



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

Lúpus Eritematoso Sistêmico e Climatério

Autores: Mendes MC, Sorpreso ICE, Bruno RV, Rodrigues MAH, Baccaro LFC, Costa LOBF, Orcesi-Pedro A, Sóstenes P, Wender MCO - Comitê do Climatério da SBRH

▪ Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença reumática inflamatória sistêmica¹ e de etiologia multifatorial². Na etiologia do LES estão envolvidos fatores genéticos, imunológicos, epigenéticos e ambientais^{2,3}.

O LES acomete 10 vezes mais mulheres que os homens⁴, sendo 9 a 10 vezes mais frequente na menacme⁵. Entre as mulheres afro-americanas, há um risco aumentado de ocorrer nesta fase, embora em outras populações, a incidência específica por idade foi maior após os 40 anos⁶.

No Climatério, na fase anterior a menopausa, hoje denominada Transição menopausal, o LES ocorre com maior frequência⁴. Pode ocorrer na Pós-menopausa⁴, mas seu surgimento, após os 50 anos, é incomum⁷.

▪ Sinais e Sintomas

O LES pode se manifestar de várias formas, podendo atingir múltiplos órgãos⁸. Os sinais e sintomas mais encontrados são: fadiga (35,22%); alterações de peso (13,43%); manifestações cutâneas, como rash malar (37,69%), fotossensibilidade (35,10%), lúpus discoide (17,63%), queda de cabelo (39,29%); manifestações musculoesqueléticas, como artralgia (68,75%), mialgia (55,65%) e artrite (48,31%)⁹. Além disso, apresentam um risco muito elevado de trombose venosa e arterial⁴. Outras manifestações menos comuns podem surgir, como miosite (2,47%), necrose avascular (1,98%) e anormalidades tendíneas (0,31%)⁹.



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

As pessoas que desenvolvem essa doença podem apresentar, também, períodos de aumento da atividade da doença, com piora ou surgimento de novos sinais e sintomas clínicos e/ou exames laboratoriais, sendo denominada *Flares* ou *Crise*¹⁰.

O LES pode estar associado à positividade dos Anticorpos antifosfolípidos (aPL) e Anticorpos anticoagulantes, ocorrendo, segundo alguns autores, em 30% dos casos⁴, enquanto outros citam que o aPL positivo se apresenta em até 40% das pacientes lúpicas¹¹.

Várias ferramentas são utilizadas para avaliar a atividade dessa doença como o Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/ACR) e British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)¹². No Brasil, o Ministério da Saúde, em portaria publicada em 2022, recomenda o uso do SLEDAI⁴.

● LES no Climatério

Existem algumas peculiaridades do LES que surgem no período do Climatério. O tratamento instituído para LES tem determinado melhora no prognóstico e nas taxas de sobrevivência, o que tem levado a um aumento no número de mulheres lúpicas que chegam à menopausa¹³.

Em um estudo transversal, em que avaliaram 961 mulheres com LES, encontraram que a idade média da menopausa natural ocorreu aos 50 anos, que é semelhante a da população geral. Nesse estudo observaram que, 7,9% tiveram menopausa natural e 6,3% tiveram menopausa após tomar Ciclofosfamida¹⁴. A terapia com Ciclofosfamida, a idade ao receber esse medicamento, a maior atividade da doença e, também, a herança hispânica podem induzir a falência gonadal¹³. Assim, em mulheres com LES, a terapia com Ciclofosfamida pode induzir o surgimento da Insuficiência Ovariana



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

Prematura, especialmente se o tratamento for iniciado em idade acima de 32 anos¹.

O LES diagnosticado após os 50 anos, apresenta menor comprometimento de diversos órgãos e após a menopausa, há diminuição das *Flares*⁴. Nas mulheres pós-menopausadas foram relatados mais serosite e acometimento pulmonar, mas menor frequência de artrite, erupção malar, nefropatia, menos *rash* malar, fotossensibilidade, vasculite/púrpura cutânea, alopecia/queda de cabelo, fenômeno de Raynaud, manifestações neuropsiquiátricas, linfadenopatia, nefrite e síndrome nefrótica⁷, caracterizando-se, assim, por uma doença de menor gravidade. No entanto, nessa fase há um número maior de mortes, mas as causas de morte, geralmente, não são causadas pelo LES⁷. Sendo assim, na Pós-menopausa a atividade do LES é mais leve do que no período de Transição menopausal, embora haja maior acúmulo de danos¹⁵.

No Climatério, é frequente o surgimento de algumas doenças e aquelas portadoras de LES trazem um fator agravante. As Doenças Cardiovasculares (DCVs) são mais frequentes nas mulheres mais idosas e as pacientes com LES apresentam aumento do número de placas ateroscleróticas¹⁶ e um risco de desenvolver Aterosclerose precocemente¹⁷.

Outra patologia comum no Climatério é a Osteoporose e as pacientes lúpicas já possuem um risco aumentado, em 2 vezes, de fratura¹⁸. Esse risco piora com o comprometimento renal¹⁸, com o uso de Glicocorticóides¹⁷ e com os baixos níveis de VIT D, devido à ausência de exposição solar¹⁹.

O Tromboembolismo venoso (TEV) pode surgir nas mulheres climatéricas que usam Terapia Hormonal (TH) oral²⁰. Além disso, a presença de obesidade, que é comum nessa fase da vida da mulher, eleva o risco de TEV²¹. As mulheres lúpicas apresentam um risco aumentado de trombose e se

apresentarem com aPL positivo, há um risco maior de tromboembolismo arterial e venoso⁴.

● **Terapia Hormonal em mulheres com LES**

A TH, indicada para a paciente climatérica e portadora de LES, deve ser cuidadosa, porque além do estímulo ao surgimento de Trombose, aumenta, também, o risco de surgimento das *Flares*²².

Segundo Gompel, não há muitos trabalhos sobre a segurança da TH em mulheres lúpicas e as recomendações se baseiam na reposição hormonal em mulheres sem LES e na opinião de especialistas⁴. Sendo assim, Taylor et al recomendam TH para mulheres na pós-menopausa e com LES, se esta doença estiver estável ou inativa, sem elevação dos aPL e sem envolvimento renal²².

A European League Against Rheumatism (EULAR) defende o uso reservado de TH para casos de fogachos severos e incapacitantes, de preferência em pacientes com LES estável ou inativo e aPL negativo²³. Em situações em que o aPL está positivo, o uso de TH deve ter indicação criteriosa, devido aos riscos de trombose e DCV. O Colégio Americano de Reumatologia, também, defende que a TH pode ser indicada se o LES estiver quiescente e a dosagem de aPL negativa. Destacam ainda que a recomendação de TH deve ser condicional, porque pode determinar um pequeno aumento no surgimento de Flares leves a moderadas²⁴.

Quanto à via de administração da TH, no Consenso Brasileiro de TH na Menopausa, de 2018, é citada a preferência pela via transdérmica²⁵, sendo a mesma conduta do grupo Speroff de 2020²². A via transdérmica está associada a risco menor de tromboembolismo, quando prescrita para mulheres sem comorbidade^{26,27}. Em pacientes com história prévia de trombose, faltam trabalhos avaliando essa via.



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

Quanto à dose, sabe-se que com doses mais elevadas de Estrogênios há maior probabilidade de TEV²⁸ e por isso, em mulheres com LES, tem se dado preferência para doses menores.

Para a reposição progestagênica, a opção é prescrever Progesterona (P4) micronizada e a Didrogesterona, devido ao menor risco de tromboembolismo venoso^{26,28-31}.

A Tibolona é outra opção terapêutica. Em trabalho com 30 mulheres lúpicas pós-menopausadas, com SLEDAI baixo e aPL negativa, a Tibolona melhorou os fogachos e não foram observadas diferenças no Índice de atividade e na frequência das *Flares*, quando comparada com o Placebo³².

Em mulheres com LES que apresentam riscos à TH, outras medicações podem ser usadas e os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) são a 1ª opção. Anticonvulsivantes, como a Gabapentina, seria uma 2ª opção. Essas medicações são recomendadas para tratar os sintomas vasomotores das mulheres climatéricas que apresentam contraindicação à TH³³.

Concluindo, a conduta terapêutica para pacientes com LES e com Síndrome climatérica, é descrita abaixo (Quadro 1)¹⁵.

Quadro 1: Conduta para pacientes com LES e com Síndrome Climatérica

1) Paciente com LES estável ou inativo, sem história de SAF, com aPL negativa

- Pacientes com Síndrome climatérica
 - E2 transdérmico, dose baixa
 - Associado à Didrogesterona ou P4 micronizada
- Esquema contínuo ou sequencial
- Pacientes com Síndrome Geniturinária da Menopausa
 - Estriol creme tópico 0,5 mg/g
 - E2 cp de 10 µg/dia
 - Promestrieno creme 10 mg/g ou óvulo de 10 mg

2) Paciente com LES ativo ou com história de SAF ou com aPL positiva

- Pacientes com Síndrome climatérica
 - ISRS ou ISRSN
 - Gabapentina
- Paciente com Síndrome Geniturinária da Menopausa
 - Hidratantes vaginais de 3/3 dias
 - Lubrificantes vaginais, se dispareunia de penetração

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Talsania M, Scofield RH. Menopause and rheumatic disease. Rheum Dis Clin North Am 2017; 43(2): 287-302.
2. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. J Pediatr 2018; 96:22-30.e2.



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

3. Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10(1):21.
<http://www.ped-rheum.com/content/10/1/21>
4. Gompel A. Systemic lupus erythematosus and menopause. *Climateric* 2019; 48(10):1085-91.
5. Ministério da Saúde. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria conjunta SAES/SCTIE/MS Nº 21, de 01 de novembro de 2022.
https://www.gov.br/conitec/pt-r/midias/protocolos/20221109_pcdt_lupus.pdf
6. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39(4):257-68.
7. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:348–59.
8. Oku K, Atsumi T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety. *Mod Rheumatol* 2018; 28(5):758-765.
9. Metry AM, Salmi IA, Baluschi FA, Yousef MA, Ismaili FA, Hola A, *et al.* Systemic Lupus Erythematosus: Symptoms and Signs at Initial Presentations. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2019;18(2):142-50.
10. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, *et al.* International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 2011; 20(5):453-62.



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

11. Meroni PL, Tsokos GC. Editorial: Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Immunology* 2019; 10:1-2.
12. Harden OC, Hammad SM. Sphingolipids and Diagnosis, Prognosis, and Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2020; 11:586737.
13. Gonzalez LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin Jr G, Roseman J, Reveille JD, *et al*, for the LUMINA Study Group. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus* 2009; 18 (2):184-6.
14. Alpizar-Rodriguez D, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, Seuc AH, Cravioto MC. Age at natural menopause among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(11):2023-9.
15. Mendes MC, Silva de Sá MF, Rosa-e-Silva ACJS, Reis RM, Navarro PAAS, Ferriani RA. Climatério e lúpus eritematoso sistêmico Climacteric and systemic lupus erythematosus. *FEMINA* 2023; 51(6):374-9.
16. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun* 2017; 82:1-12.
17. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(4):274-6.
18. Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, Grossman JM, Costenbader KH. Comparative fracture risks among united states medicaid enrollees with and



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

those without systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1141–6.

19. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, Corzo P, Castro-Dominguez F, Ojeda F, *et al.* Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Autoimmun Rev* 2017; 16(11):1155-9.
20. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310:1353-68.
21. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* (2016); 41:3-14.
22. Taylor HS, Pal L, Seli E (eds). *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia. Ninth Edition. 2020.
23. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al.* EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(3):476-85.
24. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Ockshin MD, *et al.* 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(4):529-56.



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

25. Pompei LM, Machado RB, Wender COM, Fernandes CE. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal na Menopausa. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2018.
26. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lésqueve H, *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115(7):840-5.
27. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2020; 364:1-14.
28. Renoux C, Dell’Aniello, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5):979-86.
29. Hamoda H, British Menopause Society Women’s Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* 2017; 23(1):22-35.
30. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010; 17(6):1122-7.
31. Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climateric* 2018; 21(4):341-345.



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

32. Vieira CS, Pereira FV, de Sá MFS, Martins WP, Louzada Junior P, Ferriani RA. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Maturitas* 2009; 62(3):311-6.
33. NAMS Position Statement. Non-hormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22(11):1155-72.