

Lúpus eritematoso sistêmico e terapia de reposição hormonal: atualização

Lupus erythematosus systemic and hormonal replacement therapy: update

Vanilla Citadini Zanette¹
Carla Monteiro Almeida²
Ana Paula Curi Spadella Navaro³
Rita de Cássia Maio Dardes⁴

Palavras-chave

Lúpus Eritematoso Sistêmico
Terapia de reposição hormonal
Fogachos

Keywords

Lupus erythematosus, systemic
Hormone replacement therapy
Hot flashes

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, de maior prevalência no sexo feminino, multissistêmica e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos que evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. Este artigo consistiu de revisão da literatura realizada pela consulta de seis bases de dados em busca de artigos nacionais e internacionais que relataram o evento tromboembólico e cardíaco nas pacientes lúpicas usuárias de terapia hormonal (TH), buscou relatos sobre o efeito da TH na prevenção da osteoporose nestas pacientes, e saber se o estrogênio pode ser fator etiológico no aparecimento da doença ou causando exacerbação de mulheres lúpicas expostas à TH. Como resultado, conclui-se que terapia hormonal pode ser usada na ausência de atividade da doença e sem agudizações por alguns anos, em mulheres com anticorpo anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico negativo e com doses terapêuticas de glicocorticóide baixa e que se deve preferir baixa dose de estrogênio transdérmico combinado com progesterona natural, micronizada ou derivados pregnanos, por apresentar menor potencial trombogênico. E, naquelas pacientes com atividade da doença em controle e ainda com sintomas vasomotores, um agente não-estrogênico (antidepressivo ou progesterona) deve ser a primeira linha de tratamento.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic multisystemic inflammatory disease, more prevalent in women. It is considered an autoimmune disease, characterized by the presence of several autoantibodies. Its clinical presentation is polymorphic, characterized by exacerbation and remissions periods. It was performed an extensive literature research in six databases searching for articles related to the thromboembolic and cardiac events in female SLE patients exposed to replacement hormone therapy (HT). Furthermore, it was searched articles on the effects of HT in the prevention of osteoporosis, as well as if estrogen therapy could be an etiologic factor in the emergence or exacerbation of LES in female patients. HT can be safely used in the absence of disease activity, in patients without exacerbation for some years, in women with no evidence of anticardiolipin or lupus anticoagulant antibodies, and using low corticoid doses. When the use of HT is necessary it is preferable to use low dose of transdermical estrogen combined with natural progesterone, micronised or pregnane derivatives that have less thrombogenic potential. In addition, in patients with LES activity controlled that maintain hot flashes a non-estrogenic therapy (antidepressant or progesterone) should be the first treatment line.

¹Médica formada em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Especialização em Ginecologia Endócrina e Climatério pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

²Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO); Especialização em Ginecologia Endócrina e Climatério pela Universidade Federal São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

³Pós-graduanda na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Médica assistente do Departamento de Ginecologia Endócrina e Climatério da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Professora doutora da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica e Climatério da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.
Endereço para correspondência: Vanilla Citadini Zanette – Rua Campos Salles, 65 – CEP: 88803-080 – Michel – Criciúma (SC), Brasil – E-mail: vanillazanette@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos (Hidralazina, procainamida, isoniazida, inibidor da enzima de conversão da angiotensina, hidroclorotiazida, beta-bloqueadores, sinvastatina, carbamazepina, fenitoína, clorpromazina, lítio e propiltiouracil)¹ (A). A doença manifesta-se, geralmente, entre 15 a 40 anos e tem incidência preponderante no sexo feminino, numa razão de, aproximadamente, 10:1² (A)

A patogenia do LES é caracterizada pela exuberante formação de auto-anticorpos que, em pacientes susceptíveis, se fixarão nas células do próprio corpo, lesando-as como uma reação alérgica. Uma das características do sistema imune normal é sua capacidade de reagir a uma grande variedade de micro-organismos, mas não contra cada antígeno próprio do indivíduo^{2,3} (B).

Na prática, para o diagnóstico de LES são utilizados os critérios de classificação propostos em 1982 pelo *American College of Rheumatology* e revisados em 1997. O diagnóstico se fundamenta na presença de, pelo menos, quatro dos 11 critérios⁴ (A) descritos no Quadro 1.

Os critérios acima foram desenvolvidos com o objetivo de uniformizar os estudos científicos da doença. A avaliação laboratorial pode auxiliar o diagnóstico por ocasião da constatação de alterações hematológicas (leucopenia e/ou linfopenia e/ou plaquetopenia e/ou anemia hemolítica) e alterações do sedimento urinário. Embora raro, é possível pacientes com lúpus que não apresentem quatro dos critérios de classificação; principalmente, quando apresentam anticorpo específico de LES (anti-DNA nativo em títulos moderados/altos ou anti-Sm) e apenas uma manifestação clínica. De particular importância para o diagnóstico é a pesquisa de anticorpos ou fatores antinucleares por imunofluorescência indireta, utilizando como substrato as células HEp-2, conforme proposta do II Consenso Brasileiro sobre Laudos de Fator Antinuclear em células (FAN). A positividade desse teste, embora não específico, serve como triagem em razão de sua sensibilidade (maior que 95%), sendo altamente improvável a presença da doença se o teste concluir negativo. A pesquisa de anticorpos, como anti DNA nativo, anti-Sm e antinucleossomo, pode contribuir para melhor caracterização laboratorial do quadro. Nos raros casos da doença com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSa¹ (A).

Este artigo teve por objetivo atualizar informações sobre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e terapia hormonal (TH),

Quadro 1 - Critérios diagnósticos do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Presença de quatro ou mais critérios:	
1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, poupando a região nasolabial.
2. Lesão discoide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriztrófica.
3. Fotossensibilidade	Eritema cutâneo resultante de reação incomum à luz solar, por história do paciente ou observação do médico.
4. Úlcera oral ou nasal	Ulceração oral ou nasofaríngea.
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
6. Serosite	Pleurite - história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural. Pericardite.
7. Alteração renal	Proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3 g/dia. Cilindros celulares.
8. Alteração neurológica	Convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos). Psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas.
9. Alterações hematológicas	Anemia hemolítica com reticulocitose. Leucopenia de menos de 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões. Linfopenia de menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões. Trombocitopenia de menos de 100.000/mm ³ na ausência de uso de fármacos causadores.
10. Alterações imunológicas	Presença de anti DNA nativo. Presença de anti-Sm. Achados positivos de anticorpos antifosfolípidios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos seis meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
11. Anticorpo antinuclear (FAN)	Título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico, e diretrizes terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico. PORTARIA Nº 100, 2013.

pela revisão de literatura com busca de artigos científicos em bases de dados que relatam:

- evento tromboembólico e cardíaco nas pacientes usuárias de TH;
- o efeito da TH na prevenção da osteoporose nas pacientes lúpicas;
- saber se o estrogênio pode ser fator etiológico no aparecimento da doença ou causa exacerbação de mulheres lúpicas expostas à TH;
- como manejar a TH nas pacientes lúpicas de acordo com a atividade da doença.

Metodologia

Este trabalho consistiu de revisão da literatura realizada pela consulta das seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Bireme, Biblioteca Cochrane, em busca de artigos nacionais e internacionais e das melhores evidências científicas disponíveis. Foram utilizados os descritores lúpus eritematoso sistêmico e terapia hormonal, lúpus eritematoso sistêmico e estrogênio, doença autoimune e terapia hormonal, seus correspondentes na língua inglesa e espanhola.

A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo. Todos os artigos foram candidatos à inclusão, não havendo critério de exclusão quanto ao desenho do estudo, tendo em vista a necessidade de revisão abrangente. Os artigos utilizados nesta pesquisa se restringiram aos idiomas inglês, espanhol e português. A pesquisa foi realizada no período de março a junho de 2014, sendo encontrados 30 artigos publicados nos últimos cinco anos. Destes, foram selecionadas 19 referências, por mais se adequarem ao tema proposto.

Resultados e discussão

Lúpus Eritematoso Sistêmico e Terapia Hormonal

A patogenia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) se deve, principalmente, às lesões teciduais provocadas por reações imunológicas, com presença de imunocomplexos e sob a fixação de complemento e ação de anticorpos citotóxicos dirigidos contra células sanguíneas periféricas⁵ (A). Apresenta, assim, quadro clínico amplo, compreendendo sintomas gerais, alterações renais, geniturinário, dermatológicas, articulares, neurológicas, pulmonares e hematológicas² (B).

Devido aos polimorfismos no gene de Receptores Estrogênicos (RE), comuns em pacientes lúpicas, há aumento na frequência de úlceras bucais, serosite e rashes. Essas alterações na estrutura ou função dos RE determinam a atividade biológica final de estrogênio nas células imunes e aumentam em

três vezes o risco no desenvolvimento de LES em idade precoce⁵ (B). Porém, existem evidências que sugerem associação no desenvolvimento ou agravamento da doença em pacientes expostas ao estrogênio: a incidência aumenta após a puberdade e as agudizações são comuns no período pré-menstrual e durante a gestação, momento em que há aumento dos níveis de estrogênio, ao passo que a amamentação, que cursa com hipoestrogenismo, parece proteger a paciente da reagudização ou aparecimento da doença⁶ (B).

Curiosamente, a exacerbação precoce de LES foi relacionada à idade precoce na menopausa natural. Mas ainda não há dados convincentes de que as pacientes com doenças autoimunes sistêmicas, como o lúpus, têm maiores taxas de falência ovariana prematura ou que a idade média de início da menopausa natural é uniformemente mais cedo do que a da população em geral. No entanto, não está claro se estas associações representam modulação hormonal de risco da doença, o efeito autoimune em função ovariana, ou outra interação ainda não identificada⁶ (B).

O uso de TH tem demonstrado aumento no risco de desenvolver LES. Em um grande estudo de coorte, publicado em 2007 foi relatado que o risco relativo para desenvolvimento de LES em pacientes expostas à TH foi de 2,1 (IC95% 1,1–4,0)⁷ (A). Em um estudo caso-controle retrospectivo publicado em 1999 utilizando o *UK General Practice Database* com total de 41 casos, o risco do desenvolvimento de LES e lúpus discoide (uma classificação do LES cutâneo crônico caracterizado inicialmente por placa eritematosa e hiperpigmentada que lentamente evolui na sua periferia, deixando uma cicatriz central hipopigmentada com atrofia, sendo preferencialmente encontrada em face, couro cabeludo, pavilhão auricular e pescoço)⁸ entre as usuárias que foram expostas por dois anos ou mais ao hormônio teve aumento de 2,8 (IC95% 1,3–5,8)⁶ (B).

A diferença foi encontrada entre usuárias de longo prazo de estrogênio isolado e nas usuárias de terapia combinada comparada a não usuárias. Então, conclui-se que usuárias de longo prazo de TH parecem relacionar-se à etiologia de LES e lúpus discoide, enquanto o progestogênio pode reduzir o efeito do estrogênio. Estes dois estudos não questionaram se a TH pode exacerbar um LES pré-existente, mas sugeriam que a TH pode mascarar o LES nas mulheres com doença subclínica ou que tenham suscetibilidade genética para o desenvolvimento de LES⁵ (A).

Nas pacientes com LES, a massa óssea, geralmente, está comprometida pelo uso crônico de corticosteróides, pela inatividade física e pelo hipoestrogenismo resultante da menopausa precoce, que, frequentemente, se instala em decorrência do uso de ciclofosfamida e/ou à deposição de imunocomplexos na zona pelúcida de folículos maduros e atresicos, levando a uma espécie

de “ooforite membranosa”, e o uso de corticoterapia crônica aumenta taxas de osteoporose⁶ (B).

O tratamento medicamentoso no LES deve ser individualizado, pois dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos, bem como de sua gravidade. A dose de corticóide é bastante variável e são indicados para o controle rápido do processo inflamatório, mas deve-se evitar o uso crônico. Habitualmente, associam-se os imunossuppressores, antimaláricos e anti-inflamatórios de ação lenta para reduzir a necessidade de corticoide^{1,9} (B).

Terapia Hormonal na doença ativa do Lúpus Eritematoso Sistêmico

A atividade do LES pode diminuir após o início da menopausa, devido a baixos níveis de estrógenos. De acordo com estudo observacional prospectivo, foi descrito um curso de doença é mais branda em pacientes que manifestaram a primeira exacerbação da doença em idade tardia (após 50 anos) comparado àquelas que tiveram manifestações em idade mais jovem² (B).

Em um estudo observacional retrospectivo chinês, 40 de 250 pacientes com LES (16%) apresentaram exacerbações da doença após os 50 anos, e estas pacientes tiveram uma menor incidência de nefrite, artrite, eritema malar e fotossensibilidade; porém, uma maior incidência de miosite foi evidenciada. A apresentação foi insidiosa: o tempo do início dos sintomas até o diagnóstico foi de cinco anos para pacientes com mais de 50 anos, enquanto que em pacientes mais jovens o tempo foi de três anos² (B).

A presença de LES é uma contraindicação relativa à TH. Os estrogênios tradicionalmente têm sido evitados em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico pela possibilidade de maior ativação da doença¹⁰ (A).

O estudo que melhor avaliou os efeitos do uso da TH em pacientes com LES foi o *SELENA Trial*. As pacientes incluídas receberam, por um ano, placebo ou estrogênio conjugados (0,625 mg diários) associados a medroxiprogesterona (5 mg por 12 dias ao mês), ambos por via oral. Foram critérios de exclusão para este estudo, pacientes com títulos elevados de anticorpo anticardiolipina, anticoagulante-lúpico ou com história prévia de trombose. Foi observada maior incidência de períodos de atividade leve a moderada, sem alteração nas taxas de atividade severa. Houveram quatro eventos trombóticos no grupo da TH e um evento no grupo placebo. Portanto, devido a este aumento nos períodos de atividade leve a moderada no grupo usuário de hormônio, o emprego de TH nas mulheres com LES deve ser prescrito com cuidado, com base nos sintomas individuais¹¹ (A).

Em estudo de revisão francês publicado em 2009 foi recomendado que no LES em atividade, a primeira linha de tratamento de escolha para diminuir sintomas climatéricos (fogachos) seja os antidepressivos, de preferência os inibidores da recaptação

de serotonina, como a paroxetina e fluoxetina. Pode-se associar fitoestrogênios como terapia complementar e utilizar agentes progestínicos para aliviar fogachos e beneficiar pacientes com distúrbio do sono. Na paciente com atividade da doença branda deve-se tentar o uso de agentes não estrogênicos como primeira linha de tratamento e, caso não haja melhora de sintomas, um agente transdérmico de menor dose pode ser utilizado. Já nas pacientes com atividade de doença ausente, anticorpo antifosfolípide negativo, tratamento com corticóide em baixa dose por um ano ou mais e sintomatologia climatérica que prejudica sua qualidade de vida pode-se oferecer a menor dose possível transdérmica de estrogênio combinado com progesterona natural^{12,13} (B).

A Sociedade Norte Americana de Menopausa em março de 2012 (*Position Statement-The North American Society*) recomenda para a prática clínica que a terapia com estrógenos (E) ou estrogênio mais progestagênio (E+P), deverá ser dada quando os sintomas vasomotores forem de intensidade moderada a severa. E salienta, dentre as contraindicações absolutas à hormonioterapia, o Lúpus Eritematoso Sistêmico com presença de anticorpos antifosfolípidos, pois pode desencadear modificações na cascata de coagulação predispondo à trombose¹⁰ (A).

Terapia Hormonal e risco tromboembólico no Lúpus Eritematoso Sistêmico

O estudo de LUMINA examinou a influência da terapia hormonal com a incidência de eventos vasculares trombóticos (arterial ou venoso) em mulheres lúpicas na pós-menopausa. Foram selecionadas 62 pacientes com anticorpo antifosfolípide negativo; 32 pacientes utilizaram TH e 40 ficaram de grupo placebo. Ao final do estudo notou-se evento vascular arterial mais frequente em não usuárias da TH ($p=0,029$) e não houve significância estatística na taxa de trombose venosa ($p=0,725$) nos dois grupos. Não houve comparação do risco de base nos dois grupos. As usuárias de TH tiveram menor atividade da doença e menores escores de danos que as não usuárias. Após ajuste de variáveis, concluíram que a terapia hormonal não foi associada com alguma significância estatística na taxa de eventos tromboembólicos ($p=0,064$; *Odds Ratio*=0,183)¹⁴ (A).

O LES também está associado com aterosclerose precoce. Os anticorpos antifosfolípidos são importantes fatores de risco para trombose em pacientes com LES. Outros mecanismos, como a inflamação, a deficiência adquirida de proteína S e micropartículas também contribuem para o risco de trombose entre as pacientes com LES. Em um grande estudo observacional retrospectivo sueco do período de 1964–2008 em pacientes hospitalizados com 33 doenças autoimunes diferentes, o risco para a doença foi particularmente elevada durante o primeiro ano

após o diagnóstico de uma desordem auto-imune em comparação com a população em geral. Assim como, no estudo observacional inglês de pacientes internados no período de 1999–2008 com lúpus eritematoso sistêmico, o risco de trombose foi 3,7 vezes maior em comparação com um grupo de referência de pacientes, mostrando, então, uma forte evidência de associação do LES com o aumento da trombose venosa¹⁵ (B).

Terapia Hormonal e doença cardíaca no Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é considerado um fator de risco independente e adicional para doença coronária segundo os fatores de Framingham⁶ (A).

Em um estudo de coorte retrospectivo publicado em 2007, foi relatado que, ao controlar mulheres lúpicas com os fatores de risco de Framingham, foi verificado que estas mulheres são de cinco a dez vezes mais propensas a desenvolver doença coronariana arterial (CAD) do que a população em geral. A idade média para a paciente com lúpus ter um infarto agudo do miocárdio fica em torno dos 49 anos, enquanto o pico de incidência na população feminina em geral é em torno dos 65–74 anos¹⁶ (A).

Segundo estudo prospectivo publicado em 2009, os autores estudaram 114 pacientes lúpicas usuárias de TH, sem história prévia de doença coronariana comparando com 227 pacientes não usuárias de TH como grupo controle. Ambos os grupos eram similares em relação à dose de corticóide usada, fator de risco cardíaco, anticoagulante lúpico e anticorpo antifosfolípide negativos. A porcentagem de pacientes que desenvolveram CAD no grupo controle foi de 13,7%, enquanto que no grupo das usuárias de TH foi de 11,4%. Logo, não teve significância estatística no desenvolvimento de CAD. Quando avaliado somente idade ($p=0,0001$; HR=1,11; IC95% 1,05–1,17) e SLEDAI-2K ($p=0,0001$, HR=1,10; IC95% 1,05–1,16) teve significância estatística no risco de CAD¹⁶ (A).

Terapia Hormonal e osteoporose no Lúpus Eritematoso Sistêmico

As mulheres com LES apresentam alto risco para osteoporose, devido à própria doença e ao uso de corticóide. Tais pacientes apresentam um risco de fratura cinco vezes maior que a população geral. Houve um estudo que sugeriu que terapia hormonal de curto prazo em pacientes pós-menopausa precoce pode beneficiar a prevenção da perda óssea e fraturas osteoporóticas¹⁷ (B).

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo estudou o efeito da terapia de estrogênio transdérmica por um ano sobre a densidade mineral óssea (DMO) e os marcadores bioquímicos de remodelação óssea (osteocalcina e degradação de colágeno tipo I) em mulheres osteopênicas na pós-menopausa com LES. As pacientes com LES foram aleatoriamente distribuídas ao tratamento (estradiol, 50 ug transdérmica 17 β -estradiol,

n=15) ou placebo (n=17) grupo. Houve diferença significativa no percentual de variação de DMO em seis meses entre os dois grupos ($103,24\pm 3,74\%$ (grupo estradiol) *versus* $98,99\pm 3,11\%$ (grupo placebo), $p<0,005$), e uma diminuição significativa no grupo estradiol nos marcadores bioquímicos em todas as visitas subsequentes ($p<0,05$). Não houve diferença significativa no índice de atividade da doença do LES durante o período de estudo. Logo, concluíram que o estradiol transdérmico pode prevenir a perda óssea em mulheres pós-menopáusicas com LES na coluna lombar e colo do fêmur, sem aumentar a atividade da doença⁶ (A).

Um estudo de revisão francês publicado em 2007 sugere que, no LES sob atividade plena, os bifosfonatos devem ser prescritos com associação à vitamina D e exercício físico. O ranelato de estrôncio aumenta o risco de evento tromboembólico e devem ser contraindicado¹² (A).

Devido à elevada frequência do uso de glicocorticoide (GC) e ao aumento da morbidade e da mortalidade relacionadas a seu uso, diversas recomendações elaboradas por várias sociedades internacionais têm sido descritas na literatura. Porém, não há consenso entre elas. Recentemente, o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou um novo consenso, que utiliza a ferramenta FRAX[®] (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*) para analisar o fator de risco de cada indivíduo. No entanto, a FRAX não pode ser completamente utilizada pela população brasileira. Então, a Sociedade Brasileira de reumatologia em conjunto com a Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação e a Associação Médica Brasileira implementaram uma diretriz baseando-se em revisão bibliográfica de artigos científicos¹⁸ (B).

Há fatores de riscos que contribuem para determinar se o risco do paciente é baixo, médio ou alto de desenvolver osteoporose induzida por glicocorticoide (OPIG). Dentre os fatores de risco maiores incluem-se história pessoal de fratura na vida adulta, história de fratura em parente de primeiro grau, tabagismo atual e baixo peso (<57 kg). Como fatores de risco menores, listamos idade avançada, deficiência de estrogênio (menopausa antes dos 45 anos), baixa ingestão de cálcio durante a vida, atividade física inadequada, alcoolismo (três ou mais unidades de álcool/dia), quedas recentes, demência, déficit de visão e saúde fragilizada¹⁸ (B).

A dose mínima de GC que indica risco de fratura é de 5 mg/dia, e o período mínimo é de três meses de uso. Com base nisto, as sociedades americana e japonesa recomendam que pacientes que iniciarão GC (prevenção) em uma dose de pelo menos 5 mg/dia de prednisona ou equivalente por pelo menos três meses são indivíduos de risco, e devem instituir medicação farmacológica e mudança de estilo de vida. As diretrizes belga e holandês recomendam essa prevenção em doses $\geq 7,5$ mg/dia. Por outro lado, as diretrizes da

UK Bone Research Society, National Osteoporosis Society e Royal College of Physician não especificam a dose¹⁸ (B).

A maioria das diretrizes especifica iniciar a prevenção óssea para pacientes que forem utilizar glicocorticóide por pelo menos três meses. Em relação a pacientes que já fazem uso de GC (tratamento), sociedades americana e japonesa recomendam realizar tratamento para OPIG quando a dose de GC for ≥ 5 mg/dia. A Sociedade Belga recomenda tratamento quando GC for $\geq 7,5$ mg/dia¹⁸ (B).

O tratamento baseia-se na remoção e redução de fatores de risco modificáveis, tais como fumo, ingestão de álcool (< 3 unidades diárias), sódio (principalmente em caso de hipercalemiúria), sedentarismo, baixo peso, e cuidado especial com o idoso frágil, pois este apresenta risco com significância estatística de quedas recorrentes, além do exercício físico principalmente de resistência com carga, associado ao tratamento medicamentoso com cálcio e vitamina D^{18,19} (A).

Conclusão

A principal indicação de Terapia Hormonal (TH) no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) deve ser no intuito de tratar sintomas vasomotores e melhorar a qualidade de vida dessas pacientes climatéricas¹³.

A terapia hormonal pode ser usada na vigência da ausência de atividade da doença e sem agudizações por alguns anos, em mulheres com anticorpo anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico negativo e com doses terapêuticas de corticóide baixa¹³.

Deve-se preferir baixa dose de estrogênio transdérmico combinada com progesterona natural, micronizada ou derivados pregnanos, por apresentar menor potencial trombogênico¹³.

Para pacientes com atividade da doença em controle e ainda com sintomas vasomotores, um agente não-estrogênico (antidepressivo ou progesterona) deve ser a primeira linha de tratamento. Caso não seja efetivo, uma baixa dose de TH transdérmica pode ser usada desde que haja monitorização da atividade da doença³ e da ausência de anticorpos antifosfolípides, trombose prévia, tabagismo e hipertensão arterial⁶.

Para pacientes com falência ovariana prematura, deve-se oferecer TH até o de menopausa natural desde que não haja contra-indicação, pois a terapia hormonal irá evitar a reabsorção óssea e mantém o benefício estrogênico para o sistema cardiovascular¹³.

Em relação à osteoporose o uso de estradiol transdérmico previne a perda óssea em mulheres pós-menopausa com LES sem aumentar a atividade da doença. E nas pacientes lúpicas sob atividade plena, os bisfosfonatos devem ser prescritos com associação à vitamina D e exercício físico^{6,17}.

Leituras suplementares

- Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmerman AF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2008;48(4):196-207.
- Samaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. Autoimmunity Rev. 2012;11(6-7):A430-A6.
- Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Genes Immun. 2009;10:373-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 100, 7 de fevereiro de 2013. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico [cited 2014 Jun 20]. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html>
- Holroyd CR, Edwards CJ. The effects of hormone replacement therapy on autoimmune disease: rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Climateric. 2009;12(5):378-86.
- Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. J Autoimmunity. 2012;38(2-3):J170-6.
- Sanchez-Guerrero J, Craviotto MC, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana L, Lara-Reyes P, Seuc AH. Efficacy of Estrogen Plus Progestin on menopausal symptoms in women with systemic Lupus Erythematosus: a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(12):1654-63
- Vianna R, Simões MJ, Inforzato HCB. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Revista Ceciliania. 2010;2(1):1-3.
- Assis MR, Baaklini CE. Lupus eritematoso sistêmico. RBM Rev Bras Med. 2009;66(9):274-85.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2012 position statement of the North American Society. Menopause. 2012;19(3):257-71.
- Bulaj ZJ, Franklin MR, Phillips JD, Miller KL, Bergonia HA, Ajioka RS, et al. Transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women previously treated for porphyria cutanea tarda. J Lab Clin Med. 2000;136(6):482-8.
- Gompel A, Piette JC. Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. Menopause Int. 2007;13(2):65-70.
- Li RH, Gebbie AE, Wong RW, Ng EH, Glasier AF, Ho PC. The use of sex hormones in women with rheumatological diseases. Hong Kong Med J. 2011;17(6):487-91.
- Fernandez M, Calvo-Alen J, Bertoli AM, Bastian HM, Fessler BJ, McGwin Jr G, et al. Systemic Lúpus Erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA L II): relationship between vascular events and the use of hormone replacement therapy in postmenopausal women. J Clin Rheumatol. 2007;13(5):261-5.
- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. Am J Cardiovasc Dis. 2012;2(3):171-83.
- Hochman J, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. Lupus. 2009;18(4):313-17.
- Askane DA. Estrogen therapy in systemic Lupus Erythematosus. Treat Endocrinol. 2004;3(1):19-26.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(11):1515-26.
- Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, Halim AG, Soehardy Z, Rahimah I, et al. A comparison of calcium and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009;35(12):2344-7.