

PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM PLAQUETOPENIA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

AUTORES

ROZALEN, Aline Gabriele Silva¹

GATO, Beatriz Homs¹

PASQUALETE, Marcella Ferreira¹

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

TARIFA, Giovana Garcia¹

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A plaquetopenia faz parte de um dos critérios diagnósticos do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e é comum de ser encontrada nesses pacientes. Alguns estudos prévios apontaram a relação dessa condição a pior sobrevida desses. Sendo assim, este estudo tem como objetivo demonstrar a importância da trombocitopenia como fator prognóstico em pacientes lúpicos. O modelo utilizado para esse trabalho foi de revisão de literatura, acerca dos acervos publicados nos últimos 10 anos, em inglês, por meio da base de dados do *Pubmed*. Foram selecionados estudos que analisaram a mortalidade, manifestações clínicas e acometimento de outros órgãos em pacientes lúpicos e com plaquetopenia. Encontramos seis trabalhos na literatura que apontam, em comum acordo, a plaquetopenia como importante fator prognóstico em pacientes lúpicos, pois demonstraram impacto na mortalidade e envolvimento de outros órgãos. A partir da análise dos resultados, concluímos que pacientes que desenvolvem trombocitopenia possuem pior prognóstico e maior chance de desenvolver outras afecções sistêmicas graves, como renal ou neuropsiquiátricas.

PALAVRAS - CHAVE

Trombocitopenia. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Prognóstico. Implicações Clínicas.

1 Introdução

As primeiras considerações históricas sobre lúpus foram observadas por Hipócrates em 400 anos a.C. por meio de descrições de feridas dermatológicas. Entretanto, apenas no século XX John Haserick demonstrou seu caráter autoimune (HASERICK, LEWIS, BORTZ, 1950). A partir da década de 50 com a descoberta dos anticorpos, incluindo o anti-SM (anticorpo de maior especificidade para lúpus), por Eng Than e Henry Kunkel, a doença que antes era considerada apenas de domínio dermatológico, ganha a denominação Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), principalmente, devido à descrição de diversas afecções sistêmicas como cardíacas, renais, hepáticas, articulares, neurológica, fotossensibilidade, além de síndrome antifosfolipídica, também descritas nessa época (DUTSCHMANN, 2006).

O LES é uma doença crônica, sistêmica e inflamatória de origem autoimune que acomete, em sua maioria, mulheres jovens com manifestações em diversos órgãos, devido a etiologia da doença que compartilha de diversos fatores genéticos, ambientais e hormonais (KAUL *et al.*, 2016). Não há um fator esclarecido que explique a prevalência em mulheres, mas acredita-se que fatores hormonais contribuam para a patogênese (BUYON *et al.*, 2005). Os danos sistêmicos ocorrem devido a resposta autoimune, acompanhada da resposta imunológica de maneira exagerada, promovendo um estado de inflamação crônica nos tecidos (KAUL *et al.*, 2016). Com isso, a doença se manifesta em diferentes órgãos, em especial a pele (90%), tecido musculoesquelético (90%), rins (50%) e sistema nervoso, oscilando entre períodos de remissão e exacerbação (FAVA; PETRI, 2018). Estudos relacionam, ainda, associação entre o risco de ocorrer eventos hemorrágicos com pior prognóstico em pacientes lúpicos, em razão da ocorrência de plaquetopenia nesses pacientes (JUNG *et al.*, 2016; ZIAKAS *et al.*, 2005).

A plaquetopenia é definida pelos critérios de classificação *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) e *American Rheumatism Association* (ACR) em contagem de plaquetas menor que 100000/mm³ sem outra causa identificada. É uma manifestação comum da doença, utilizada como critério diagnóstico por ambos e sua fisiopatologia pode envolver destruição no sangue periférico, sequestro esplênico ou diminuição da produção medular. Ademais, anticorpos como anticoagulante lúpico, antifosfolipídico, anticardiolipina estão presentes em 47% dos pacientes lúpicos com trombocitopenia (FAYYAZ *et al.*, 2015). Jung *et al.* (2016) apontam, também, aumento da mortalidade quanto mais grave e refratária for a plaquetopenia (severa: 14,9%; moderada: 8,8%; leve: 0,8%). Além disso, esses pacientes apresentam maior gravidade para o lúpus e prevalência de anemia hemolítica, envolvimento neurológico, vasculite, nefrite e envolvimento cutâneo (FAYYAZ *et al.*, 2015; JALLOULI *et al.*, 2012; JIANG *et al.*, 2019). Dessa forma, embora a plaquetopenia esteja presente em 15 a 25% dos pacientes com lúpus, independente do grau de atividade da doença, ou presença de outras manifestações clínicas, estudos apontam pior prognóstico da doença nesses pacientes do que naqueles que não apresentam plaquetopenia (JALLOULI *et al.*, 2012; JUNG *et al.*, 2016).

A trombocitopenia no lúpus pode ocorrer devido exacerbação generalizada da própria doença ou secundária ao lúpus por manifestações como púrpura trombocitopênica imunológica, síndrome antifosfolipídica, síndrome da ativação macrofágica ou púrpura trombocitopênica trombótica (FAYYAZ *et al.*, 2015). As drogas utilizadas no tratamento não diferem de acordo com os níveis de plaquetopenia, no entanto, Jung *et al.* (2016) concluíram que a remissão total corresponde a maior sobrevida. Além disso, estudos demonstram que pacientes lúpicos apresentam maior prevalência de outras manifestações mais graves, incluindo envolvimento neuropsiquiátrico, vascular, renal e anemia hemolítica (JIANG *et al.*, 2019; FAYYAZ *et al.*, 2015).

Acerca do exposto, o acompanhamento, bem como o tratamento da trombocitopenia em pacientes lúpicos tem importante papel na sobrevida desses. Assim, acredita-se que os pacientes que desenvolvem trombocitopenia

possuem pior prognóstico e há prevalência de outras manifestações sistêmicas, quando comparados a pacientes não plaquetopênicos. Com isso, este trabalho tem como objetivo analisar o prognóstico do LES em pacientes com trombocitopenia e associar ao surgimento de outras manifestações clínicas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

LES é uma doença da antiguidade, relatada na época de Hipócrates, levando a uma longa jornada de descobrimento, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e prognóstico. Na antiguidade, era denominado *herpes esthiomenos*, por ser uma lesão cutânea. O nome lúpus surgiu anos depois por Rogerius, Roggerio dei Frugardi, cirurgião da Escola de Salerno, no século XIII, sendo que quem classificou as doenças de pele foi Robert Willian, no século XIX. Com isso, Laurent Bielt e Jean-Louis Alibert fundaram o Hospital Dermatológico de Saint Louis, em Paris e, por ser uma doença de alto potencial em lesões na pele, o lúpus é classificado dermatologicamente (DUTSCHMANN, 2006).

Em 1846 Ferdinand Von Hebra incluiu dois tipos de lesões do lúpus eritematoso as quais eram: manchas em forma de disco e outras menores e confluentes, a qual descreveu com a famosa denominação de borboleta no eritema malar, que persiste nos dias atuais. Moritz Kaposi classificou e subdividiu: discoides e forma disseminada (DUTSCHMANN, 2006). Uma doença sistêmica, podendo ter um prognóstico fatal.

Em 1948, foi descoberto por Hargraves, Richmond e Morton sobre as células da doença, então estudos demonstraram e permitiram estabelecer o conceito da doença autoimune, um grande marco na história do lúpus. Na década de 50, surgiram outros marcadores biológicos associados ao lúpus, como o teste de imunofluorescência para os anticorpos, de extrema relevância para o diagnóstico e prognóstico para a doença. Além disso, o anticorpo SM, um anticorpo para a glicoproteína, também foi descoberto, e apresenta grande especificidade para o lúpus. Com o passar dos anos, a imunohistoquímica se tornou útil para o diagnóstico e prognóstico da doença cutânea (DUTSCHMANN, 2006).

Em relação ao tratamento, na década de 70, estudos analisaram a eficácia de medicamentos imunossupressores e apesar de não haver cura para o lúpus é possível controlá-lo devido às grandes descobertas. Em 1992, foi fundado o Núcleo de Estudos de Doenças Autoimunes (NEDAI), e foi criada Associação Nacional de Doentes com Lúpus, com objetivo de esclarecimentos, suporte e inclusão para os doentes (DUTSCHMANN, 2006). Nos dias atuais, a doença é relacionada com diversas áreas da clínica médica, como dermatologistas, reumatologistas, nefrologistas e, em razão do grande comprometimento de órgãos, a doença é denominada de Lúpus Eritematoso Sistêmico.

2.2 Epidemiologia da doença

O LES é uma doença rara, autoimune, multissistêmica e idiopática, associada a presença de vários autoanticorpos, inflamação e cronicidade (BERBERT; MANTESE, 2005). As manifestações clínicas são polimórficas, com intervalos de exacerbações e remissões, relacionados a predisposição genética, hormonais e ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos. A incidência é maior em mulheres jovens, na fase reprodutiva, na proporção de nove a dez mulheres para um homem, e com prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, em estudos norte-americanos (BORBA *et al.*, 2008). A doença pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo (BORBA *et al.*, 2008). No entanto, a etnia, genética e fatores ambientais,

como a exposição maior de radiação ultravioleta, contribuem para as diferenças observadas (VILAR; RODRIGUES; SATO, 2003).

A média de idade dos pacientes foi de 31,8 anos sendo de 31,4 anos nas mulheres e de 35 anos nos homens. A mediana de duração da doença (tempo entre a primeira manifestação clínica de LES e o diagnóstico) foi de 10 meses (1 a 72 meses). Um estudo em Natal no Rio Grande do Norte demonstrou que a incidência de LES em Natal parece ser maior que a relatada em outras regiões do mundo (VILAR; RODRIGUES; SATO, 2003).

2.3 Etiopatogenia da doença

O desenvolvimento dessa patogenia se relaciona com a predisposição genética e fatores ambientais, por exemplo: a luz ultravioleta e alguns medicamentos (BORBA et al., 2008). A doença tem como explicação causal, uma reação autoimune envolvendo o sistema imunológico inato e adaptativo, os quais geram uma resposta imune incoerente para as partículas celulares compostas de ácido nucleico (CRUVINEL *et al.*, 2010). A confecção de anticorpos contra os ácidos nucleicos (ANAs – anticorpos antinucleares) é predominante na população geral, no entanto, nem todos os indivíduos que possuem ANAs desenvolvem LES. Assim, para que haja a progressão da autoimunidade e acabe levando a manifestação da doença é necessário a presença de outros mecanismos, principalmente, fatores de suscetibilidade, como a função imunológica, o sexo, e os fatores aleatórios, os quais geram respostas a gatilhos endógenos e exógenos (BERBERT; MANTESE, 2005).

Além disso, existem alguns autoanticorpos específicos da doença, como: anti-Sm (anti-Smith) e anti-DNA, assim designados devido as suas naturezas químicas, e mais frequentemente em virtude dos nomes dos pacientes onde foram demonstrados pela primeira vez (Ex.: Sm, de Stephanie Smith), que funcionam como marcadores do LES (MADDISON, 2002; RIEMEKAUSTEN; HAHN, 2005). Estes autoanticorpos caracterizam os pacientes com LES com as seguintes manifestações, que podem acometer diversos sistemas do corpo humano: complicações neurológicas (50%), sintomas constitucionais e febre (70%); complicações cutâneas e mucosas (70%); derrame pleural (40%); pericardite (20%); complicação renal (40%); complicação gastrointestinal (50%); complicação hematológica (50%); complicações musculoesqueléticas e artrite (85%) e fenômeno de Raynaud (ENDERLE *et al.*, 2019).

É importante ressaltar, também, que já existem estudos específicos que abordam os fatores que predis põem ao desenvolvimento do LES (SILVA *et al.*, 2016). Dentre os fatores que predis põem o desenvolvimento do LES, os fatores genéticos estão entre os mais importantes, pois já se sabe sobre a mutação de um único gene de baixa frequência capaz de impactar na susceptibilidade da doença, chamado de PDCD1. Várias variantes de loci genéticos foram descobertos e são capazes de codificar importantes proteínas responsáveis por alterar a função imunológica junto com a geração de autoantígenos, autoantígenos inatos e respostas imunes adaptativas (CANTO *et al.*, 2016). As mutações atípicas e raras, porém, de alto risco, são aquelas que geram deficiência na via do complemento (C2, C3 e C4). Um complexo de imunocompatibilidade (MHC) 8.1 haplótipo também gera maior susceptibilidade ao LES, juntamente com os alelos HLA-B8 E HLA-DR3 (SILVA *et al.*, 2009).

A predominância do sexo feminino no LES ainda não tem embasamento suficiente para ser compreendida (SILVA *et al.*, 2009). No entanto, o que se sabe é sobre uma possível contribuição hormonal para a ativação do sistema imunológico, através do estrogênio (modula ativação dos linfócitos) e prolactina (possui níveis elevados no soro de pacientes com LES, porém ainda sem explicação). Sabe-se, também, sobre a prevalência da síndrome

de Klinefelter (fenótipo 47XXY) aumentada em 14 vezes entre indivíduos com LES, com possível justificativa pela presença em dose dupla do cromossomo X (KAUL *et al.*, 2016).

Alguns gatilhos ambientais podem levar ao desencadeamento do LES, como infecção viral pelo EBV (Epstein-Barr Vírus); e outros dois gatilhos: a luz ultravioleta e algumas drogas, como: procainamida, minociclina, hidralazina, isoniazida, metildopa, entre outras (KAUL *et al.*, 2016). O tabagismo pode também ser considerado um fator de risco para LES, com uma relação dependente da quantidade de cigarros fumados ao ano. Além da sílica que já é considerada um fator predisponente (KAUL *et al.*, 2016). Como descrito no trabalho de Magalhães *et al.*, (2020), a sílica é uma substância presente na areia, podendo causar uma doença pulmonar para o indivíduo que tem contato direto com a areia e pode ter relação com o LES.

A Ativação do sistema imune inato através de produtos de células apoptóticas induzem a resposta imune adaptativa em ácidos nucleicos e suas proteínas, que também funcionam como gatilhos diretos na ativação do sistema imune inato contendo ácido nucleico, complexos (MHC 8.1 e seus alelos HLA-B8 e HLA-DR3), DNA e RNA capazes de ativar TLRs endossômicos (receptores endossômicos semelhantes a Toll) responsivos a ácidos nucleicos e sensores do mesmo, levando a produção do tipo I de INF e disfunção do LES (KAUL *et al.*, 2016).

Além disso, os autoanticorpos com especificidade para proteínas de ligação a RNA (Ro, La, Sm e RNP), os quais possuem ligações fortes com a expressão de genes induzidos por INF em células do sangue periférico em indivíduos com LES. A ativação do sistema imunológico adaptativo depende das células T, do IL-21 (fator de ativação das células B) e ligantes de TLR (mediam a produção de anticorpos por células B, células TCD4+), para a patogênese do LES.

Nesse contexto, observa-se que a autoimunidade no LES é essencial para seu desenvolvimento enquanto patologia. Os autoanticorpos são mediadores desta doença, principalmente, quando formam os complexos imunes (KAUL *et al.*, 2016). Os autoanticorpos mais específicos desta doença são o anti-DNA e o anti-Sm. Também pode ser observado ao longo do tempo uma mudança de um perfil de IgM policlonal predominante para IgG com a progressão da patogênese, desenvolvimento de dano tecidual na maioria dos pacientes lúpicos. Com a mudança do IgM para IgG ou IgA, o IgM acaba sendo visto como protetor e considerado um importante acontecimento para a imunopatogênese do LES. Os autoanticorpos têm uma responsabilidade muito relevante com a patogênese da doença, pois depositam complexos imunes na pele, nos glomérulos renais e outros locais de lesão de tecido juntamente com o potencial de direcionamento direto de anticorpos aos antígenos (KAUL *et al.*, 2016).

Por fim, as lesões em órgãos alvo podem se formar mediante um reflexo do dano tecidual, através das consequências inflamatórias e ativação do sistema imunológico adicionado a uma resposta exagerada do reparo (KAUL *et al.*, 2016).

2.4 Manifestações clínicas associadas ao lúpus

As manifestações clínicas com maior valor preditivo de observação acometem diversos sistemas do corpo humano, sendo os acometimentos cutâneos mais característicos do LES e compõem eritema malar, descrito como uma lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo (Figura 1); a lesão discoide descrita como lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, os quais evoluem para cicatriz atrófica e discromia (Figura 2 e 3); e fotossensibilidade, através da apresentação de exantemas cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar (Figura 4), de acordo com a história do paciente ou observado pelo próprio médico (BERBERT; MANTESE, 2005).

Figura 1. Eritema malar típico em paciente com LES, chamado também de lesão em “asa de borboleta”.



Fonte: KAUL *et al.*, 2016, p. 11.

Figura 2. Lesões cutâneas do Lúpus Eritematoso Discoide Localizado que são crônicas, persistentes e podem regredir deixando áreas cicatriciais discrômicas, telangiectasias e alopecia cicatricial.



Fonte: BERBERT; MANTESE, 2005.

Figura 3. Lesões eritematodescamativas anulares, em arranjos policíclicos, localizadas no membro superior, características de lúpus subagudo anular.



Fonte: BERBERT; MANTESE, 2005.

Figura 4. Lesão eritematosa em vespertílio, localizadas na face, poupando as regiões periorbitárias e sulcos nasogenianos característica de áreas foto expostas no LES.



Fonte: BERBERT; MANTESE, 2005.

Os pacientes com LES podem, também, ter suas mucosas comprometidas, com a formação de úlceras orais ou nasofaríngeas, geralmente indolores (BORBA *et al.*, 2008). No sistema articular, pode ser gerada artrite não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor, edema ou derrame articular.

Existe, ainda, uma artropatia que possui grande relação com o LES, chamada de artropatia de Jaccoud, a qual é caracterizada por desvio ulnar dos metacarpais, subluxações de metacarpofalângicas e deformidades em "pescoço de cisne" e em batoeira, além de deformidade em "Z" do polegar (Figura 5) (RIBEIRO *et al.*, 2011).

Ao nível do aparelho pulmonar e cardiovascular pode aparecer uma serosite caracterizada pela presença de pleuritis (dor pleurítica, ausculta de atrito ou evidência de derrame pleural) ou uma pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico). O comprometimento renal pelo LES gera proteinúria persistente ($<0,5\text{g}/\text{dia}$ ou 3+) ou cilindrúria anormal (BORBA *et al.*, 2008). Este quadro é chamado de nefrite lúpica e é considerada uma das mais importantes manifestações do (LES). Também se sabe que alcança aproximadamente 50% dos doentes, podendo evoluir em 45% dos casos para insuficiência renal crônica (IRC) (MEDEIROS *et al.*, 2004). Além disso, pode ocorrer acometimento neurológico com convulsão ou psicose. As alterações hematológicas são de grande importância no LES, podendo provocar anemia hemolítica autoimune, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia (BORBA *et al.*, 2008).

Figura 5. Lesões causadas por artropatia de Jaccoud.



Fonte: RIBEIRO *et al.*, 2011.

Como essas manifestações são comuns no LES, além dessas descritas acima, também pode haver esplenomegalia, trombocitopenia e linfadenopatia, que podem ocorrer devido a própria doença ou ao tratamento (GARCIA BELLO; TORRES DE TABOADA, 2019). Dentre as anemias que podem aparecer temos: anemia por deficiência de ferro, devido à perda crônica de sangue pelo trato gastrointestinal; anemia de insuficiência renal crônica e depressão da medula espinhal induzida por drogas, sendo a anemia hemolítica autoimune a principal causa imunológica de anemia. A leucopenia, também, pode estar associada a neutropenia e/ou linfopenia, ao passo que a trombocitopenia no LES é considerada um fator preditivo de mal prognóstico. Além disso, a presença de anticorpos antifosfolípidos no LES aumenta o risco de trombose (GARCIA BELLO; TORRES DE TABOADA, 2019).

Em estudo realizado por Jung *et al.* (2016), a gravidade da trombocitopenia no LES foi determinada pela quantidade de plaquetas em: leve (plaquetas > 50.000/mm), moderada (plaquetas >20.000/mm < ou igual a 50.000/mm) e grave (plaquetas < ou igual a 20.000/mm). Assim, as complicações hemorrágicas e a mortalidade são mais frequentes na forma grave. Além disso, descobriu-se que a remissão completa da trombocitopenia é um importante fator prognóstico, pois os pacientes com remissão completa possuem a sobrevida maior comparado aos que não tem remissão completa da trombocitopenia.

2.5 Diagnóstico e prognóstico do Lupus associado a plaquetopenia

O diagnóstico do Lúpus é baseado em manifestações clínicas e laboratoriais. É desafiador, devido à grande variedade de manifestações e períodos de atividade da doença. Quanto antes for realizado, mais cedo será instituído o tratamento, diminuindo os danos em órgãos e, conseqüentemente, aumentando a sobrevida (KAUL *et al.*, 2016). É realizado utilizando o critério de alta sensibilidade (97%) SLICC 2012, com a presença de pelo menos 4 critérios, sendo 1 clínico e 1 laboratorial (tabela 1).

A plaquetopenia surge em cerca de 15-25% pacientes lúpicos e pode ser encontrada em decorrência da exacerbação generalizada da própria doença, ou em nível mais crônicos com menos repercussão clínica, ou ainda, como consequência da terapia farmacológica (FAYYAZ *et al.*, 2015). Manifestações clínicas de plaquetopenia variam de mal-estar, equimoses, petéquias e hemorragias. Ziakas *et al.* (2005) relataram maior agressividade dos eventos hemorrágicos, em decorrência do maior nível da trombocitopenia. A piora da sobrevida em pacientes lúpicos trombocitopênicos é demonstrada em estudos, pois pode se relacionar a maior atividade da doença no início dos quadros de trombocitopenia e serve como marcador de pior prognóstico e a maior morbidade (ZIAKAS *et al.*, 2005). Jung *et al.* (2016) demonstraram aumento da mortalidade em trombocitopênicos proporcional à gravidade, com plaquetopenia severa 14,9%; moderada 8,8%; baixa 0,8%, devido maiores índices de hospitalização por complicações hemorrágicas. Contudo, estudos não demonstraram diferença na gravidade da plaquetopenia quando comparados sexos, média de idade ou duração da doença (JIANG *et al.*, 2019; JUNG *et al.*, 2016).

Tabela 1. Principais critérios clínicos e laboratoriais utilizados para diagnóstico de lúpus.

Critérios clínicos		Critérios laboratoriais	
1.	Acometimento cutâneo do lúpus	1.	ANA
2.	Lupus cutâneo crônico	2.	Anti-DNA
3.	Úlceras orais ou nasais	3.	Anti-SM
4.	Alopécia sem cicatriz	4.	Antifosfolípido
5.	Artrite	5.	Complemento baixo (C3, C4, CH50)
6.	Serosite	6.	Coombs direto (não incluir na
7.	Renal		presença de anemia hemolítica)

8.	Neurológico
9.	Anemia hemolítica
10.	Leucopenia
11.	Trombocitopenia (<100.000/mm ³)

Fonte: *Sistemyc Lupus International Collaborating Clinics*

Além disso, a presença de plaquetopenia é associada com surgimento de outras manifestações clínicas graves. Feinglass *et al.* (1976) apontaram a ocorrência de manifestações neurológicas, principalmente, psiquiátricas em pacientes trombocitopênicos. Manifestações renais também são observadas mais comumente nesses pacientes do que em pacientes não trombocitopênicos (FERNÁNDEZ *et al.*, 2007), além de servir como fator de pior prognóstico em pacientes com insuficiência renal crônica por nefrite lúpica (MEDEIROS *et al.*, 2004).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o prognóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em pacientes com trombocitopenia e associar ao surgimento de outras manifestações clínicas.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar as etapas de tratamento da plaquetopenia em pacientes com lúpus.
- Identificar quais as principais manifestações clínicas encontradas em pacientes lúpicos com plaquetopenia.
- Identificar o que se sabe na literatura sobre a gravidade da plaquetopenia em relação ao prognóstico do lúpus.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Esse trabalho se caracteriza como um ensaio teórico, realizado por meio uma revisão de literatura descritiva, na qual buscou-se fornecer um levantamento bibliográfico de artigos científicos indexados e publicados nos últimos 10 anos, na base de dados *Pubmed*, utilizando para a busca os seguintes descritores: prognóstico, lúpus eritematoso sistêmico e trombocitopenia.

A busca na base de dados e os estudos encontrados foram analisados em relação à pertinência ao tema de pesquisa, ao objetivo do estudo, principais resultados e conclusões encontradas pelos autores. Utilizou-se como critérios de inclusão estudos avaliando prognóstico de lúpus quanto a trombocitopenia, artigos em inglês e realizados em humanos. Além disso, excluiu-se estudos em grávidas; estudos que abrangiam outras manifestações clínicas que apresentam trombocitopenia secundária como púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome do anticorpo antifosfolípídico, púrpura trombocitopênica trombótica; artigos que citam o prognóstico do lúpus em relação a outras manifestações clínicas, que não a trombocitopenia.

4.2 Coleta de dados

Após a busca utilizando os descritores selecionados, encontrou-se um total de 23 estudos na base de dados *Pubmed*. Após a delimitação, filtrando os trabalhos apenas para os que abordassem avaliação do

prognóstico em pacientes lúpicos com relação a plaquetopenia, resultou em 6 artigos que foram utilizados para análise e categorização dos dados.

4.3 Categorização e análise dos dados

Para analisar o prognóstico do LES em pacientes com trombocitopenia e associar ao surgimento de outras manifestações clínicas, que é o objetivo do trabalho, utilizou-se uma planilha com um questionário de identificação dos artigos e com uma padronização dos assuntos a serem investigados. Os principais pontos avaliados nos artigos foram: objetivo do estudo, tipo de estudo realizado, principais participantes do estudo, principais resultados encontrados no estudo e a conclusão dos autores. A partir disso, os resultados foram organizados para análise crítica das evidências encontradas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Identificação dos artigos

O quadro abaixo apresenta os 6 artigos selecionados e a caracterização de cada estudo, quanto ao objetivo, tipo de estudo, conclusões dos autores e principal evidência encontrada em relação ao escopo e objetivo da pesquisa.

Tabela 2. Identificação dos artigos utilizados para categorização do estudo.

Nº do artigo	Autores/Ano	Objetivo do estudo/tipo de estudo/ conclusões dos autores e evidência ao escopo da pesquisa.
01	Chen, Zhong, Dong / 2019	Analisar e confirmar o impacto da trombocitopenia na taxa de mortalidade e danos em órgãos / meta-análise / Os autores concluíram que a trombocitopenia leva a pior prognóstico do lúpus e quanto mais cedo houver essa manifestação, maior o risco de morte.
02	Mu, <i>et al.</i> / 2018	Investigar a principais causas de morte em chineses diagnosticados com lúpus / estudo de coorte / Autores observaram que a trombocitopenia serve como fator de pior prognóstico em pacientes lúpicos e, além disso, é mais comum em mulheres.
03	Artim-Esen, <i>et al.</i> / 2019	Analisar a frequência, associação e efeitos da trombocitopenia em pacientes lúpicos / Estudo de coorte / Nesse estudo a plaquetopenia foi encontrada em 25% dos pacientes lúpicos, dentre eles 18% mulheres. Os autores concluíram que plaquetopenia pode servir como fator prognóstico, pois se associou a danos como trombose, morbidade gestacional, envolvimento neuropsiquiátrico e síndrome antifosfolipídica.
04	Galil <i>et al.</i> / 2016	Analisar o papel da trombocitopenia em pacientes lúpicos da Arábia Saudita / Análise retrospectiva / Observaram que, dos pacientes analisados, 15% continham plaquetopenia entre 50.000-100.000. Esses pacientes tenderam a apresentar manifestações mais sérias como renal, neuropsiquiátrica, leucopenia e artrite. Com isso, concluíram que o número de plaquetopenia é diretamente proporcional a maior atividade do Lupus, levando a mais manifestações e pior prognóstico da doença.
05	Jung <i>et al.</i> / 2016	Analisar as características clínicas e prognósticas de acordo com o nível de trombocitopenia em pacientes lúpicos / Estudo retrospectivo / Os autores concluíram a taxa de mortalidade se eleva à medida que a plaquetopenia se torna mais grave. Além disso, a remissão incompleta da plaquetopenia pode ser relacionada mortalidade. Constataram também que a

		remissão completa do quadro é mais comum em pacientes jovens.
06	Jallouli <i>et al.</i> / 2012	Observar o papel da trombocitopenia em termos de atividade da doença e impacto prognóstico em pacientes tunisianos lúpicos / Estudo retrospectivo longitudinal / Relacionaram plaquetopenia a pior sobrevida em pacientes lúpicos. Somando-se a isso, encontraram que esses pacientes apresentaram maior risco de desenvolver trombose e infecções secundárias.

Dentre os assuntos que foram abordados nos trabalhos observamos que todos relacionam a ocorrência de trombocitopenia em pacientes lúpicos ao pior prognóstico da doença. Quanto a sua ocorrência, nota-se maior prevalência em pacientes do sexo feminino, fato constatado nos estudos de Artim-Esen *et al.* (2019) e Mu *et al.* (2018). Também, nota-se a relação direta do grau de gravidade da plaquetopenia com a taxa de mortalidade nos estudos de Jung *et al.* (2016), e Galil *et al.* (2016).

Além disso, três estudos (ARTIM-ESEN *et al.*, 2019; GALIL *et al.*, 2016; JALLOULI *et al.*, 2012) demonstraram que esses pacientes possuem maior probabilidade de desenvolver danos em órgãos, como manifestações renais, neuropsiquiátricas, artrite e síndrome antifosfolipídica. A ocorrência de trombose foi observada pelos autores Artim-Esen *et al.* (2019) e Jallouli *et al.* (2012) em pacientes plaquetopênicos que desenvolveram síndrome antifosfolipídica.

Os resultados mostraram, unanimemente, que a plaquetopenia interfere no prognóstico do lúpus, assim como foi sugerido inicialmente nessa pesquisa. Identificamos de modo assertivo que há piora da sobrevida, além de favorecer o surgimento de outras manifestações clínicas (ARTIM-ESEN *et al.*, 2019; GALIL *et al.*, 2016; JALLOULI *et al.*, 2012). Com isso, esse trabalho é concordante com o que se tem na literatura sobre a relação plaquetopenia e lúpus.

O tratamento da plaquetopenia é essencial para diminuir o número de internações por hemorragia, além de melhorar a sobrevida desses pacientes. Segundo Jung *et al.* (2016) a remissão completa da plaquetopenia melhora o prognóstico de pacientes lúpicos, sendo mais comum ocorrer em jovens. Soma-se a isso, a elevação na taxa de mortalidade em pacientes com remissão incompleta. De acordo com o Consenso Brasileiro de Reumatologia (BORBA *et al.*, 2008) o tratamento de escolha para manejo inicial de plaquetopenia é a corticoterapia via oral ou intravenosa com pulsoterapia, em casos mais graves. Tal como observado por Jallouli *et al.* (2012), que apontou remissão da plaquetopenia em 97% dos pacientes que receberam glicocorticoides na dose de 1mg/kg.

Outras classes de medicamentos, também, podem ser administradas caso haja refratariedade, como ciclofosfamida, imunossuppressores, terapia biológica, antimaláricos e androgênico (danazol) e, caso persista a plaquetopenia com tratamento conservador, a esplenectomia poderá ser indicada (BORBA *et al.*, 2008). No entanto, Ziakas *et al.* (2005). apontou que a esplenectomia foi realizada em 14% dos pacientes, apenas em situações de plaquetopenia severa ($<20000\text{mm}^3$), isso indica função limitada do tratamento cirúrgico nessa condição.

Tendo em vista a importância clínica da plaquetopenia e a boa resposta ao tratamento apresentada na literatura, observamos que a remissão pode alterar o prognóstico desses pacientes e diminuir o índice de hospitalizações por eventos hemorrágicos.

As manifestações clínicas decorrentes de trombocitopenia são hemorrágicas, como petéquias, equimoses, sangramento gengival, anemia hemolítica. Segundo Jung *et al.*, (2016) são causas comuns de hospitalização de pacientes lúpicos, principalmente, em casos de plaquetopenia $\leq 20000\text{mm}^3$. O autor também apontou que anemia

hemolítica é mais comum ocorrer em casos de plaquetopenia moderada e severa e não é possível observar diferença na clínica ou sorologia quando comparamos pacientes com plaquetopenia no momento do diagnóstico, em relação àqueles que desenvolveram depois (ZIAKAS *et al.*, 2005). Além disso, alguns estudos demonstram que nesses pacientes é comum desenvolver leucopenia e, conseqüentemente, apresentar maior tendência a infecções (FERNÁNDEZ *et al.*, 2007; GALIL *et al.*, 2016; JALLOULI *et al.*, 2012). Vários estudos apontam que esses pacientes apresentam mais frequentemente danos em outros órgãos, alguns exemplos podem ser observados no estudo de Fernández *et al.* (2007) como nefrite, neuropsiquiátricas (convulsões principalmente), anemia hemolítica e leucopenia. Galil *et al.* (2016) relaciona a ocorrência desses danos em pacientes plaquetopênicos a maior atividade da doença, discordando de Jung *et al.* (2016). Além disso, Artim-Esen *et al.* (2019) observou que pode ser considerado fator de risco para morbidade gestacional.

Com isso, observamos que pacientes lúpicos com plaquetopenia possuem diferentes manifestações clínicas importantes, com impacto no número de hospitalizações e sobrevida. Analisando a literatura é possível observar que trombocitopenia é um preditor prognóstico independente para pacientes lúpicos, afetando manifestações clínicas, danos em órgãos, hospitalizações e taxa de mortalidade (FERNÁNDEZ *et al.*, 2007). Alguns estudos demonstraram que o pior prognóstico do lúpus é diretamente proporcional a gravidade da plaquetopenia. Jung *et al.* (2016) apontaram que pacientes com plaquetopenia severa (plaquetas $\leq 20000/\text{mm}^3$) resultaram em mortalidade de 14,9%, enquanto na moderada (plaquetas $>20000/\text{mm}^3$, $\leq 50000/\text{mm}^3$) foi de 8,8% e na leve (plaquetas >50000) de 0,8%. Ademais, segundo Chen, Zhong, e Dong (2019) é possível relacionar o prognóstico com a data de início da plaquetopenia, identificaram que o início em até 60 meses após o diagnóstico de lúpus levou ao aumento no risco de mortalidade.

Tendo em vista seu papel prognóstico, Chen, Zhong, e Dong (2019) sugeriram que o rastreamento de plaquetopenia pode auxiliar a identificar risco de gravidade, bem como, a ausência do anticorpo anti-rRNP pode indicar maior risco de desenvolver plaquetopenia severa (JIANG *et al.*, 2019). Sendo assim, identificar esses fatores em pacientes lúpicos indicaria monitorização mais próxima e pode auxiliar o início do tratamento afim de evitar diferentes manifestações clínicas, diminuir índice de hospitalizações e melhorar a sobrevida.

6 CONCLUSÃO

Nota-se que os estudos analisados demonstraram a necessidade de avaliar a plaquetopenia em pacientes lúpicos, devido esse achado laboratorial auxiliar no prognóstico da doença e na triagem de pacientes graves. Além disso, a literatura mostra ser importante fator prognóstico, pois relaciona-se diretamente a mortalidade, ao acometimento de outros órgãos e manifestações clínicas graves como trombose e infecções secundárias.

Além disso, a remissão incompleta se associa a mortalidade pois há maior chance desses pacientes desenvolverem manifestações graves, no entanto, a remissão completa é mais comum em jovens. A corticoterapia é a primeira escolha para o tratamento de LES, embora existam outras, possíveis opções terapêuticas úteis na trombocitopenia grave e refratária, como a esplenectomia, imunossuppressores e terapia biológica. Portanto, é possível concluir que a trombocitopenia é um preditor prognóstico independente para pacientes lúpicos, afetando manifestações clínicas, danos em órgãos, hospitalizações e taxa de mortalidade

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARTIM-ESEN, B. *et al.* Autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopaenia in a single-centre cohort of patients with systemic lupus erythematosus from Turkey: clinical associations and effect on disease damage and

survival. **Lupus**, v. 28, n. 12, p. 1480-1487, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558101/>. Acesso em: 03 maio 2021.

BERBERT, A. L. C. V.; MANTESE, S. A. O. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 2, p. 119-131, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005000200002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 05 maio 2021.

BORBA, E. F. *et al.* Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042008000400002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 02 maio 2021.

BUYON, J. P. *et al.* The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. **Ann Intern Med.**, v. 142, n. 12 Pt 1, p. 953-62, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15968009/>. Acesso em: 07 abr. 2021.

CANTO, L. M. *et al.* Association of PDCD1 polymorphism to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis susceptibility. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 483-489, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042016000600483&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 02 maio 2021.

CHEN, Z.; ZHONG, H.; DONG, G. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. **Am J Med Sci.**, v. 357, n. 6, p. 461-467, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987767/>. Acesso em: 03 abr. 2021.

CRUVINEL, W. M. *et al.* Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paul, v. 50, n. 4, p. 434-447, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 07 abr. 2021.

ENDERLE, D. C. *et al.* Manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). **FACIDER - Revista Científica**, Mato Grosso, 2019. Disponível em: <http://revista.sei.cesucol.edu.br/index.php/facider/article/view/182/210>. Acesso em: 12 Mai. 2021.

FAVA, A.; PETRI, M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. **J Autoimmun.**, v. 96, p. 1-13, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448290/>. Acesso em 01 abr. 2021.

FAYYAZ, A. *et al.* Haematological manifestations of lupus. **Lupus Sci Med**, v. 2, n. 1, p.1-18, 2015. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378375/>. Acesso em 01 abr. 2021.

FEINGLASS, E. J. *et al.* Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. **Medicine (Baltimore)**, v. 55, n. 4, p. 323-39, 1976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/781466/>. Acesso em: 12 abr. 2021.

FERNÁNDEZ, M. *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. **Arthritis Rheum.**, v. 56, n. 2, p. 614-21, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17265496/>. Acesso em: 11 abr. 2021.

DUTSCHMANN, L. Lúpus eritematoso sistêmico: alguns aspectos históricos. **Ponto de Vista: Medicina Interna**, v. 13, n. 2, 2006. Disponível em: https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/108/1/vol13_n2_2006_133_140.pdf. Acesso em: 05 abr. 2021.

GALIL, S. M. A. et al. Prognostic significance of platelet count in SLE patients. **Platelets**, v. 28, n. 2, p. 203-207, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09537104.2016.1214253?journalCode=iplt20>. Acesso em: 12 abr. 2021.

GARCIA BELLO, E.; TORRES DE TABOADA, E. Manifestaciones hematológicas en pacientes adultos con lupus eritematoso sistêmico. **Rev. Nac. (Itauguá)**, v. 11, n. 1, p. 5-16, 2019. Disponível em: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742019000100005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 07 maio 2021.

HASERICK, J. R.; LEWIS, L. A.; BORTZ, D. W. Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus; determination of gamma globulin as specific plasma fraction. **Am J Med Sci.**, v. 219, n. 6, p. 660-3, 1950. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15419179/>. Acesso em: 07 maio 2021.

JALLOULI, M. et al. Clinical implications and prognostic significance of thrombocytopenia in Tunisian patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 21, n. 6, p. 682-7, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22354537/>. Acesso em: 07 maio 2021.

JIANG, N. et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: Clinical significance of thrombocytopenia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **PLoS One**, v. 14, n. 11, p. 1-16, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6867648/>. Acesso em: 07 maio 2021.

JUNG, J. H. et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 6, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871854/>. Acesso em: 12 maio 2021.

KAUL, A. et al. Systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Dis Primers.**, v. 2, p. 1-21, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306639/>. Acesso em: 07 maio 2021.

MADDISON, P. J. Is it SLE? **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v.16, p.167-180, 2002.

MAGALHÃES, F. M. et al. Silicose: uma Revisão Sistemática. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, n. 12, 2020. Disponível em: <https://periodicos.unemat.br/index.php/revistamedicina/article/view/4239#:~:text=O%20trabalho%20em%20realce%20consiste,e%20que%20apresenta%20numerosas%20complica%C3%A7%C3%B5es>. Acesso em: 12 abr. 2021.

MEDEIROS, M. M. C. et al. Análise de 95 biópsias renais de pacientes com nefrite lúpica: correlação clínico-histológica e fatores associados a insuficiência renal crônica. **Rev Bras Reumatol.**, v. 44, n. 4, p. 268-276, 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042004000400005&nrm=isso. Acesso em: 11 abr. 2021.

MU, L. et al. Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 27, n. 10, p. 1742-1752, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060721/>. Acesso em: 17 abr. 2021.

RIEMECASTEN, G.; HAHN, B.H. Key autoantigens in SLE. **Rheumatology**, v. 44, p. 975-982, 2005.

RIBEIRO, D. S. *et al.* Achados de imagem das alterações musculoesqueléticas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico. **Radiol Bras.**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 52-58, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842011000100013&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 07 maio 2021.

SILVA, C. A. A. *et al.* Função sexual e saúde reprodutiva em mulheres adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 49, n. 6, p. 690-702, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-500420090006000006&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 12 abr. 2021.

SILVA, L. S. *et al.* Nefropatia por IgA em paciente portadora de lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso e revisão de literatura. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 270-273, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042016000300270&lng=en&nrm=isso. Acesso em: 12 abr. 2021.

VILAR, M. J. P.; RODRIGUES, J. M.; SATO, E. I. Incidência de lúpus eritematoso sistêmico em Natal, RN - Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 343-346, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-500420030006000005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 12 abr. 2021.

ZIAKAS, P. D. *et al.* Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. **Ann Rheum Dis.**, v. 64, n. 9, p. 1366-9, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16100344/>. Acesso em: 09 abr. 2021.