚJO, TRAVERSO-YÉPEZ, 2007).

Na antiguidade, cerca de 400 anos antes de Cristo, Hipócrates, referindo-se a lesões da pele, nomeou-as por *herpes esthiomenos*. Esta designação incluía numerosas afecções cutâneas, como por exemplo tuberculose, cancro, lepra e eventualmente lúpus. No século XIX, Robert Willan fez uma sistematização das doenças de pele, classificando-as com base nas suas observações clínicas. Denominou herpes às doenças vesiculares e lúpus às doenças destrutivas e ulcerativas da face. (DUTSCHMANN, 2006).

Por volta de 1851, o médico francês Pierre Lazenave, chamou a atenção para a presença de lesões cutâneas avermelhadas na face que cobriam as bochechas e o nariz de pacientes com LES que, como são semelhantes à mordida de lobo, foi utilizada a expressão “Lúpus” (lobo, em latim) para se referir a esta doença.

Em 1982, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) desenvolveu e validou um conjunto de critérios de classificação para alcançar uma definição consistente de LES para fins de pesquisa e vigilância epidemiológica; estes critérios foram atualizados, em 1997 e atualmente são usados para definição de casos. (ALARCÓN, PONS-ESTEL, UGARTE-GIL, 2017).

Em 2012, o grupo de Clínicas Colaboradoras Sistêmicas Lúpus Internacional (SLICC), que monitora a atividade da doença, realizou uma revisão dos critérios do ACR com o objetivo de estabelecer um conjunto mais preciso e clínico relevante; de fato, a relevância clínica foi adquirida e a sensibilidade aumentou, mas não tão específica quando comparada aos critérios revisados de 1997. Em resumo, os critérios de classificação do SLICC parecem ter um desempenho melhor do que os critérios revisados de ACR de 1997 em termos de sensibilidade, mas ao custo de perder alguma especificidade. Sendo que o SLICC verifica o score para medir dano tecidual causado pelo LES, e a ACR é necessária para fechar diagnóstico. (ALARCÓN, PONS-ESTEL, UGARTE-GIL, 2017).

Utilizando os critérios do ACR, as taxas de incidência global para LES variaram de aproximadamente 0,3 a 23,7 por 100.000 pessoas-ano, enquanto as taxas de prevalência variaram de 6,5 a 178,0 por 100.000.

O LES está presente por todo o mundo. Possui assim, uma incidência (por 100.000 pessoas-ano) maior nas Américas e na Oceania, e menor na Europa e na Ásia. A prevalência (por 100.000 habitantes) varia de 17-49% nas regiões europeias, de 43-45% na Ásia, de 45-52% na Oceania e de 40-60% no continente americano.

As variações observadas nessas taxas em todo o mundo representam diferenças nas características dos pacientes tais como idade, sexo, origem étnica/racial, situação socioeconômica, região geográfica e nacional de origem e exposição a fatores ambientais. (ALARCÓN, PONS-ESTEL, UGARTE-GIL, 2017).

A incidência de crianças com LES e as taxas de prevalência são consideravelmente menor do que as taxas adultas. E é amplamente datado que o LES é muito mais comum em mulheres do que em homens com uma proporção próxima de 9: 1. O *Medicaid* afirma que, a incidência e prevalência de LES é seis vezes maior em mulheres do que em homens. (ALARCÓN, PONS-ESTEL, UGARTE-GIL, 2017).

O diagnóstico do LES deve ser realizado com cuidado, devido os sinais e sintomas estarem relacionados com várias doenças. Com objetivo de reduzir as dificuldades, e por ser uma doença que apresenta manifestações clínicas variáveis e começo insidioso especialmente na fase inicial, o diagnóstico da doença é feito através de análises laboratoriais acompanhado de uma investigação clínica. (COIMBRA, COSTA, 2014).

A avaliação laboratorial pode auxiliar o diagnóstico por meio da constatação de alterações em componentes sanguíneos, como diminuição do número de leucócitos, plaquetas e alterações do sedimento urinário. É importante ressaltar que o teste de FAN, ou seja, a pesquisa de anticorpos antinucleares, é imprescindível para o diagnóstico da doença. (COIMBRA, COSTA, 2014).

Um dos aspectos importantes são as novas estratégias necessárias para diminuir os danos decorrentes da doença, e reduzir a morbidade induzida pelo tratamento, que deve levar em conta a relação risco/benefício, e os pacientes com LES devem obter orientações acerca da doença e sua evolução. É necessário informar que o tratamento indicado contribui, na maioria dos pacientes, para uma vida longa, produtiva e com boa qualidade. Para uma melhora da doença e seu prognóstico é importante um acompanhamento médico e adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico. (COIMBRA, COSTA, 2014).

## **2. OBJETIVOS**

Realizar revisão bibliográfica sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico, destacando a relevância da doença em sua manifestação clínica no sistema renal.

Reunir informações sobre lúpus eritematoso sistêmico, descrevendo sua origem, dados epidemiológicos, patogenia, sintomas, diagnóstico e tratamento da doença.

### 3. METODOLOGIA

Para o presente trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico, no qual foram selecionados artigos científicos nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico e em revistas eletrônicas, além de livros da biblioteca Pe. Inocente Radrizzanni através de descritores como: “*lúpus eritematoso sistêmico*” “*systemic lupus erithematosus*” “*SLE*” “*autoimmune diseases*” “*reumatic diseases*” “*lúpus nephritis*” “*glomerulonephritis*” durante os meses de janeiro a setembro de 2018 para a composição do texto. Como critério de aceitação dos artigos, foram selecionados os que se apresentavam nos idiomas português ou inglês.

## 4. ARTIGO CIENTÍFICO

### 4.1 Patogenia

LES é uma doença heterogênea e afeta diferentes indivíduos, pode progredir e se manifestar de modos distintos. Sua progressão é difícil de prever no início, embora vários fatores possam indicar uma doença mais frequente ou agressiva. (LIPSKY, 2001).

Ele tem sido considerado o protótipo de doença autoimune sistêmica por estar associado à produção de autoanticorpos, alguns dos quais parecem causar consequências patogênicas. (LIPSKY, 2001).

Pacientes com LES produzem níveis extremamente altos de anticorpos anti-DNA. Entre possíveis explicações estão: aumento da atividade de células TCD4+ (linfócitos T auxiliares), falha nas células que suprimem a ativação de linfócitos B, ou incapacidade dos fagócitos de eliminar os imunocomplexos. (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002).

Os autoanticorpos produzidos dirigem-se contra componentes nucleares, como: DNA de filamentos simples e de filamento duplo, histonas, pequenas ribonucleoproteínas nucleares como RNP-Sm, La-SSB e a partícula ribonucleoproteína Ro,. (PARSLOW et al., 2018).

Indivíduos normais produzem anticorpos contra os componentes nucleares que geralmente são do tipo IgM, e apresentam baixa afinidade. No entanto, caso haja a ação das células T, as células B podem sofrer uma troca do isótopo e mutação somática, resultando na produção de anticorpos do tipo IgG, de alta afinidade. (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002).

O mecanismo de produção de anticorpos anti-DNA ocorre pelo reconhecimento por linfócitos B do próprio DNA modificado, associado a proteínas nucleossomais. A endocitose de anticorpos (Igs) associadas com o imunocomplexo na membrana de linfócitos B leva o processamento desse complexo e à apresentação de peptídeos aos linfócitos T auxiliares. Os linfócitos T ativados estimulam os linfócitos B a produzirem autoanticorpos específicos para o DNA e outros componentes do complexo antigênico. (BALESTIERI, 2006).

Ainda não se sabe se o defeito patogênico primário ocorre nos linfócitos B (falha na tolerância periférica ou central), nos linfócitos T auxiliares ou em ambos. A maior população de linfócitos TCD4 presentes em pacientes com LES reage com peptídeos derivados de proteínas nucleossomais. (BALESTIERI, 2006).

Esta doença está associada a diversas anormalidades imunorreguladoras. Um interesse considerável tem sido focado em anormalidades nas respostas de células T ou produção de citocinas de células T e/ou controle defeituoso por células T reguladoras. (LIPSKY, 2001).

A hiperatividade de células B e a produção de autoanticorpos são consideradas marcas na patogênese de LES. Consequentemente, a segmentação das células B e da função destas células tem sido considerada uma abordagem terapêutica racional. (ADAMICHOU, GEORGAKIS, BERTSIAS, 2018).

No contexto de ratos *MRL-Fas/pr* com tendência a lúpus, as células B foram consideradas indispensáveis para a inflamação dos rins; camundongos transgênicos que não secretam imunoglobulina ainda exibiram nefrite intersticial e vasculite significativas, embora em menor extensão em comparação às cepas *MRL-Fas/pr*. Ressaltando assim, um papel importante para as funções das células B que não a produção de autoanticorpos. (ADAMICHOU, GEORGAKIS, BERTSIAS, 2018).

Ao inativar a proteína adaptadora MyD88 (que medeia a sinalização do receptor TLR) especificamente nas células B, Teichmann et al. mostraram que camundongos *MRL-Fas/pr* diminuíram a nefrite e reduziram infiltrados de linfócitos T intersticiais independentes de anticorpos, sugerindo que as células B auto-reativas podem ativar diretamente as células T nefrotóxicas. Evidências mais recentes implicam fatores intrínsecos de células B, como STAT1 e IL-6, na ativação local de células TH foliculares e na formação de centros germinativos. (ADAMICHOU, GEORGAKIS, BERTSIAS, 2018).

Assim, foi evidenciada a presença de infiltrados intra-renais de células B em pacientes com nefrite lúpica (NL), com a maioria das células B mostrando um fenótipo maduro não produtor de anticorpos com capacidade de apresentação de antígeno (ADAMICHOU, GEORGAKIS, BERTSIAS, 2018).

A ativação e diferenciação aumentada de células B em LES ocorre devido a ação do fator de ativação das células B (BAFF), também conhecido como BLyS (estimulador de linfócitos B), um fator de crescimento/citocina que pertence à superfamília do TNF. Juntamente com APRIL (um ligante indutor de proliferação), o BAFF promove a sobrevivência de células B através da regulação positiva de proteínas anti-apoptóticas, conduzindo o switch de classe de imunoglobulinas (Ig) e diferenciação de células plasmáticas. As concentrações séricas de BAFF estão correlacionadas positivamente com a atividade da doença em pacientes com LES. (ADAMICHOU, GEORGAKIS, BERTSIAS, 2018).

Os autoanticorpos parecem desempenhar o papel chave na patogenia. Os complexos desses anticorpos e seus antígenos podem lesar os tecidos ao ativar o complemento e ao ocupar receptores Fc de imunoglobulina G nos macrófagos e em outras células inflamatórias. (PARSLOW et al., 2018).

Os componentes imunes formados por esses anticorpos e os respectivos antígenos não são removidos da circulação e, conseqüentemente, são depositados nos glomérulos renais, nas articulações, na pele e nos vasos sanguíneos, o que provoca processos inflamatórios. (BALESTIERI, 2006).

A redução dos níveis de C4 (proteína inicial da via clássica do complemento), é constatada com frequência nos pacientes com LES, e pode contribuir para a não remoção dos complexos imunes da circulação pelos macrófagos do fígado e do baço. (BALESTIERI, 2006).

A eliminação comprometida de imunocomplexos pode explicar a associação de LES a essas deficiências de complemento. Assim, o comprometimento da eliminação de corpos apoptóticos ocorre devido à ausência dos componentes iniciais do complemento. Os autoantígenos nucleares concentram-se em vesículas encontradas na superfície de queratinócitos que sofrem morte celular programada. Portanto, a permanência destes corpos apoptóticos pode aumentar a exposição dos anticorpos antinucleares observados no LES aos antígenos-alvo. (PARSLOW et al., 2018).

## 4.2 Origem da doença

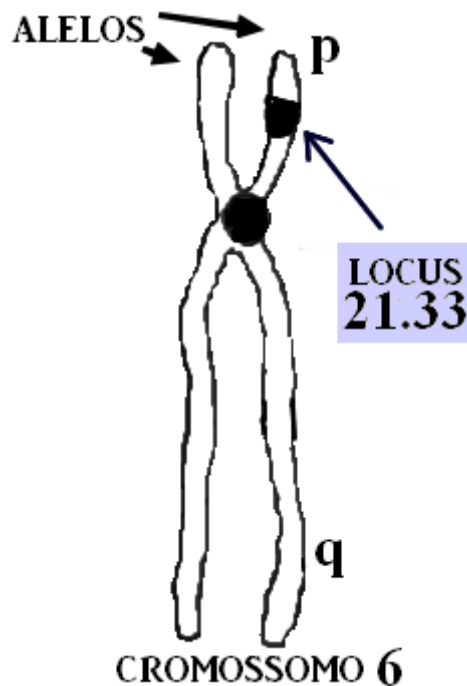
### 4.2.1 Aspectos genéticos

A doença possui causa não esclarecida e o seu desenvolvimento está ligado a alterações imunológicas, predisposição genética e a fatores ambientais, como luz ultravioleta, vírus e alguns medicamentos. (CONDE et al., 2009).

A identificação de genes de suscetibilidade é uma área de investigação ativa, pois atualmente não há definição exata dos genes que podem dar origem ao LES. Os alelos dos antígenos leucocitários humanos, como HLA-DR2 E HLA-DR3 e HLA de classe II também estão associados ao desenvolvimento de anticorpos contra autoantígenos específicos, um exemplo seria a ligação observada entre certos alelos HLA-DQ e anticorpos produzidos contra a partícula Ro. (PARSLOW et al., 2018).

O gene de suscetibilidade conhecido mais comum é um alelo nulo no locus C4A, situado na região do HLA de classe II que está associado a um risco relativo de LES de 6 a 10. Até mesmo a deficiência homozigótica de C4A não leva a ausência da proteína C4, já que os alelos C4B também a codificam. A figura 1 ilustra um cromossomo, que neste caso, codifica a proteína C4. A prevalência do LES apresenta-se elevada nos raros indivíduos que apresentam deficiência completa da proteína C4 ou de outros componentes iniciais da via clássica do sistema complemento. (PARSLOW et al., 2018).

**Figura 1: Cromossomo, com seus elementos indicados.** – O locus situado na imagem é o local que cada gene ocupa no cromossomo. Com a deficiência homozigótica de C4A, que se situa no cromossomo 6, há a ausência do gene no locus p21.33.



Fonte: Os autores, 2018

#### 4.2.2 Aspectos ambientais

Embora não se conheça o antígeno que estimula a síntese dos autoanticorpos, vários agentes infecciosos foram propostos. LES pode ser o resultado de uma resposta imune construída somente por alguns indivíduos geneticamente predispostos contra algum microrganismo comum no ambiente. (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002).

Outros fatores ambientais incluem luz ultravioleta que agrava a doença, influência de hormônios e a indução de sintomas semelhantes aos de LES induzidos por drogas. (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002).

#### 4.3 Manifestações clínicas

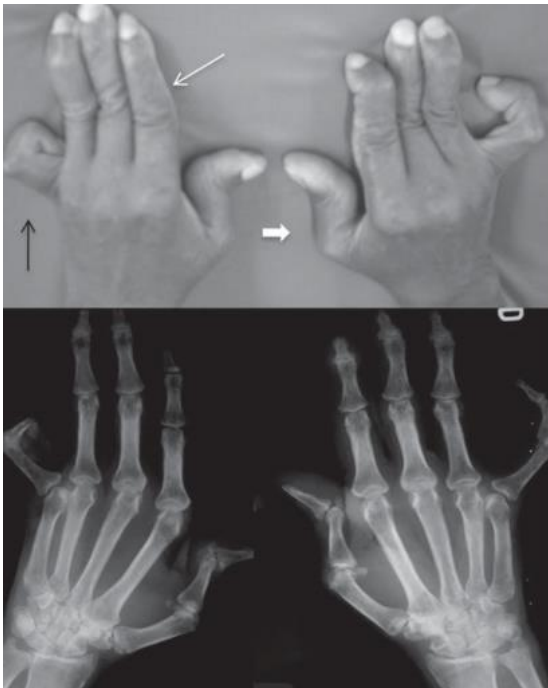
Em geral, doenças autoimunes sistêmicas foram diferenciadas de doenças autoimunes órgão-específicas. Acredita-se que as sistêmicas se desenvolvam como resultado de respostas imunes a um conjunto limitado de autoantígenos específicos, e acredita-se que as órgão-específicas emergem de uma anormalidade mais global na imunorregulação. (LIPSKY, 2001).

O início de LES pode ser agudo ou insidioso. Os sintomas convencionais consistem em perda de peso, mal-estar e letargia. Qualquer sistema orgânico pode ser afetado. (PARSLOW et al, 2018).

Artralgia e artrite são as manifestações articulares mais comuns no LES. A artrite é descrita como não erosiva e reversível, podendo acometer as mãos, punhos, joelhos e ombros em cerca de 80% dos pacientes. Na maioria dos casos, os locais acometidos por artrite são caracterizados por inflamação no local, com sinais como: vermelhidão, edema e alta temperatura. (RIBEIRO, 2011).

A artropatia de Jaccoud (AJ) é um tipo de artrite comum em LES, e também pode ocorrer em outras doenças como vasculite ou sarcoidose. Esta forma de artrite deformante lembra, inicialmente, aquelas observadas na artrite reumatoide. É caracterizada por desvio ulnar dos metacarpais, subluxações de metacarpofalângicas e deformidades em “pescoço de cisne” e em botoeira, além de deformidade em “Z” do polegar, como ilustra a figura 2. AJ se caracteriza pela presença infiltrado inflamatório na articulação, fibrose pericapsular e alterações microvasculares. (RIBEIRO, 2011).

**Figura 2 - Fotografia e radiografia das mãos de paciente com artrite de Jaccoud resultante de LES.**



Fonte: (RIBEIRO, 2011).

A lesão cutânea mais comum consiste em uma erupção eritematosa que afeta as áreas do corpo cronicamente expostas à luz ultravioleta. Alguns pacientes desenvolvem o clássico exantema “asa de borboleta” (figura 3); este pode regredir sem qualquer sequela, mas pode resultar em formação de cicatriz. Também pode se observar a formação de bolhas, púrpura, urticária, entre outros. (PARSLOW et al., 2018).

**Figura 3 – *Rash* malar ou exantema “asa de borboleta”.**



Fonte: (HARVEY et al, 1954).

O envolvimento cardiovascular tem se destacado em pacientes com LES. Estudos recentes utilizando modos avançados de diagnóstico permitiu a definição da prevalência e significância das discretas manifestações cardíacas, como doenças valvulares, disfunção do miocárdio e doença pericárdica (forma mais comum de comprometimento cardíaco, podendo ser uma manifestação inicial da doença) (PARSLOW et al., 2018). Em outros estudos, foi encontrado casos de doença de artérias coronárias, que implicam na mortalidade e morbidade em pacientes com LES. (BOUMPAS et al., 1995).

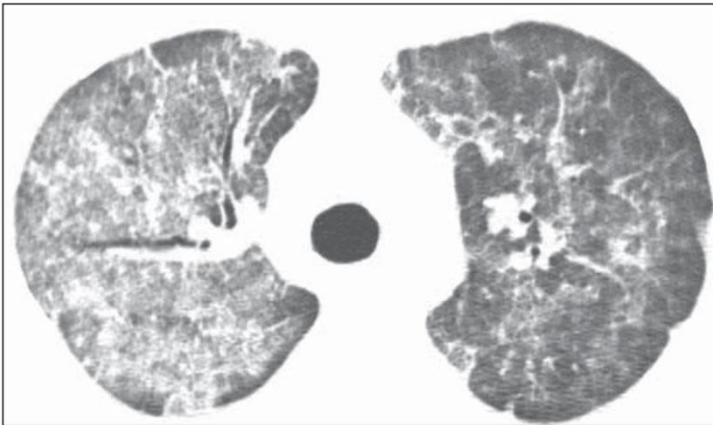
A patogênese da doença de válvulas cardíacas no LES é desconhecida, mas fatores contribuintes podem incluir degeneração fibrinóide nas válvulas, valvulite, cicatrização fibrótica, vasculite, entre outros. (BOUMPAS et al., 1995).

O envolvimento do sistema respiratório é relativamente comum, e possui manifestações clínicas como pleurite com ou sem infiltração. Uma doença pulmonar primária causada por LES pode resultar em diferentes anormalidades que podem ser

notadas em raio X pulmonar ou teste da função pulmonar. Uma doença pulmonar aguda tende a se desenvolver em associação com o LES de modo generalizado, enquanto em uma doença pulmonar crônica pode progredir independentemente da atividade de LES no resto do sistema orgânico. (BOUMPAS et al., 1995).

A figura 4 mostra uma hemorragia pulmonar difusa nos pulmões de um paciente com LES, há opacidades difusas com predomínio no pulmão direito e opacidades nodulares.

**Figura 4 - Tomografia computadorizada de pulmão em plano axial de paciente com LES.**

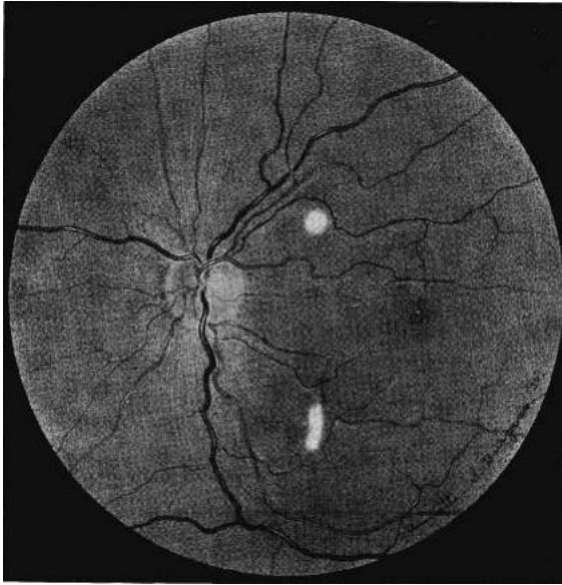


Fonte: (SILVA, MÜLLER, 2008).

É comum a ocorrência de vasculite nos pequenos vasos no LES ativo. A manifestação cutânea nos vasos de pequeno calibre incluem hemorragias subungueais, infartos na polpa dos dedos e úlceras atróficas. Também pode ocorrer vasculite intestinal, tendo como sintomas dores abdominais, diarreia e hemorragia. Pode se observar pancreatite, colecistite hepática aguda e crônica. As manifestações incluem desde infarto no intestino até acidentes vasculares cerebrais. (PARSLOW et al., 2018).

Há comprometimento ocular em 20-25% dos pacientes com a doença. O corpúsculo cistoide (**Figura 5**) é um achado retiniano característico, que consiste numa lesão exsudativa esbranquiçada de aspecto felpudo, causada pela degeneração focal da camada de fibras nervosas da retina secundária à vasculite retiniana. (PARSLOW et al., 2018).

**Figura 5 – Corpúsculo cistoide.**



Fonte: (HARVEY *et al.*, 1954).

A anemia constitui o achado hematológico mais comum no LES. Em 80% dos pacientes ocorre anemia normocítica normocrômica devido a mielossupressão. Alguns desenvolvem anemia hemolítica Coombs positiva. É comum leucopenia e trombocitopenia. O exame de urina pode revelar hematúria, proteinúria e cilindros eritrocitários e leucocitários, devido a destruição de células sanguíneas. (PARSLOW *et al.*, 2018).

As manifestações mais comuns no sistema nervoso central, consistem em psicose ou depressão. Além disso podem ocorrer convulsões, paralisia nervosa, meningite asséptica e enxaqueca. (PARSLOW *et al.*, 2018).

Em alguns casos, fármacos como hidralazina, procainamida, metildopa, isoniazida, entre outras; podem causar sintomas semelhantes ao quadro estabelecido pelo LES em indivíduos suscetíveis. Os sintomas mais comuns são artralgias, exantema, febre e pleurite; é raro ocorrer nefrite ou comprometimento do sistema nervoso central. (PARSLOW *et al.*, 2018).

#### **4.4 Nefrite Lúpica**

LES é caracterizada como uma doença sistêmica, e na maioria dos casos, ocorre principalmente comprometimento renal, podendo assim, se manifestar de

diferentes formas e evoluções. Está presente em até 60% dos pacientes. (DIÓGENES et al, 2009).

O envolvimento renal no LES é uma causa significativa de morbidade e mortalidade pois pode progredir para insuficiência renal e ter complicações relacionadas ao tratamento. A nefrite é a principal causa de internações entre os pacientes com LES. (MELO et al., 2009).

Em 1954, houve a introdução da biópsia renal como ferramenta importante na avaliação da gravidade e extensão das doenças renais, e com o início de técnicas de microscopia de imunofluorescência e eletrônica, na década de 1970, foram reconhecidos os padrões básicos de comprometimento renal no LES. (SOARES, TELLES, MOURA, 2005).

Os primeiros estudos realizados com biópsias renais em portadores de LES demonstraram que a evolução da doença estava diretamente relacionada ao grau e extensão inflamatória do compartimento glomerular. Assim, houve a necessidade de elaboração de um esquema que permitisse a categorização dos padrões histomorfológicos de lesão renal, e a estratificação dos pacientes conforme tais achados. (SOARES, TELLES, MOURA, 2005).

Em 1974, a base para a classificação patrocinada pela OMS foi constituída na reunião de Buffalo (NY), definindo assim, os algarismos romanos para categorizar as classes (Tabela 1).

**Tabela 1.** Classificação da OMS, 1974.

<b>I</b>	Normal sob todas as técnicas
<b>Ila</b>	Aspecto normal à microscopia óptica; depósitos de imunocomplexos à IF e/ou ME
<b>Ilb</b>	Glomerulonefrite mesangial – hiper celularidade mesangial com depósitos de imunocomplexos à IF e/ou ME
<b>III</b>	Glomerulonefrite proliferativa focal (< 50% dos glomérulos comprometidos)

<b>IV</b>	Glomerulonefrite proliferativa difusa (>50% dos glomérulos comprometidos)
<b>V</b>	Glomerulonefrite membranosa (pura ou combinada)

Fonte: (Adaptado de SOARES, TELLES, MOURA, 2005)

Pelos critérios da ACR, nefrite lúpica (NL) é definida pela presença de proteinúria persistente (> 0,5g nas 24 horas) ou pela cilindrúria. Entre os padrões histológicos elaborados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV) representa o subtipo mais prevalente e o de pior prognóstico.

Esdaile et al. estabeleceram uma correlação entre os achados clínico-laboratoriais e a classificação histológica da nefrite lúpica, com o intuito de orientar a conduta terapêutica e racionalizar a realização de procedimentos invasivos (Tabela 2).

**Tabela 2.** Correlação entre achados clínico-laboratoriais e classificação histológica da nefrite lúpica.

	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
Hipertensão arterial	Ausente	Rara	Frequente	Rara
Proteinúria (gramas/24horas)	< 1	< 2	1-20	3,5-20
Hematúria (hemácias/por campo)	5-15	5-15	> 15	Ausente
Leucocitúria (leucócitos por campo)	5-15	5-15	> 15	Ausente
Creatinina (mg/dL)	Normal	Normal ou aumentada	Frequentemente aumentada	Normal
Taxa de Filtração Glomerular (ml/min)	Normal	60-80	< 60	Normal
CH50	↓	↓	↓↓	Normal
C3	↓	↓	↓↓	Normal
Anti-dsDNA	↑	↑	↑↑	Normal

Fonte: (Adaptada de MELO et al, 2009)

Por fim, a classificação da ISN/RPS foi determinada (Tabela 3). Acredita-se que quase todos os casos de nefrite lúpica possam ser incluídos dentro de uma das 14

categorias do esquema proposto. Ainda não é possível avaliar o quão reprodutível e confiável é esse esquema, porém, o resgate da simplicidade pretendida em 1974 procura tornar mais fácil o aprendizado e a aplicação do esquema classificatório.

**Tabela 3** - Classificação da ISN/RPS, 2003.

I		GN mesangial mínima: aspecto normal à microscopia óptica; depósitos mesangiais à IF
II		GN proliferativa mesangial: expansão de matriz ou celularidade mesangial de qualquer grau à microscopia óptica; esparsos depósitos subepiteliais ou subendoteliais à IF/ME
III	A	GN proliferativa focal com lesões ativas
	A/C	GN proliferativa focal com lesões ativas e crônicas
	C	GN proliferativa focal com lesões crônicas
IV	S-A	GN proliferativa segmentar difusa, lesões ativas e necrotizantes
	G-A	GN proliferativa global difusa, lesões ativas e necrotizantes
	S-A/C	GN proliferativa segmentar difusa, lesões ativas e crônicas
	G-A/C	GN proliferativa global difusa, lesões ativas e crônicas
	S-C	GN proliferativa segmentar difusa, lesões crônicas com cicatrizes
	C-C	GN proliferativa global difusa, lesões crônicas com cicatrizes
V		GN membranosa – depósitos subepiteliais globais ou segmentares ou suas seqüelas à MO, IF ou ME, combinada ou não às classes III e IV
VI		Nefrite lúpica esclerosante avançada – mais de 90% de glomérulos escleróticos sem lesões ativas residuais

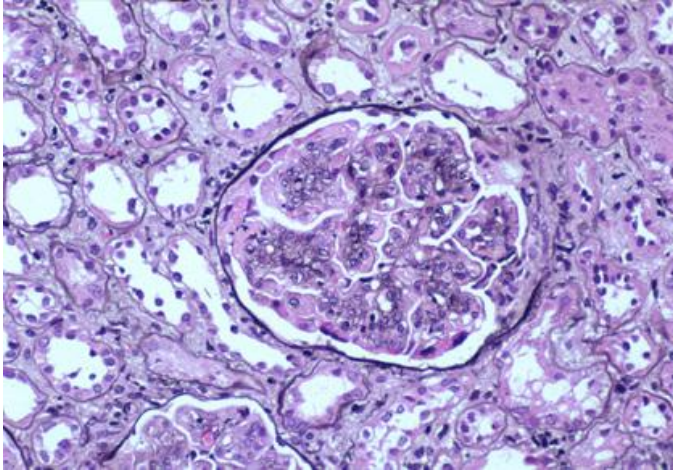
Fonte: (SOARES, TELLES, MOURA, 2005)

A glomerulonefrite mesangial manifesta-se na forma de hiper celularidade e a deposição de imunocomplexos no mesângio. Já na glomerulonefrite focal, ocorre proliferação segmentar em menos de 50% dos glomérulos; e é frequentemente benigna, embora possa evoluir para uma lesão grave. Na glomerulonefrite difusa há extensa proliferação celular em mais de 50% dos glomérulos, e há depósitos de imunocomplexos nas regiões subendoteliais. (PARSLOW et al., 2018).

A glomerulonefrite esclerosante é definida por um aumento na matriz mesangial, aderências capsulares, fibrose intersticial e esclerose vascular. Esta lesão não responde ao tratamento farmacológico. (PARSLOW et al., 2018).

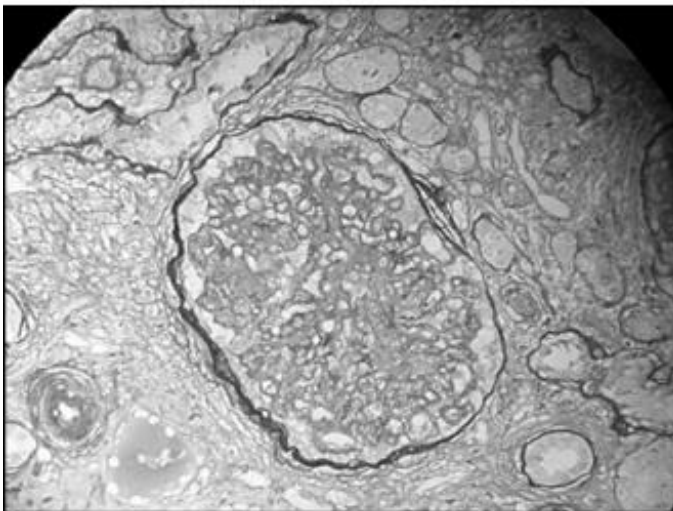
A figuras 6 e 7 ilustram microfotografias de rins. Há um glomérulo saudável na figura 6, e em comparação, na figura 7, há um glomérulo aumentado de volume, com hiper celularidade devido à alta proliferação celular. Há oclusão dos lumens capilares e alças capilares periféricas com duplo contorno. Vasos arteriais com hiperplasia fibrosa.

**Figura 6 - Glomérulo renal.**



Fonte: (*National Kidney Foundation*, 1999.)

**Figura 7 - Glomérulo renal de paciente com LES.**



Fonte: (DIÓGENES et al, 2009)

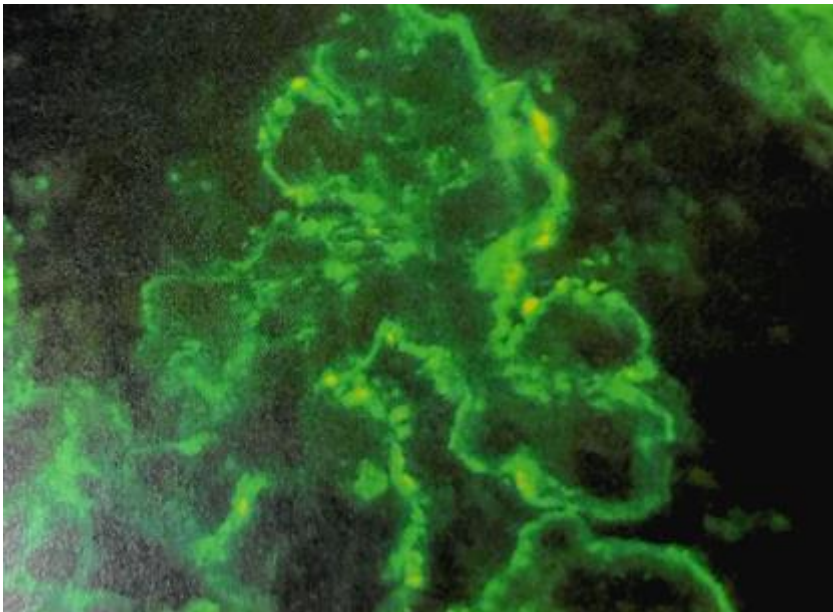
A localização de complexos imunes no rim parece ser o evento incitante para o desenvolvimento de NL. Autoanticorpos que reagem com o DNA e outros componentes celulares são característicos da doença, mas somente um subconjunto dos complexos imunes resultantes parecem ser nefritogênicos. (BOUMPAS et al., 1995).

A patogênese de NL é complexa e é geralmente iniciada pela deposição de imunocomplexos na região glomerular, que são formados por autoanticorpos contra

DNA, em maioria ds-DNA, e antígenos glomerulares. (ADAMICHOU, GEORGAKIS, BERTSIAS, 2018).

Os anticorpos anti-DNA formam complexos solúveis com o DNA liberado durante a desintegração do tecido normal, como a pele. Estes complexos são filtrados pelos rins, e assim se acumulam na membrana basal dos glomérulos, formando depósitos característicos, em forma de grumos, como mostra a Figura 8. (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002).

**Figura 8 – Imunocomplexos acumulados em forma de grumos na membrana basal dos glomérulos.**



Fonte: (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002)

Estes imunocomplexos podem ativar a cascata do complemento, células imunes via receptor Fc; assim induzindo a produção de citocinas, quimiocinas, e subsequente recrutamento de células inflamatórias. Em particular, um número de citocinas, como IL-6, IL-10 e TNF, tem sido implicado na NL devido aos seus diferentes efeitos na infiltração de células imunes, ativação e diferenciação destas células, e interferência com células endoteliais e parenquimatosas renais. (ADAMICHOU, GEORGAKIS, BERTSIAS, 2018).

O seu envolvimento é ainda apoiado por estudos genéticos que mostram que variantes do gene da citocina (por exemplo, fator de ativação da célula B [BAFF]) ou seus reguladores *upstream/downstream* (por exemplo, fator regulador do interferon)

contribuem para o aumento do risco de NL. As evidências acima mencionadas fornecem justificativa para o desenvolvimento e teste de estratégias de alvos de citocinas em pacientes com NL. (ADAMICHOU, GEORGAKIS, BERTSIAS, 2018).

Além disso, uma reatividade cruzada de autoanticorpos anti-DNA com antígenos de células glomerulares de superfície, e também com componentes normais da membrana basal e matriz mesangial, promove a formação de imunocomplexos e influencia a localização desses depósitos dentro dos glomérulos. (BOUMPAS et al., 1995).

Os complexos imunes estão presentes nos locais de lesão nos glomérulos e nos túbulos renais, em cerca de dois terços das biópsias renais, assim como os componentes do complemento. Estes podem ser derivados de complexos circulantes ou da combinação in situ de antígeno e anticorpo. (CAMERON, 1999).

Assim, fatores que levam à deposição de muitos complexos imunes pró-inflamatórios na região subendotelial da parede capilar glomerular, adjacente à circulação, podem induzir (através da liberação de componentes do complemento, citocinas) proliferação celular, resposta inflamatória, necrose e eventualmente fibrose. Alguns autoanticorpos penetram em células glomerulares, ligam-se aos núcleos e contribuem para proliferação glomerular. (BOUMPAS et al., 1995).

Estes depósitos na região subendotelial característicos de lúpus nefropático membranoso evoluem devido a interação de autoanticorpos com antígenos, como DNA e histonas, que se ligam a membrana basal de glomérulos devido a sua afinidade por seus componentes (fibronectina, colágeno, laminina, sulfato de heparina). Estes complexos também induzem uma proliferação relativamente pequena ou resposta inflamatória. A lesão da parede capilar glomerular parece ser induzida pela ativação do complemento e pela formação do complexo de ataque à membrana, C5b-9, que tem sido associado a esse tipo de lesão mediada por complexo imune ativo. (BOUMPAS et al., 1995).

Como alternativa, o antígeno DNA de fita-dupla pode ser retido na membrana basal dos glomérulos através de interações eletrostáticas com constituintes desta membrana, e em seguida capturar os anticorpos ao longo da filtração do sangue. (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002).

Os complexos formados ativam a cascata do complemento e atraem granulócitos. A patologia renal é classificada pela extensão das reações inflamatórias observadas nos rins. As lesões renais resultantes provocam um vazamento de proteínas (proteinúria), e, ocasionalmente hemorragia (hematúria), nos quais os sintomas aumentam ou diminuem de acordo com a taxa de formação de complexos. (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002).

Quando a doença se torna crônica, linfócitos TH1 migram ao local e atraem macrófagos, que agravam as lesões inflamatórias. (BENJAMINI, COICO, SUNSHINE, 2002).

#### 4.5 Diagnóstico

O diagnóstico de LES é definido pela presença de, no mínimo, 4 dos 11 critérios clínicos e laboratoriais determinadas pelo American College of Rheumatology (ACR), presentes a qualquer tempo da evolução da doença, sendo a presença do item 11 obrigatória. (Tabela 4). (BENDET, Z Aidan, Papisch, 2018).

**Tabela 4.** Critério de classificação do ACR para o diagnóstico de LES.

##### 1. Rash malar

##### 2. Lesão discóide

##### 3. Fotossensibilidade

##### 4. Úlceras da mucosa oral

##### 5. Artrite não-deformante

##### 6. Serosite

##### 7. Doença renal

##### 8. Envolvimento neurológico

##### 9. Alterações hematológicas

##### 10. Alterações imunológicas

##### 11. Fator antinuclear positivo (ANA/FAN)

Fonte: Adaptado de (BENDET, Z Aidan, Papisch, 2018).

Estando presente ou havendo suspeita de dois dos 11 critérios, já é recomendada a solicitação da pesquisa de anticorpos antinucleares. (KAVANAUGH, 2000). O exame conhecido como FAN ou ANA (Fator Antinuclear/Anticorpos antinucleares) deve ser visto como um teste de triagem de autoanticorpos nucleares

e citoplasmáticos. A técnica de Hep-2 elevou ainda mais sua sensibilidade de modo a detectar anticorpos em ampla gama de condições autoimunes, infecciosas ou mesmo em indivíduos saudáveis. (ASSIS, BAAKLINI, 2009).

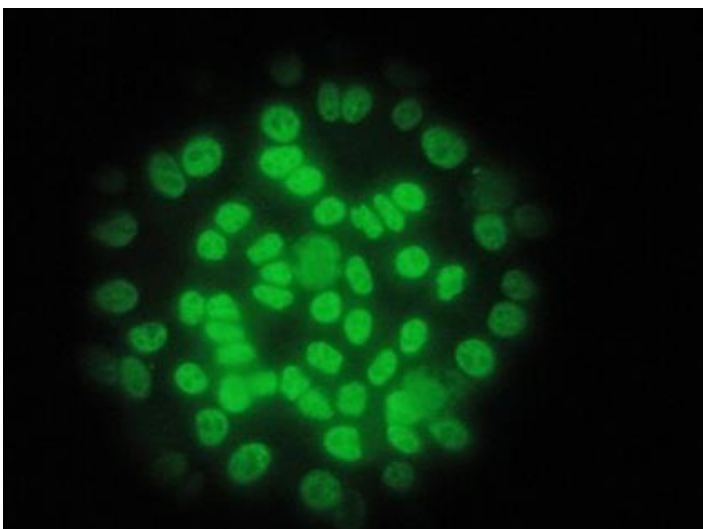
O teste de FAN ou ANA detecta a presença de autoanticorpos direcionados contra componentes celulares. A atual técnica utiliza imunofluorescência indireta com células HEp-2 (célula humana de linhagem epitelial derivada de carcinoma de *lounge*). (CEZAR et al., 2013).

A informação adquirida pelo teste de FAN resulta do reconhecimento de antígenos nucleares, nucleolares e citoplasmáticos, por autoanticorpos presentes no soro do paciente. A gamaglobulina marcada com fluorocromo mostra ao microscópio a distribuição dos autoantígenos. (CEZAR et al., 2013).

No contexto clínico sugestivo de LES, os padrões de FAN que mais conduzem ao diagnóstico são nucleares do tipo homogêneo, pontilhado grosso, pontilhado fino ou mesmo pontilhado fino denso, que exclui a possibilidade de doença reumática autoimune. (PARSLOW et al., 2018).

Assim, o teste possui três resultados: (1) a sua reatividade no soro, (2) a titulação desta reatividade e (3) o padrão celular da fluorescência (Figura 9). (CEZAR et al., 2013).

**Figura 9 - FAN nuclear pontilhado grosso.**

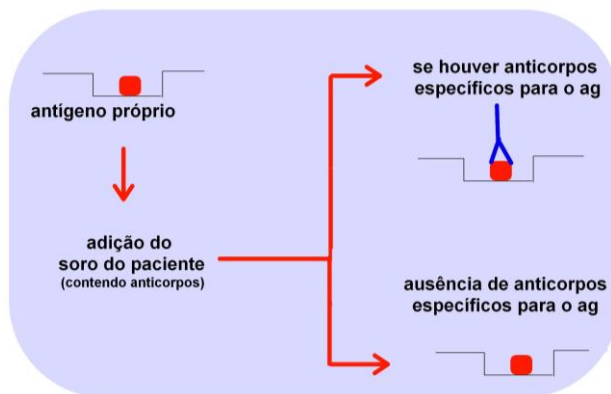


Fonte: (CUNHA, 2017)

Este teste é específico para o diagnóstico de LES, uma vez que apenas sugere a presença de autoanticorpos, visto que o soro de um paciente com qualquer doença reumática pode conter numerosos autoanticorpos contra diferentes constituintes nucleares. Entretanto, direciona o raciocínio clínico e a investigação laboratorial para a pesquisa de autoanticorpos específicos, como, por exemplo, anti-dsDNA, anti-ssA-Ro e anti-Sm, que poderão caracterizar melhor o quadro laboratorial. (ASSIS, BAAKLINI, 2009).

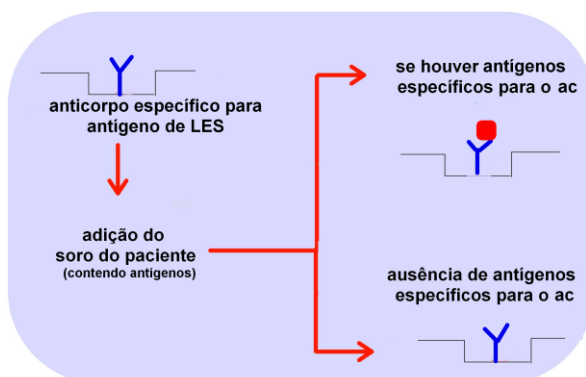
A pesquisa de autoanticorpos específicos pode ser feita por diferentes métodos. De modo geral, os ensaios por Elisa (Figuras 10 e 11) encontram maior reatividade, em decorrência do aumento da sensibilidade, mas há redução de especificidade.

**Figura 10 - Elisa indireto**



Fonte: (Os autores, 2018)

**Figura 11 - Elisa direto**



Fonte: (Os autores, 2018)

Os autoanticorpos específicos podem ser pedidos inicialmente diante de um diagnóstico muito provável para determinação de risco de lesão de certos órgãos ou podem suceder ao exame de FAN cujo resultado sugere contra quais antígenos são os anticorpos. (ASSIS, BAAKLINI, 2009).

Há 3 tipos de anticorpos anti-DNA que podem ser encontrados no soro de pacientes com LES, e, podem ter estrutura tanto IgM como IgG: anti-DNA de filamentos simples (ss-DNA); anti-DNA de filamento duplo (ds-DNA); e anticorpos que reagem a ambos os tipos de DNA. (PARSLOW et al., 2018).

Resultados com anticorpos anti-ds-DNA em altos títulos é característico de LES, e monitoram a atividade da doença, já anticorpos anti-ss-DNA não são tão específicos e podem dar positivo para outras doenças autoimunes. Anticorpos fixadores de complemento e anti-ds-DNA de alta avidéz podem estar associados ao desenvolvimento de doença renal. (PARSLOW et al., 2018).

Os autoanticorpos anti-Sm também são considerados marcadores de diagnóstico de LES segundo critérios do ACR. São anticorpos de alta especificidade (99%), porém com baixa sensibilidade (5 a 15%). (CONRAD et al., 2007).

Anticorpos anti-Sm são mais específicos, embora sejam menos frequentemente detectados, em aproximadamente 10% dos casos, e não apresentam relação com a evolução da doença. A presença de anticorpos anti-SSA (Ro) e anti-SSB (La) está relacionada com alguns quadros clínicos. (BENDET, ZAIDAN, PAPISCH, 2018).

Outros exames, como hemograma, creatinina, urina tipo I e radiografia de tórax, podem ser complementados por investigação com eletrocardiograma, ecocardiograma e enzimas hepáticas, conforme manifestações mais específicas. (ASSIS, BAAKLINI, 2009).

A dosagem sérica de proteínas do sistema complemento – complemento hemolítico total, C3 e C4 – pode identificar precocemente atividade da doença, particularmente manifestações renais mais intensas. (ASSIS, BAAKLINI, 2009). Os componentes individuais do complemento incluindo C3 e C4, e a atividade hemolítica do complemento total podem estar diminuídos durante a atividade da doença. (PARSLOW et al., 2018).

Outras avaliações devem ser realizadas, incluindo a biópsia renal, caso o paciente apresente significativa proteinúria ou hematúria. (BENDET, ZAIDAN, PAPISCH, 2018).

Em pacientes com nefrite do LES, ocorre acúmulo granular de autoanticorpos e de complemento ao longo da membrana basal glomerular. Na microscopia eletrônica, esses depósitos são observados em locais subepiteliais, subendoteliais e mesangiais. (PARSLOW et al., 2018).

Os parâmetros utilizados para avaliar o envolvimento renal e o monitoramento da terapêutica são: exame do sedimento urinário, proteinúria de 24 horas, creatinina e albumina séricas, depuração de creatinina, C3 e anti-dsDNA; e na biópsia renal: é recomendável realização em pacientes com envolvimento renal, caracterizado por cilindrúria e/ou proteinúria maior que 0,5 g/24 horas e/ou alteração da função renal, excluindo-se sua indicação na nefropatia crônico terminal. Este procedimento poderá melhor orientar o tratamento e o prognóstico. (BORBA et al., 2008).

#### **4.6 Tratamento**

Muitos ainda carregam o mito de que todo diagnóstico de LES é sombrio e inevitavelmente ligado e desfechos ruins. A maioria dos pacientes terá boa evolução e qualidade de vida, tendo adesão e participação ativa dentro de seu tratamento. Deve saber o que é a doença, quais são seus riscos e quais são os recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento, particularmente os que dependem diretamente de sua atitude e estilo de vida. (ASSIS, BAAKLINI, 2009).

Dependendo da gravidade da doença, não há a necessidade de nenhum tratamento, ou o paciente pode exigir apenas tratamentos mínimos, como a utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais e antimaláricos; ou tratamentos intensivos, utilização de corticoides ou agentes citotóxicos. (PARSLOW et al, 2018).

Os principais objetivos do tratamento da nefropatia são controlar a atividade inflamatória e prevenir a evolução para a insuficiência renal crônica. (BORBA et al., 2008).

O tratamento não é o tratamento utilizado em 100% dos casos de LES, embora essa medicação tenha diversas indicações e frequentemente seja mantida em dose baixa para controle da doença. É recomendada a terapia durante o menor

tempo e na menor dose efetiva possíveis, pois a maior parte das complicações é dose e tempo-dependente. O contexto de maior risco é a presença de infecção, que não é incomum. Doses altas devem ser justificadas por acometimentos graves. (ASSIS, BAAKLINI, 2009).

Para pacientes com glomerulonefrites proliferativas, glicocorticoide em altas doses é o fármaco de escolha para a doença ativa pelo período de 6 a 8 semanas, seguindo-se sua redução progressiva. A pulsoterapia com metilprednisolona está indicada para os casos mais graves. (BORBA et al., 2008).

Nas nefrites proliferativas está indicada uma fase de indução com agentes imunossupressores citostáticos (nos primeiros 6 meses), particularmente a ciclofosfamida endovenosa, inicialmente sob a forma de pulsos mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais, até um ano após a remissão da nefrite. (BORBA et al., 2008).

A ciclofosfamida é considerada a terapia mais efetiva para o tratamento inicial de nefrite lúpica grave atualmente devido ao seu mecanismo de ação que atua diretamente na replicação do DNA do DNA, entretanto, como esta não é capaz de controlar todos os casos e em razão de sua toxicidade, novos esquemas terapêuticos devem ser avaliados. (BORBA et al., 2008).

Estudos evidenciaram a superioridade do uso associado de imunossupressores na preservação da função renal e na sobrevida dos pacientes com nefrite lúpica, quando comparado ao uso isolado de glicocorticosteróides, sem que se comprovasse superioridade de um imunossupressor sobre o outro. (BORBA et al., 2008).

O micofenolatomofetil é um inibidor reversível da enzima envolvida no controle da síntese de novo das purinas. Foi estimado que este fármaco é superior em relação à ciclofosfamida, mas no momento seus resultados são considerados equiparáveis para o tratamento de nefrites proliferativas. Seu custo também é alto, portanto costuma ser utilizado no contexto de falha de resposta. (ASSIS, BAAKLINI, 2009).

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico, e, tem sido estudado para controle de manifestações autoimunes, principalmente renais refratárias, para aqueles com efeitos adversos aos tratamentos convencionais. Sua indicação mais adequada

deve ser esclarecida nos próximos anos, porém seu custo ainda é muito elevado. (ASSIS, BAAKLINI, 2009).

Na situação de evolução para a perda crônica e evolutiva da função renal, com depuração de creatinina menor que 30 mL/min, a terapia imunossupressora não é indicada. A terapêutica substitutiva poderá ser o transplante renal, sendo que, deverá obedecer a prazo não inferior a um ano de remissão da atividade da doença. (BORBA et al., 2008).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

LES é uma doença caracterizada como autoimune e sistêmica devido à produção de autoanticorpos contra componentes nucleares, como DNA, e podendo assim, causar consequências patogênicas. O desenvolvimento da doença pode ser causado por predisposição genética, fatores ambientais ou alterações imunológicas.

Atualmente não há definição exata de genes de suscetibilidade à doença. Mas já se é conhecida a relevância dos alelos dos antígenos leucocitários humanos, como HLA-DR2 E HLA-DR3 e HLA de classe II pois estão associados ao desenvolvimento de anticorpos contra autoantígenos específicos.

Algumas explicações para as tais consequências são alterações na função de células imunes como: falha nas células que inibem a ativação de linfócitos B, aumento da atividade de linfócitos TCD4 ou incapacidade da eliminação dos imunocomplexos pelos fagócitos. Uma destas anormalidades possui um papel importante na evolução da autoimunidade e das lesões teciduais.

A nefrite lúpica está presente em até 60% dos pacientes, e, sua evolução está diretamente relacionada ao grau e extensão inflamatória do comprometimento glomerular. A localização de complexos imunes nos rins é o evento incitante para o desenvolvimento da doença no local.

O envolvimento renal no LES é uma causa significativa de morbidade e mortalidade pois pode evoluir para insuficiência renal e ter complicações relacionadas ao tratamento.

O diagnóstico da doença é definido pela presença de, pelo menos, 4 dos 11 critérios definidos pela ACR. E, mesmo que o paciente obtenha apenas 2 desses critérios, ainda é indicada a solicitação da pesquisa de anticorpos antinucleares. Resultados de testes imunológicos (como Elisa, teste de FAN), somado aos de exames laboratoriais e/ou biópsias e exames de imagem proporcionam um bom diagnóstico.

A presença de autoanticorpos específicos e característicos no LES, como anti-Sm, anti-SSA e anti-SSB são relevantes no diagnóstico, pois apresentam positividade apenas na atividade desta doença autoimune. Já autoanticorpos anti-DNA podem aparecer em diversas outras doenças autoimunes.

O tratamento pode variar de acordo com a gravidade da doença. Em alguns casos não há a necessidade do uso de medicamentos; já em outros, há o uso anti-inflamatórios não-esteroidais ou antimaláricos como tratamentos mínimos. Em casos mais graves, o tratamento é feito com imunossupressores, entre eles corticosteroides e agentes imunossupressores citostáticos.

## 6. REFERÊNCIAS

ADAMICHOU, C; GEORGAKIS, S; BERTSIAS, G. Cytokine targets in lupus nephritis: Current and future prospects. **Clinical Immunology**. Voutes-stavrakia, Grécia, p. 1-35. 31 ago. 2018. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661618302808?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 set. 2018.

ARAÚJO, A., TRAVERSO-YÉPEZ, M. Expressões e sentidos do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Estudos de Psicologia**. Rio Grande do Norte. v. 12., p. 119-127., set., 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/epsic/v12n2/a03v12n2.pdf> > Acesso em: 22 de nov 2017

ASSIS, M.; BAAKLINI, C. Lúpus eritematoso sistêmico. **Grupo Editorial Moreira Jr.** Marília, SP, p. 274-285. 07 jul. 2009. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=4087](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4087)>. Acesso em: 29 set. 2018.

BALESTIERI, Filomena Maria Perrella. **Imunologia**. Barueri, Sp: Manole, 2005. 840 p.

BENJAMINI, E.; COICO, R.; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 288 p.

BORBA, E. et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira Reumatologia**. São Paulo, Sp, v. 48, p. 196-207. 01 ago. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02>>. Acesso em: 4 ago. 2018.

BOUMPAS, D. et al. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts: Part 1: Renal, Neuropsychiatries, Cardiovascular, Pulmonary, and Hematologic Disease. **Annals Of Internal Medicine**. Maryland, EUA. V. 122, p. 940-950. 15 jun. 1995. Disponível em: <<http://sci-hub.tw/http://annals.org/aim/article-abstract/708757/systemic-lupus-erythematosus-emerging-concepts-part-1-renal-neuropsychiatric-cardiovascular>>. Acesso em: 16 set. 2018.

CAMERON, J. Stewart. Lupus Nephritis. **Journal Of The American Society Of Nephrology**. Londres, Reino Unido, v. 10 p. 413-424. 1999. Disponível em: <<https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/10/2/413.full.pdf>>. Acesso em: 5 de ago. 2018.

COIMBRA, C., COSTA L. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: INCIDÊNCIA E TRATAMENTO EM MULHERES. **Revista UNINGÁ Review**. Maringá, Paraná. v. 20, p. 81-86, dez. 2014. Disponível em: <[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001\\_084139.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_084139.pdf)> Acesso em: 8 de dez 2017

CONDE, S. et al. ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, EM UMA POPULAÇÃO DA AMAZÔNIA ORIENTAL. **Hospital Universitário João de Barros Barreto**. Pará, 05 nov. 2009. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2009/v23n2/a1998.pdf>>. Acesso em: 9 ago. 2018.

CONRAD K. et al. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases. A Diagnostic Reference. Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity. **Pabst Science Publishers**. v. 2. p. 175-177. Alemanha. 2007. Disponível em: <[http://www.gfid-ev.de/formulare/AAA\\_Vol2.pdf](http://www.gfid-ev.de/formulare/AAA_Vol2.pdf)> Acesso em: 18 set. 2018.

DELLAVANCE, AI. et al. 3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN): Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. **Revista Brasileira Reumatologia**. São Paulo, SP. p. 89-109. 14 jan. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v49n2/02.pdf>>. Acesso em: 27 set. 2018.

GALINDO, C. V. F; A VEIGA, R. K. Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiás, GO, p. 46-58. 17 set. 2010. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/13231>>. Acesso em: 17 set. 2018.

HARVEY, A. Systemic Lupus Erythematosus: Review of The Literature and Clinical Analysis. **Department Of Medicine Of The Johns Hopkins University And Hospital Clinical Fellow Of The American Cancer Society**. Maryland, EUA, v. 33, p. 291-426. 1954. Disponível em: <[https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1954/12000/SYSTEMIC\\_LUPUS\\_ERYTHEMATOSUS\\_\\_REVIEW\\_OF\\_THE.1.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1954/12000/SYSTEMIC_LUPUS_ERYTHEMATOSUS__REVIEW_OF_THE.1.aspx)> Acesso em 5 de ago. 2018.

KAVANAUGH, A. et al. Guidelines for Clinical Use of the Antinuclear Antibody Test and Tests for Specific Autoantibodies to Nuclear Antigens. **Archives of Pathology**

**and Laboratory Medicine.** v. 124, p. 71-81, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10629135>> Acesso em: 17 set. 2018.

KURIEN, B. T., SCOFIELD, R. H. Autoantibody Determination in the Diagnosis of Systemic Lupus erythematosus. **Scandinavian Journal of Immunology.** USA, 2006. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918691>> Acesso em: 17 set. 2018.

LIPSKY, P. et al. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. **Nature Publishing Group.** Stanford, USA, v. 2, p. 764-766. set. 2001. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/https://www.nature.com/articles/ni0901-764>>. Acesso em: 28 ago. 2018.

MELO, A. et al. Avaliação de 100 pacientes com nefrite lúpica acompanhados por dois anos. **Revista Brasileira Reumatologia.** São Paulo, p. 8-19. 01 fev. 2009. Disponível em: <<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.654.4113&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em: 3 set. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Lúpus Eritematoso Sistêmico.** Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Brasília, mar. 2013. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso\\_Sistemico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pdf)> Acesso em 30 nov. 2017

NAKASHIMA, Carlos et al. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. **Rev. Brasileira Reumatologia.** Cascavel, Paraná; v. 51, p. 231-239, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n3/v51n3a04.pdf>> Acesso em: 30 de nov. 2017

PARSLOW, T. et al. **Imunologia Médica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 702 p.

RIBEIRO, D. et al. Achados de imagem das alterações musculoesqueléticas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico. **Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico Por Imagem.** Salvador, Bahia, v. p. 52-58. jan. 2011. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/3720/1/13.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2018.

SOARES, M.; TELLES, J. E.; MOURA, L. A. Classificações da Nefrite Lúpica: Metanálise e Proposta Atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal. **Jornal Brasileiro Nefrologia**. São Paulo, SP, v. 26, p. 158-162. 07 set. 2005. Disponível em < <http://bjn.org.br/details/280/en-US/classifications-of-lupus-nephritis--metanalysis-and-the-isn-rps-pro-p-o-s-a-l>> Acesso em 4 jul. 2018.