

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS VERMELHAS

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CHANGES IN RED CELLS

¹LISBOA, Pamela Aparecida; ²VENERANDO, Roberto
^{1e2}Curso de Farmácia - Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que afeta diversos sistemas do corpo devido a fatores genéticos e ambientais. É descrito pela produção de autoanticorpos, formação de imunocomplexos e inflamação vascular, resultando em sintomas variados, como poliartrite, febres e distúrbios neuropsiquiátricos. Existem dois tipos principais: cutâneo, afetando a pele, e sistêmico, que atingem órgãos internos. O sistema imunológico, que normalmente protege o organismo, torna-se hiperativo no LES, atacando tecidos saudáveis e causando danos. Fatores como luz solar, alergias e medicamentos podem agravar a inflamação. O LES pode impactar órgãos como ossos, rins, coração, pulmões, sistema nervoso, medula óssea, olhos, audição, articulações, pele e rins frequentemente são afetados. Embora afete todas as etnias, é mais comum em asiáticos e negros, principalmente em mulheres de cerca de 30 anos. No Brasil, a incidência é de 8,7 casos por 100.000 pessoas por ano. O LES pode causar anemia crônica, geralmente associada ao comprometimento renal, além de leucopenia e trombocitopenia, fatores relacionados à mortalidade. Este trabalho de revisão de literatura descritiva, utilizou os bancos de dados *Pubmed*, *SciELO* e *LILACS*, foram utilizados os descritores: Lúpus eritematoso sistêmico, Anemia, Hematologia e Células Vermelhas. Os artigos selecionados entre os anos de 2010 e 2023, na língua portuguesa foram utilizados de acordo com o interesse e relevância para o estudo. Este trabalho explora as implicações do LES na medula óssea, especialmente nas células vermelhas, e revisa os mecanismos subjacentes, incluindo a Aplasia de Células Vermelhas.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Anemia; Hematologia; Células Vermelhas.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that affects several body systems due to genetic and environmental factors. It is described by the production of autoantibodies, formation of immune complexes and vascular inflammation, resulting in varied symptoms, such as polyarthritis, fevers and neuropsychiatric disorders. There are two main types: cutaneous, affecting the skin, and systemic, which affect internal organs. The immune system, which normally protects the body, becomes overactive in SLE, attacking healthy tissues and causing damage. Factors such as sunlight, allergies and medications can worsen inflammation. SLE can impact organs such as bones, kidneys, heart, lungs, nervous system, bone marrow, eyes, hearing, joints, skin and kidneys are often affected. Although it affects all ethnicities, it is more common in Asians and black people, especially in women around 30 years old. In Brazil, the incidence is 8.7 cases per 100,000 people per year. SLE can cause chronic anemia, generally associated with renal impairment, in addition to leukopenia and thrombocytopenia, factors related to mortality. This descriptive literature review work used the *Pubmed*, *SciELO* and *LILACS* databases, using the following descriptors: Systemic lupus erythematosus, Anemia, Hematology and Red Cells. The articles selected between the years 2010 and 2023, in Portuguese, were used according to interest and relevance to the study. This work explores the implications of SLE on the bone marrow, especially red cells, and reviews the underlying mechanisms, including Red Cell Aplasia.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Anemia; Hematology; Red Cells.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença de origem desconhecida, que envolve diversos sistemas do organismo, caracterizada pela formação de autoanticorpos, acúmulo de imunocomplexos e oclusão de pequenos vasos em diversos órgãos. (GALINDO; VEIGA, 2010).

A deposição vascular de imunocomplexos leva à ativação da cadeia do complemento, produzindo vasculite. As manifestações clínicas mais frequentes são poliartrite, erupção cutânea, febre, distúrbios neuropsiquiátricos e inflamação em diversos órgãos. A auto-imunidade é um fenômeno fisiológico, no qual os anticorpos reagem com autoantígenos em indivíduos saudáveis. (GALINDO; VEIGA, 2010).

O LES é uma doença inflamatória autoimune crônica, multissistêmica, do tecido conjuntivo e que acomete múltiplos órgãos e sistemas, que se desenvolve a partir de características genéticas e fatores ambientais. (SAWADA; FUJIMORI; YAMAMOTO, 2019). Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia, distinguem-se dois tipos principais de lúpus: o cutâneo, que se manifesta apenas com manchas na pele comumente de pigmentação avermelhadas e o sistêmico, em que um ou mais órgãos internos são afetados. (SBR, 2021).

O trabalho do sistema imunológico é proteger o corpo de seres estranhos, como bactérias, vírus, câncer e outros patógenos. No caso das doenças autoimunes, ocorre porque o organismo identifica o próprio corpo como um antígeno, fazendo com que ele ataque a si mesmo, o que pode danificar os vasos sanguíneos. Devido a esses fatores, uma pessoa com LES pode desenvolver inflamação em qualquer parte do corpo, um dos fatores que causam essa inflamação é a luz do sol, alergias, medicamentos, entre outros. Pode afetar e interromper a integridade de vários órgãos do corpo humano, simultânea ou sequencialmente, como ossos, articulações, músculos, rins, coração, pulmões, sistema nervoso central, Medula óssea, olhos e audição. No entanto, articulações, pele e rins são afetados com mais frequência, o que pode levar à falência de órgãos ou comprometer suas funções com risco de vida. (RODRIGUES *et al.*, 2017).

Na maioria dos casos, os pacientes apresentam anemia da doença crônica, que pode ser complicada pela hipoproliferação da medula óssea causada pela redução na produção de eritropoietina desencadeada por comprometimento renal. Em cerca de 10% dos casos, o aumento na destruição dos eritrócitos por meio da

ação de autoanticorpos direcionados aos antígenos de superfície dos mesmos acarreta a anemia hemolítica autoimune. A leucopenia é encontrada em aproximadamente 50% dos casos e pode ser proveniente de neutropenia, linfopenia ou uma combinação de ambas. Trombocitopenia grave ou crônica costuma ocorrer em menos de 15 a 25% dos casos. A anemia e a trombocitopenia são fatores relacionados à mortalidade por LES, portanto, estes parâmetros devem ser continuamente avaliados pela equipe multidisciplinar que acompanha tais pacientes. (MATOS *et al.*, 2016).

Este trabalho tem como objetivo discutir as alterações que o LES ocasiona na medula óssea, em especial na linhagem eritrocitóide, revisar os mecanismos que levam as alterações eritróides e a Aplasia de Células Vermelhas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura descritiva, utilizando os bancos de dados *Pubmed*, *SciELO* e *LILACS*, com a utilização das seguintes palavras-chaves: Lúpus eritematoso sistêmico, Anemia, hematologia, Autoimunidade. Foram selecionados artigos entre os anos de 2010 e 2023, na língua portuguesa. Foi feita uma leitura seletiva dos artigos de acordo com o interesse e relevância para o estudo. Os artigos foram unidos por assunto, seguidamente ocorreu a interpretação, discussão da revisão da literatura.

DESENVOLVIMENTO

A LES é uma doença relativamente comum em todo o mundo, mas sua prevalência pode variar significativamente entre diferentes populações. No Brasil, estima-se que haja uma incidência de aproximadamente 8,7 casos confirmados para cada 100.000 pessoas por ano. Observa-se uma maior prevalência em mulheres, com uma relação de gênero que chega a ser nove vezes mais comum em mulheres do que em homens (SOUZA *et al.*, 2021).

A etiologia do LES envolve uma interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais desencadeantes. Estudos de genética identificaram várias variantes genéticas associadas ao risco de desenvolvimento do LES. A presença de certos alelos de genes do sistema HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) parece aumentar a suscetibilidade ao LES. Fatores hormonais, como os estrogênios, também desempenham um papel importante, pois o LES é mais

comum em mulheres em idade fértil, o que sugere uma influência hormonal na doença (FERREIRA *et al.*, 2019).

O LES é uma condição caracterizada por uma resposta autoimune desregulada, na qual o sistema imunológico do corpo ataca erroneamente suas próprias células e tecidos. Isso resulta na produção de autoanticorpos, especialmente anticorpos antinucleares (ANA), que podem ser usados como marcadores diagnósticos, os autoanticorpos podem se acumular e formar imunocomplexos, que, por sua vez, podem causar inflamação e danos em vários órgãos e tecidos do corpo. (SOUZA *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas do LES são altamente variáveis e podem afetar virtualmente qualquer órgão ou sistema do corpo. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, febre, dores articulares (artralgia) e erupções aparentes (lesões aparências características em forma de asa de borboleta sobre as maçãs do rosto). Também pode causar inflamação nos rins (nefrite lúpica), pulmões (pleurite), coração (pericardite), sistema nervoso central (neurolúpus) e muitos outros órgãos. (GALINDO; VEIGA, 2010).

O diagnóstico do LES é complexo devido à sua natureza multifacetada e à falta de um único teste definitivo. Os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) são frequentemente usados para auxiliar no diagnóstico. Esses critérios incluem a presença de sintomas clínicos, resultados de exames laboratoriais e evidências de envolvimento de órgãos. No entanto, é importante ressaltar que o diagnóstico precoce e preciso é essencial para iniciar o tratamento adequado e reduzir o risco de complicações. (SOUZA *et al.*, 2021).

O tratamento do LES depende da gravidade da doença e dos órgãos envolvidos. A terapia imunossupressora é frequentemente usada para controlar a resposta autoimune hiperativa. Os corticosteróides, como a prednisona, são comumente prescritos para reduzir a inflamação. Medicamentos antimaláricos, como a hidroxicloroquina, são frequentemente usados para tratar os sintomas cutâneos e articulares. Em casos mais graves ou com envolvimento de órgãos internos, medicamentos imunossupressores mais potentes, como a ciclofosfamida, podem ser indicados (GALINDO; VEIGA, 2010; SOUZA *et al.*, 2021).

A gestão do LES também inclui medidas não farmacológicas, como a proteção solar adequada, uma vez que a exposição ao sol pode desencadear exacerbações da doença. Além disso, a educação do paciente desempenha um

papel fundamental no manejo do LES, ajudando os pacientes a entenderem a importância da adesão ao tratamento, o reconhecimento de sintomas de alerta e a necessidade de cuidados regulares (COSTALLAT *et al.*, 2019).

A pele é frequentemente afetada pelo LES, e as lesões detectadas são um dos sinais clínicos mais visíveis da doença. As lesões variam de erupções malar (comumente conhecidas como "asa de borboleta" devido à sua forma) a erupções manifestas discoides (com bordas bem definidas). O envolvimento renal, conhecido como nefrite lúpica, é uma das complicações mais graves do LES. A nefrite lúpica pode variar de uma forma leve, com lesões renais mínimas, a uma forma grave, com danos extensos. A função renal comprometida pode levar à retenção de líquidos, hipertensão arterial e, em casos graves, à insuficiência renal. (SOUZA *et al.*, 2021).

O sistema musculoesquelético é frequentemente afetado no LES, os pacientes experimentam dores nas articulações, semelhantes à artrite, ou que podem limitar sua mobilidade. Essa condição é conhecida como artrite lúpica e pode afetar tanto as articulações periféricas quanto as articulações mais próximas ao tronco, uma inflamação nos músculos, chamada de miosite lúpica, pode ocorrer, causando fraqueza muscular e dor. (COSTALLAT *et al.*, 2019).

O sistema nervoso central (SNC) pode ser afetado no LES, uma condição conhecida como neurolúpus. Os sintomas neurológicos podem variar de cefaleia e confusão leve a distúrbios mais graves, como convulsões e psicose. Já o acidente vascular cerebral (AVC) é uma complicação rara, mas potencialmente grave, do LES, que pode resultar em deficiências neurológicas permanentes. (SOUZA *et al.*, 2021).

O sistema hematológico também pode ser afetado no LES. A anemia é comum e pode ser causada por vários motivos, incluindo inflamação crônica da doença e supressão da medula óssea devido a medicamentos imunossupressores. A trombocitopenia, uma redução no número de plaquetas sanguíneas, pode ocorrer, aumentando o risco de sangramento. As alterações nas células vermelhas do sangue, também conhecidas como eritrócitos, desempenham um papel crucial na saúde humana. Quaisquer anomalias nesses componentes sanguíneos podem afetar significativamente o funcionamento do organismo. No contexto do lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença autoimune crônica, essas alterações nas células vermelhas podem ter implicações clínicas importantes. (MATOS *et al.*, 2016).

Entre as alterações, a anemia é uma das mais comuns. A anemia do LES pode ter várias causas, incluindo inflamação crônica, autoimune e deficiência de ferro devido ao uso de medicamentos anti-inflamatórios. A anemia, em acometidos por LES, tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Pode causar fadiga, fraqueza, falta de ar e tonturas, afetando a capacidade de realização de atividades diárias. Ela pode ser um indicador de atividade da doença e está associada a um maior risco de complicações, incluindo agravamento da inflamação em outros órgãos (SOUZA *et al.*, 2021).

Além disso, as manifestações hematológicas do LES muitas vezes coexistem com outras complicações da doença, como a nefrite lúpica. Estudos descobriram que a presença de nefrite lúpica está associada a um risco aumentado de morte em pacientes com LES (PINHEIRO *et al.*, 2021).

No Brasil, um estudo recente avaliou a mortalidade pelo LES com base nos dados do banco de saúde do governo. Os resultados indicaram que a mortalidade por LES é uma preocupação significativa no país, e as principais causas de morte estão relacionadas a complicações renais, cardiovasculares e infecciosas. (COSTI *et al.*, 2021).

Portanto, é fundamental abordar as alterações nas células vermelhas e brancas no LES não apenas do ponto de vista médico, mas também considerando seu impacto na qualidade de vida e na sobrevivência dos pacientes. Isso requer uma abordagem multidisciplinar que envolve não apenas reumatologistas, mas também hematologistas, nefrologistas e outros especialistas, para garantir o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dessas complicações hematológicas no LES (SOUZA *et al.*, 2021).

A nefrite lúpica, que é uma inflamação dos rins, observada em pacientes com LES, também pode ter um impacto direto na produção de eritrócitos. Os rins desempenham um papel fundamental na produção de eritropoietina, um hormônio que estimula a formação de eritrócitos na medula óssea. Quando os rins estão comprometidos pela nefrite lúpica, a produção de eritropoietina pode diminuir, levando a uma redução na produção de eritrócitos e, conseqüentemente, à anemia (PINHEIRO *et al.*, 2021).

O impacto na linhagem eritrocitóide não se limita apenas à quantidade de eritrócitos circulantes, mas também à função dessas células. Pacientes com LES podem desenvolver anemia hemolítica, na qual os eritrócitos são destruídos mais

rapidamente do que o normal. Isso pode ser resultado da atividade autoimune desregulada, na qual os autoanticorpos atacam os eritrócitos, ou da deposição de imunocomplexos nas células vermelhas, desencadeando sua destruição. A destruição acelerada de eritrócitos pode levar a uma série de complicações clínicas, incluindo a liberação de hemoglobina livre na corrente sanguínea, que pode ser tóxica para os rins e contribuir para o desenvolvimento da nefrite lúpica. Além disso, a anemia hemolítica pode causar icterícia, aumento do baço e crises de dor abdominal em alguns casos (COSTI *et al.*, 2021).

O tratamento das alterações na linhagem eritrocitóide em pacientes com LES depende da causa subjacente. No caso de anemia devido a inflamação crônica, o controle da atividade da doença com medicamentos imunossupressores pode ajudar a melhorar os níveis de eritrócitos. A deficiência de correções nutricionais, como a deficiência de ferro, também é importante no manejo da anemia. Para pacientes com Anemia Auto Imune (HAI), o tratamento envolve frequentemente o uso de corticosteroides e imunossupressores para suprimir a resposta autoimune que está destruindo os eritrócitos. Em casos graves, pode ser necessária terapia de suporte, como transfusões de sangue, para tratar anemia aguda (SOUZA *et al.*, 2021).

A prevenção e o tratamento da nefrite lúpica são fundamentais para preservar a função renal e, indiretamente, a produção de eritrócitos. Os medicamentos que controlam a atividade do LES, como os inibidores do sistema imunológico, são frequentemente usados para evitar a progressão da nefrite lúpica. Além disso, a terapia com eritropoietina pode ser considerada para estimular a produção de eritrócitos em pacientes com LES e anemia relacionada à insuficiência renal (PINHEIRO *et al.*, 2021).

O diagnóstico de LES pode ser solicitado devido à sua natureza heterogênea e aos sintomas que podem imitar outras condições médicas. Além dos sintomas clínicos, como artrite, erupções patológicas, fadiga e febres, o envolvimento da medula óssea é uma característica importante da doença. O diagnóstico inicial do LES geralmente é baseado em critérios clínicos e laboratoriais, como a presença de autoanticorpos, incluindo o antinúcleo (ANA) e o DNA nativo de dupla cadeia (anti-dsDNA). (BRITO-ZERON *et al.*, 2017).

No entanto, a confirmação das alterações na medula requer uma avaliação mais aprofundada. A aspiração e a biópsia da medula óssea são procedimentos-

chave para avaliar as alterações morfológicas e celulares na medula óssea de pacientes com LES. A medula óssea é geralmente coletada da crista ilíaca posterior, um osso plano na parte posterior da pelve, sob anestesia local. As amostras obtidas são então comprovadas por um patologista especializado em hematologia. A avaliação microscópica da medula óssea pode revelar uma variedade de alterações em pacientes com LES. Essas alterações podem incluir uma proporção maior de células imaturas, como blastos, uma proporção menor de células maduras, como eritrócitos, e sinais de inflamação, como infiltrado de células inflamatórias. A citometria de fluxo é uma técnica que pode ser usada para avaliar a composição celular da medula óssea em mais detalhes. Essa técnica permite a identificação e a contagem de diferentes tipos de células na medula óssea. Em pacientes com LES, a citometria de fluxo pode revelar uma diminuição na proporção de células mieloides em relação às células linfoides, o que pode ser indicativo de uma resposta imune desequilibrada (APPENZELLER *et al.*, 2019).

A ressonância magnética da medula óssea é outra ferramenta de diagnóstico que pode ser útil na avaliação de pacientes com LES. Este exame de imagem permite a visualização direta da medula óssea e pode revelar áreas de inflamação ou aumento da vascularização. A ressonância magnética da medula óssea pode ser particularmente útil na detecção de necrose asséptica, uma complicação que pode ocorrer em pacientes com LES devido ao comprometimento vascular (TAKAKUWA *et al.*, 2018).

Além dos métodos de diagnóstico, é importante avaliar o impacto das alterações na medula óssea no curso clínico do LES. Pacientes com envolvimento da medula óssea podem apresentar uma maior gravidade da doença e um risco de complicações, como trombocitopenia, anemia e infecções. (APPENZELLER *et al.*, 2019).

A avaliação regular da medula óssea é essencial para monitorar a resposta ao tratamento e ajustar a abordagem terapêutica conforme necessário. O tratamento das alterações na medula óssea no LES pode incluir terapias imunossupressoras para controlar a resposta inflamatória, transfusões de sangue para tratar a anemia ou a trombocitopenia e a administração de agentes estimuladores da medula óssea, como a eritropoietina, para aumentar a produção de células sanguíneas (APPENZELLER *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico e a avaliação das alterações na medula óssea são aspectos cruciais no manejo de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. A combinação de métodos clínicos, laboratoriais e de imagem permite uma abordagem abrangente para avaliar a extensão do envolvimento da medula óssea e direcionar o tratamento de forma adequada. O acompanhamento regular e a avaliação contínua da medula óssea são essenciais para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- APPENZELLER, S.; PEREIRA, D. F. S.; COSTALLAT, L.T. L. Medula óssea e lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 59, n. 1, p. 62-72, 2019.
- COSTALLAT, L. T. L. et al. Consenso Brasileiro de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 1, pág. 1-19, 2019.
- COSTI, L. R.; IWAMOTO, H. M.; NEVES, D. C. O.; CALDAS, C. A. M. Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 43, n. 3, p. 272-281, 2021.
- FERREIRA, G. A. et al. Lúpus eritematoso sistêmico e a genética: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 5, pág. 507-521, 2019.
- GALINDO, C. V. F.; VEIGA, R. K. A. Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 7, n. 4, p. 46-58, 2010.
- MATOS, M. B. P.; LEITE, C. A; ARRUDA, A. C. et al. Alterações eritrocitárias em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Medicina (Ribeirão Preto. On Line)**. v. 45, n. 1, pág. 45-51, 2016.
- PINHEIRO, S. V. B, DIAS, R. F, GONÇALVES, R. C, ARAUJO, F. S. A, SIMÕES E SILVA, A. C, CALDAS, C. A. M. Nefrite lúpica em pediatria. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 43, n. 3, p. 358-365, 2021.
- RODRIGUES, D. D. et al. Diagnóstico clínico e laboratorial do lúpus Eritematoso sistêmico. **Revista de Patologia do Tocantins**. V. 4, n. 2, pág. 15-20, 2017.
- SAWADA, T.; FUJIMORI, D.; YAMAMOTO, D. Lúpus eritematoso sistêmico e imunodeficiência. **Medicina Imunológica**. v.42, n.1, p.1-9, 2023.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR). **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**. 2021. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/>. Acesso em: 20 mar 2023.
- SOUZA, F. H. C. et al. Atualização do Consenso Brasileiro para o Tratamento de

Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 2, p. 247-265, 2021.

TAKAKUWA, T.; SASAKI, T.; NAGASHIMA, K.; IKEHARA, S.; KIMURA, T.
Envolvimento da medula óssea pela síndrome. **Medicina Interna**, v. 57, n.1,
p.109-113, 2018.