



TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: desafio?

GUSTAVO ALVES MACHADO, MARIO VICENTE GIORDANO, EDMUND C BARACAT, JOSÉ MARIA SOARES JUNIOR

Disciplina de Ginecologia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Introdução:

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa ainda desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos. O seu quadro clínico pode ter manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbação e outros de remissão(1).

As taxas de incidência globais para o 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. Há ampla variação geográfica na incidência e prevalência relatada de LES. Isso é decorrente as diferenças nas características dos pacientes como idade, sexo, etnia, região geográfica, condição socioeconômica e exposições a fatores ambientais (2-5). No Brasil, os dados ainda não são precisos. Acredita-se que existam cerca de 65.000 pessoas com LES, sendo que a população feminina é predominante. Portanto, uma a cada 1.700 mulheres no Brasil tem esta doença (6).

A fisiopatologia desta afecção pode estar associado à predisposição genética sob o efeito dos fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns fármacos, juntamente alteração do sistema imunológico, levando à ativação exacerbada de células imunes inatas e de linfócitos autorreativos ao próprio tecido da paciente (autoimune) (2).

Por ter quadro clínico pleomórfico, há ampla variabilidade fenotípica desta doença, bem como da sua intensidade e do seu prognóstico. A maioria dos pacientes tem curso relativamente tranquilo, porém a sobrevida global é menor quando comparada à da população geral, ou seja, o risco relativo de mortalidade é de 2,4 a 6,4, quando comparadas os pacientes saudáveis. As principais causas de morte são: infecção, atividade da doença, dano cardiovascular, lesão renal, afecção neurológica e câncer (3).

Estima-se que 50% dos pacientes com LES tenham anormalidades cardíacas, sendo a maioria oligossintomáticas. Porém as doenças cardiovasculares representam a maior causa de morbimortalidade nesses pacientes, sendo as mais prevalentes as doenças coronarianas (12-90%), do miocárdio (40-60%) e pericárdio (25-50%), insuficiência cardíaca (5-31%), valvopatias (13-65%) e distúrbios de condução (3-16%). Há prevalência de hipertensão arterial sistêmica em até 2/3 dos pacientes com LES, o que contribui para aterosclerose acelerada e aumento do risco cardiovascular (7).

O LES é um fator de risco independente para eventos trombóticos, tanto venoso como arterial. O risco varia de 25 a 50 vezes maior quando comparado a população geral, isso ocorre devido as vasculites cutâneas e Síndrome Nefrótica, que se manifestam no curso da doença, o

uso crônico de corticoesteróides, Hipertensão Arterial Sistêmica, dislipidemia e Diabete Mellito (8). No entanto, este risco se eleva intensamente quando há associação com a Síndrome Antifosfolípídeos (SAF), que é caracterizada por níveis séricos elevados e persistentes de anticorpo antifosfolípídeos (aPL), que aumentado o risco de trombose venosa e/ou arterial, bem como complicações obstétricas (9).

A associação com SAF ocorre em 40% dos pacientes com LES e determina maior chance de fenômenos trombóticos do que as mulheres com anticorpo antifosfolípídeos isoladamente (SAF primária) (9). Os principais anticorpos são: anticardiolipina (aCL), anti-beta2 glicoproteína 1 (a β 2GP1) e o lúpus anticoagulante (LAC) (10). Os aPL associados aumentos o risco de trombose, principalmente na presença de triplo positivo (aCL + a β 2GP1 + LAC). O LAC positivo está relacionado com os fenômenos tromboembólicos e eleva o risco de acidente vascular encefálico (AVE) em 48 vezes e de infarto agudo do miocárdio (IAM) em 11 vezes nas mulheres com LES. Salienta-se que níveis séricos baixos de aCL e a β 2GP1, o risco de trombose é menor. Todavia os fatores de risco de trombose clássicos, como tabagismo, obesidade, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica e uso de contraceptivo hormonal combinado elevam o risco de trombose na paciente lúpica, independente dos níveis séricos de aPL (10, 11).

Em geral, há remissão da atividade lúpica na pós-menopausa com a queda da concentração sérica de estrogênio. Contudo, as mulheres durante este período experimentam as consequências ou manifestações do hipoestrogenismo, como sintomas vasomotores, síndrome genitourinária e perda de massa óssea. Portanto, a terapia hormonal estrogênica e/ou estroprogestativa poderia ser uma opção para amenizar estas alterações. Contudo, há riscos de aumentar a atividade da doença e risco tromboembólico (10-12). Na última reunião da Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC), houve consenso do emprego da terapia estrogênica isolada ou associada ao progestagênio, por via transdérmica para reduzir os sintomas vasomotores, desde que a paciente estivesse com doença estivesse em remissão e/ou níveis séricos muito baixo ou ausentes de aPL (13).

Finalmente, a terapia de reposição hormonal quando ministrada em mulheres com LES deve ser feita de forma cuidadosa e, se houver sinais de reativação da doença e/ou presença de aPL em níveis elevados, recomenda-se suspendê-la.

Referências Bibliográficas

- (1) Borba, E.F., & Cols. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reumatol;2008;48(4):196-207.
- (2) La Paglia, G.M.C; et AL. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2017. Jul-Aug; 35(4):551-561.
- (3) Klumb,E.M. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Ver Bras Reumatol. 2015;55(1):1-21.
- (4) Pons-Estel,G.J. et al. Epidemiology of systemic lúpus erythematosus. Expert Review of Clinical Immunology. 2017;13(8):799-814.

- (5) Rees, F., et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systemic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017. 56(11), 1945-1961.
- (6) Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2019. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/>>. Acesso em: 24 de maio de 2019.
- (7) Mocarzel, L.O.C. et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Revisão das manifestações Cardiovasculares. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(3):251-261.
- (8) La Piglia, G.M.C. et al. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017;35:551-561.
- (9) Groot, P.G. & Laatz, B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinic Rheumatology*. 2017; 31:334-341.
- (10) Ruiz-Irastorza, G.; et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholip antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-2018.
- (11) Pons-Estel, G. J.; et al. . The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus Erythematosus. *Journal of Autoimmunity*. 2017;76:10-20.
- (12) Emily L. Gilbert, E.L. & Ryan, M.J. Estrogen in Cardiovascular Disease during Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Therapeutics*. 2014; 36(12): 1901-1912.
- (13) Pompei, Luciano de Melo; Machado, Rogério Bonassi; Wender, Maria Celeste Osório; Fernandes, César Eduardo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2018.