

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

Michele Agostinho Condé

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
Controle no Sistema Único de Saúde

Rio de Janeiro
2011

Michele Agostinho Condé

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:

Controle no Sistema Único de Saúde

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial à obtenção do diploma no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Mônica Mendes Caminha Murito
Co-orientador: Antônio Teva

Rio de Janeiro

2011

Michele Agostinho Condé

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:

Controle no Sistema Único de Saúde

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial à obtenção do diploma no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Mônica Mendes Caminha Murito
Co-orientador: Antônio Teva

Aprovado em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA:

(Ms. Mônica Mendes Caminha Murito - FIOCRUZ/EPSJV/LATEC)

(Ms Flávio Henrique Marcolino da Paixão - FIOCRUZ/EPSJV/LATEC)

(Dr. Flávia Coelho Ribeiro - FIOCRUZ/EPSJV/LATEC)

*Dedico este trabalho
aos meus pais, Ermelinda e José Carlos,
à minha querida irmã, Monique,
e ao meu amigo e companheiro, Lucas.*

O Sol, a luz e a flor

*Eu sou o Sol, eu sou o Sol
Mas o meu amarelo eu não tenho*

*Eu sou a luz, eu sou a luz
Mas também não tenho luz*

*Eu sou a flor, eu sou a flor
Mas também não tenho cor,
não tenho cor, não tenho cor*

*Mas eu tenho cá por dentro
bem guardado um sentimento*

*Muito amor, muito amor, muito amor
num coração grandão.*

(Valdete Albuquerque).

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus por me proporcionar tamanha oportunidade ao ingressar na Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio e, da mesma forma, a oportunidade de produzir este trabalho que tanto me emocionou e ensinou sobre o amor à vida.

Agradeço também aos meus pais por sempre me apoiarem e estimularem na conclusão deste trabalho, mostrando-se dispostos a fazer qualquer coisa para ajudar. E à minha irmã, Monique por suportar meus momentos de estresse e dificuldade durante este percurso.

Agradeço à minha orientadora Mônica Murito por fazer de meu trabalho o seu também. Por suportar as diversas dificuldades que passamos durante o processo de produção desta monografia e por nunca me abandonar quando mais eu precisava. Agradeço por se tornar uma mãe, amiga e companheira durante todo este ano.

Agradeço a meu co-orientador Antonio Teva por me fazer aprender cada molécula e ligação presentes nos mecanismos de autoimunidade, e muito mais que isso, a me ensinar que podemos escrever melhor do que imaginamos quando fazemos o que gostamos.

Agradeço a todos da Associação de Pacientes e Amigos do Lúpus do Rio de Janeiro que desde o início mostraram-se solidários a oferecer qualquer tipo de ajuda que estivesse ao seu alcance. Sem esquecer de todo o carinho e amor que me transmitiram e como estes sentimentos me impulsionaram e me mantiveram forte para prosseguir.

Agradeço à minha querida amiga Ana, que permaneceu fielmente ao meu lado me transmitindo força e motivação, suportando todos os problemas e obstáculos que surgiram durante todo o percurso da EPSJV. À minha querida amiga Aldeyse, que se mostrou uma pessoa carinhosa e dedicada à amizade, apoiando-me nos momentos difíceis com toda sua expressividade. À minha querida amiga Maysa, que com sua graciosidade, tornou os dias mais interessantes e alegres. E ao meu amigo Gabriel, que tornou meus dias mais amenos e descontraídos com suas conversas e gargalhadas.

Agradeço ao meu melhor amigo e companheiro Lucas, por tornar cada dia do ano um dia especial, por me ouvir, apoiar e aconselhar em todos os momentos, sem nunca me faltar. Por me incentivar a cada vez que eu hesitava e, além de tudo, por me mostrar como o amor pode transformar os problemas em soluções.

E por fim, agradeço à minha querida amiga Diana, pela paciência e ajuda prestada durante a elaboração desta monografia. Agradeço pelo coração de ouro que possui, nunca negando qualquer apoio, não só a mim, mas a qualquer pessoa ao seu redor.

RESUMO

OBJETIVOS: O objetivo do estudo foi investigar as formas de controle do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pelo Sistema Único de Saúde (SUS), definindo as manifestações clínicas, as características patogênicas e imunopatológicas da doença. **MÉTODOS E**

RESULTADOS: A metodologia foi realizada em duas etapas, a primeira consistia em pesquisa bibliográfica sobre o assunto, já a segunda, em pesquisa qualitativa com entrevista.

A entrevista foi realizada com uma representante da Associação dos Portadores e Amigos do Lúpus do Rio de Janeiro (APALURJ), na qual foram coletados dados sobre as ações realizadas pelo SUS no controle do LES. A entrevista mostrou que o SUS disponibiliza a essas pacientes os medicamentos para o controle e tratamento da doença, porém não são suficientes, uma vez que, o bloqueador solar não é incluído nesse sistema, mesmo sendo essencial para o controle das manifestações dermatológicas do LES. Além disso, observou-se que o governo possui um programa de apoio ao transporte das pacientes, entretanto, este é limitado quando se leva em conta a gravidade das manifestações clínicas da doença, tornando, o programa falho. Porque, sem transporte adequado, os pacientes não podem freqüentar as consultas médicas, que são de suma importância para o acompanhamento da doença.

CONCLUSÃO: Os resultados apresentaram os déficits existentes na atenção do SUS aos pacientes com LES, tanto em relação a disponibilização do bloqueador solar na lista de medicamentos, quanto às limitações do acesso ao transporte adequado e ainda quanto às reduzidas oportunidades de trabalho enfrentadas. Esses resultados apontam para a necessidade de aprimoramento desses serviços pelo SUS, visto que, são importantes para um controle e tratamento ideais dos pacientes que dependem deste apoio institucional.

Palavras-chave: Tolerância. Auto-imunidade. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Sistema Único de Saúde.

LISTA DE SIGLAS

ANA	Anticorpos antinúcleo
APC	Célula apresentadora de antígeno
CD4	Grupo de diferenciação 4
CTLA-4	Antígeno 4 de linfócitos T-citotóxicos
DNA	Ácido desoxirribonucléico
FAN	Fator antinuclear
FasL	Ligante do Fas
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
IDD	Imunodifusão dupla
IFI	Imunofluorescência Indireta
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
INF-γ	Interferon gama
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LID	Lúpus Induzido por drogas
MHC	Moléculas do complexo de histocompatibilidade
RNA	Ácido ribonucléico
SUS	Sistema Único de Saúde
TGF-β	Fator de transformação do crescimento beta
Th1/Th2	Célula T helper tipo 1 ou tipo 2
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory / Pesquisa Laboratorial de Doenças Venéreas

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1	Processos de seleção positiva e negativa dos timócitos no timo, responsáveis pela tolerância central dessas células.....	16
Ilustração 2	Inibição de células T ativadas através da expressão do receptor CTLA-4.....	18
Ilustração 3	Apoptose das células T provocada por um aumento da presença da molécula Fas nas células apresentadoras de antígenos, quando apresentam auto-antígenos.....	19
Ilustração 4	Apoptose de células B auto-reativas, após falharem na competição para entrar nos folículos linfóides primários.....	20
Ilustração 5	Anergia das células B auto-reativas periféricas e conseqüente apoptose provocada pela ligação Fas-FasL com a célula T auxiliar.....	21
Ilustração 6	Associações do sorotipo HLA com a susceptibilidade à doença auto-imune...	23
Ilustração 7	Mimetismo molecular entre as proteínas dos organismos infecciosos e proteínas do hospedeiro.....	25
Ilustração 8	Incidência por gênero das principais doenças autoimunes.....	27
Ilustração 9	A luz ultravioleta incide sobre os queratinócitos provocando a apoptose dessas células e a conseqüente formação de bolhas com material genético em suas superfícies.....	32
Ilustração 10	Classificação das drogas relacionadas à ocorrência de Lúpus induzido por drogas (LID).....	33
Ilustração 11	História de tabagismo nos portadores de lúpus eritematoso.....	34
Ilustração 12	“Asa de borboleta”.....	37
Ilustração 13	Fenômeno de Raynaud.....	38
Ilustração 14	Fotossensibilidade.....	38
Ilustração 15	Alopecia.....	39
Ilustração 16	Classificação das manifestações neuropsiquiátricas realizada pelo Colégio Americano de Reumatologia.....	40
Ilustração 17	As principais manifestações do LES no corpo.....	42
Ilustração 18	Critérios utilizados pelo Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico do LES.....	43

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. OBJETIVO	
GERAL.....	13
1.2. OBJETIVOS	
ESPECÍFICOS.....	13
1.3. JUSTIFICATIVA.....	
..13	
1.4. METODOLOGIA.....	
...14	
2. CAPÍTULO 1: TOLERÂNCIA E AUTOIMUNIDADE.....	15
3. CAPÍTULO 2: DOENÇAS AUTOIMUNES.....	27
3.1. DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO-ESPECÍFICAS.....	28
3.2. DOENÇAS AUTO-IMUNES	
SISTÊMICAS.....	29
4. CAPÍTULO 3: LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	30
4.1. ETIOLOGIA.....	30
4.2. IMUNOPATOLOGIA.....	35
4.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	37
4.4. DIAGNÓSTICO.....	42
4.5. TRATAMENTO.....	46
5. CAPÍTULO 4: SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E O CONTROLE DO	
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	50
6. CAPÍTULO 5: DISCUSSÕES DA ENTREVISTA.....	54
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
REFERÊNCIAS.....	58
APÊNDICE.....	60
ANEXO I.....	61
ANEXO II.....	62
ANEXO III.....	63

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica e de natureza autoimune, que evolui com manifestações clínicas polimórficas, possuindo períodos de exacerbações e remissões alternados. Sua etiologia é desconhecida, porém recai para a união entre fatores genéticos, hormonais e ambientais, tais como alguns medicamentos e a luz ultravioleta (SATO et al., 2007 apud ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007).

A primeira menção ao lúpus apareceu no século X na biografia de Sant Martin, escrita por Hebernus of Tours, porém a primeira descrição de um caso clínico ocorreu somente em 1828, pelo dermatologista francês Laurent Biett, que reconheceu as manifestações dermatológicas do LES (ESTES; CHRISTIAN, 1971; SMITH; CYR, 1988; SKINNER, 1949 apud APPENZELLER, 2006). Em 1851, o médico Pierre Cazenave adotou o nome lúpus eritematoso (lúpus = lobo, eritematoso = vermelho) a doença, quando este observou, em vários pacientes, lesões avermelhadas na região do nariz e das bochechas e comparou-as às mordidas de lobos (ZERBINI; FIDELIX, 1989 apud ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007).

Anos mais tarde, em 1875, a natureza sistêmica da doença foi inicialmente observada por Kaposi, em pacientes com lesões viscerais (KAPOSI, 1875 apud APPENZELLER, 2006) e enfatizada, em 1895, por William Osler. Esse último pôs fim a ideia errônea do Lúpus como doença cutânea desconfigurante e não fatal, alertando sobre a possibilidade de alterações viscerais sem a presença de lesões cutâneas (SACK; FYE, 2000; OSLER, 1904 apud APPENZELLER, 2006). Osler também é o responsável pela introdução da palavra “sistêmico” ao nome da doença, que atualmente é classificada como uma doença inflamatória sistêmica crônica (SACK e FYE, 1997).

Por se tratar de uma doença multissistêmica, o LES pode atingir diversas partes do corpo como: o sangue, pele, articulações, rins, sistema cardiopulmonar e sistema nervoso (SATO et al., 2002), pois o sistema imune libera auto-anticorpos direcionados a uma ampla gama de antígenos teciduais, como DNA, histonas, células vermelhas do sangue, plaquetas, leucócitos, etc (GOLDSKY, 2005). Este processo desencadeia a formação de complexos

imunológicos, união antígeno-anticorpo, que se depositam nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos, podendo causar dores, lesões e inflamação, em virtude da ativação do Sistema Complemento (AYACHE; COSTA, 2005; GOLDSKY, 2005). Esta especificidade classifica o lúpus como uma doença autoimune causada por complexos imunes, inclusive a de maior relevância dentre elas (JANEWAY et al., 1999).

Segundo estudos epidemiológicos (SATO, 1999 apud ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007), 90% dos casos de LES ocorrem em pessoas do sexo feminino, sendo maior incidência em mulheres no período reprodutivo da vida, ou seja, entre 15 e 45 anos de idade. Este dado é explicado pelo papel assíduo do estrogênio como imunoestimulante no desenvolvimento da doença ou exacerbação da mesma (GOLDSKY, 2005). Ademais, o lúpus acomete 1 em cada 1.000 pessoas brancas e 1 em cada 500 pessoas negras, porém é importante ressaltar que, embora apresente-se mais prevalente na raça negra, o mesmo pode acometer todas as raças e regiões do mundo (BONFÁ; NETO, 2000 apud AYACHE; COSTA, 2005).

Curiosamente no Brasil, a incidência do LES, na cidade de Natal (Rio Grande do Norte), é de 8,7/100.000 habitantes/ano (VILLAR; SATO, 2001 apud ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007), valor significativo quando comparado a outras partes do mundo, como: Rochester (EUA), onde sua incidência é de 1,8/100.000 habitantes/ano; São Francisco (EUA) de 7,6/100.000 habitantes/ano; Escandinávia de 4,8/100.000 habitantes/ano; e 4,0/100.000 habitantes/ano na Inglaterra (ASSIS; BAAKLINI, 2009).

Esta observação se torna importante a partir do momento que é constatada a presença do LES em nosso país, pois esta informação dificilmente chega ao conhecimento da população que, de imediato, não associa a doença ao nosso contexto, no caso o Brasil. Além de que a elevada incidência na cidade de Natal (RN), conhecida como “Cidade Sol” devido à alta exposição solar durante um longo período do ano, corrobora com a importância da radiação ultravioleta sobre a exacerbação das manifestações cutâneas do LES e, também, com seu possível papel no desencadeamento da doença (VILLAR; SATO, 2001 apud ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007).

O LES é uma doença crônica grave que pode apresentar uma evolução branda, atingindo um ou poucos órgãos ou ter uma gravidade maior podendo levar à morte. Seu diagnóstico é complexo devido aos diversos sintomas que a mesma pode desenvolver, podendo estes, ocorrerem separadamente ou simultaneamente, variando a intensidade de pessoa para pessoa (SATO, 2008). Desta maneira, o tratamento do LES deve ser

personalizado, pois dependerá dos órgãos e sistemas afetados e da gravidade desses acometimentos (SATO et al., 2002).

O controle da doença exige um tratamento constante e metódico, com acompanhamento médico regular e algumas restrições, como alimentação balanceada, exposição à luz ultravioleta, etc (SATO et al., 2002). É válido ressaltar que os aspectos psicossociais se tornam tão importantes no tratamento e no relativo controle da doença quanto os aspectos biológicos citados anteriormente, um exemplo disto, é a interferência do significado do processo de adoecer para o paciente durante seu controle (ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007). Por fim, a enfermidade demanda cuidados e mudanças no próprio estilo de vida, que muitas das vezes resultam em uma queda da qualidade de vida dos pacientes portadores de lúpus (SATO, 2008).

Por fim, este trabalho tem por objetivo investigar as formas de controle do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e deste modo, evidenciar possíveis falhas nesta atuação a fim de contribuir para o aprimoramento do sistema. Para isto, faz-se necessário entender vários aspectos ligados a estes tópicos centrais, o LES e o SUS.

Ao longo do trabalho são definidos conceitos como tolerância e autoimunidade, bem como as características gerais das doenças autoimunes e suas classificações e também são definidas as manifestações clínicas, as características patogênicas e imunopatológicas do LES. Por outro lado, a monografia é direcionada para o outro tópico central, o SUS, onde seus princípios são explicados e estuda-se como o sistema compreende as doenças crônicas e / ou raras, com foco no lúpus. E finalmente, a partir dos conhecimentos obtidos anteriormente, faz-se uma análise da entrevista realizada com uma representante da APALURJ, com o objetivo de avaliar a atenção fornecida aos pacientes pelo SUS.

1.1. OBJETIVO GERAL

Analisar as formas de controle do LES no SUS.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir e explicar tolerância e auto-imunidade.
- Estudar a patogenia, a imunopatologia e as manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico.
- Definir o diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico e suas formas de tratamento.
- Pesquisar os métodos de controle do LES realizados no SUS.

1.3. JUSTIFICATIVA

O lúpus eritematoso sistêmico é a doença auto-imune mais freqüente causada por complexos imunes nos países desenvolvidos, e curiosamente no Brasil, a incidência desta é significativa na cidade de Natal, no Rio Grande do Norte (VILLAR; SATO, 2001). Esta observação se torna importante a partir do momento que é constatada a presença do LES em nosso país, pois esta informação dificilmente chega ao conhecimento da população que, de imediato, não associa a doença ao nosso contexto, no caso o Brasil.

Deste modo, o interesse acerca do tema desta monografia advém, além da presença da doença no nosso país, de aspectos como a gravidade da doença, dificuldade de controle e diagnóstico, tratamento intenso e com muitas restrições, entre outros. Estes aspectos são justificados pelo lúpus ser uma doença crônica que pode apresentar uma evolução branda, atingindo um ou poucos órgãos ou ter uma gravidade maior podendo levar à morte; o diagnóstico dessa doença não é fácil; e o tratamento deve ser constante e muito metódico, o que deixa o paciente, de certa forma, vulnerável (por conta do uso dos imunossuppressores e corticóides diários) e, conseqüentemente, reduz a qualidade de vida deste (SATO, 2008).

Contudo, esta monografia surge com o intuito de informar sobre a doença e avaliar a participação do SUS no tratamento e controle desta, tendo como base investigativa o relato da representante da Associação dos Portadores e Amigos do Lúpus do Rio de Janeiro (APALURJ). Esta entrevista surge com o objetivo de atentar para as reivindicações dos pacientes em relação a esse sistema, a fim de problematizá-lo e posteriormente, buscar soluções para as suas possíveis falhas.

1.4. METODOLOGIA

O trabalho monográfico foi dividido em duas etapas, a primeira consistiu em pesquisa bibliográfica a partir de artigos, livros e fontes confiáveis de informação acerca do tema desenvolvido, já a segunda etapa foi constituída de uma pesquisa qualitativa, a fim de coletar informações sobre a qualidade e grau de satisfação dos pacientes em relação ao atendimento no SUS.

A pesquisa qualitativa ocorreu no período de Novembro/2011 a Dezembro/2011 com uma representante da Associação dos Portadores e Amigos do Lúpus do Rio de Janeiro (APALURJ). A entrevista foi previamente agendada de acordo com a disponibilidade da entrevistada e realizada pela própria autora e sua orientadora, utilizando-se de uma gravação de áudio. A entrevistada assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) –

Apêndice do presente Projeto – e, deste modo, foi assegurada quanto ao anonimato dos dados fornecidos.

Essa pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV) e está disponível no Sistema de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP).

2. TOLERÂNCIA E AUTOIMUNIDADE

O corpo humano desde o nascimento está continuamente em contato com diversos microorganismos e substâncias do meio ambiente potencialmente patogênicos, por isso, os mecanismos de defesa do corpo fazem-se essenciais para a manutenção da saúde. A função fisiológica do Sistema Imunológico é justamente o reconhecimento e a eliminação de moléculas estranhas, tanto as patológicas quanto as inócuas, com o objetivo de manter a homeostasia¹ do sistema (SILVA; MOTA, 2003).

A primeira linha de defesa do Sistema Imunológico são os componentes não celulares presentes no sangue, como as proteínas do sistema complemento, fagócitos da imunidade inata e células natural killer, que são essenciais no combate de microorganismos. Entretanto, esta primeira resposta não é totalmente eficaz no controle de muitos patógenos, direcionando assim, o organismo para respostas imunes adaptativas, tais quais são mais específicas (JANEWAY et al., 1999).

A eliminação efetiva de moléculas estranhas pelo Sistema Imune requer o reconhecimento das moléculas que lhe são próprias das que lhe são estranhas, cujo mecanismo é uma das principais questões da Imunologia. A princípio, acredita-se que funcione através da presença de receptores de identidade (igual com igual), de complementaridade (tipo chave-fechadura) ou que interagem através de uma terceira molécula de acoplamento (SILVA; MOTA, 2003).

Atualmente, não se sabe exatamente a especificidade do processo de reconhecimento de moléculas, todavia, funções de auto-reconhecimento são presentes em algumas células de defesa. Nos vertebrados, os linfócitos T são as principais células da resposta imune adaptativa, que exercem a função de expressão e conservação da capacidade de auto-reconhecimento, função esta fundamental e difícil, uma vez que não há muitas diferenças entre o próprio e o não próprio (SILVA; MOTA, 2003).

¹ A homeostasia é a propriedade auto-reguladora de um sistema, ou organismo, que permite manter o estado de equilíbrio de suas variáveis físico-químicas essenciais ou de seu meio ambiente.

A capacidade de auto-reconhecimento dos linfócitos T é obtida durante seu processo de desenvolvimento e maturação no timo, onde os timócitos (células precursoras) são submetidos a um processo de seleção positiva e negativa² (Ilustração 1). Ao final dessas seleções, obtém-se um repertório de células T periféricas aptas a interagir com produtos de moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC), quando estes estão ligados a um peptídeo, na superfície de células apresentadoras de antígenos (SOUZA et al., 2009). Isto é, estes produtos funcionam como uma espécie de marcadores, reconhecidos como próprios, que fazem com que as células T não reconheçam a molécula estranha, mas sim a molécula própria, produtos do MHC, associada com a molécula estranha, peptídeos (SILVA; MOTA, 2003).

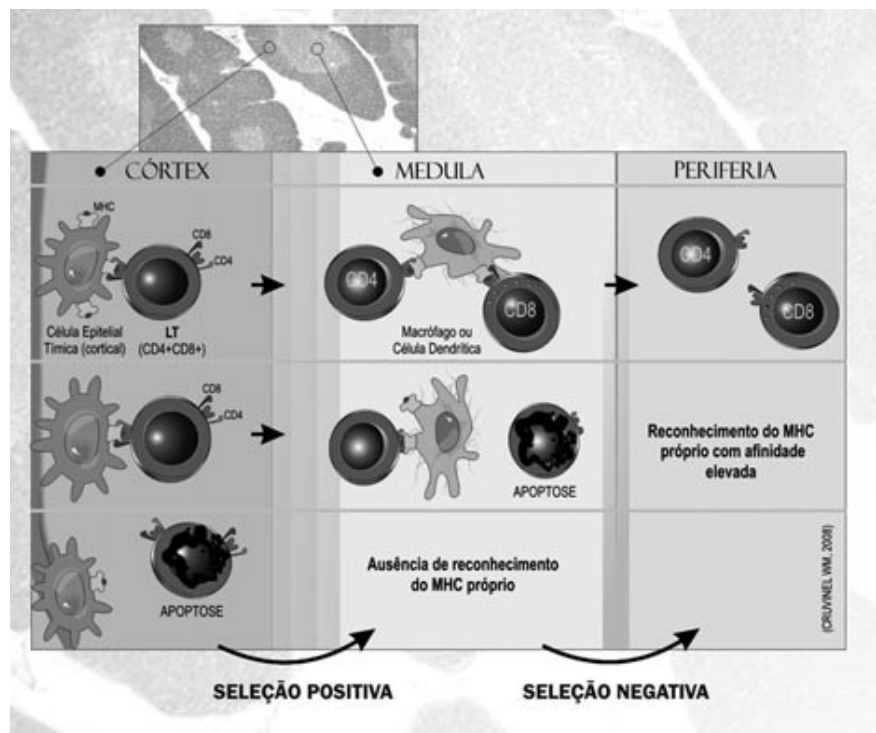


Ilustração 1: Processos de seleção positiva e negativa dos timócitos no timo, responsáveis pela tolerância central dessas células.

Fonte: SOUZA et al., 2009.

A tolerância imunológica é exatamente este reconhecimento como próprio e, conseqüentemente, a não ativação do sistema imunológico. Em 1945, o pesquisador inglês Owen contribuiu para as primeiras observações sobre tolerância, postulando a existência de quimeras imunológicas, ou seja, gêmeos dizigóticos que possuíam e mantinham na vida adulta uma mistura de hemácias próprias de cada um deles, conseqüente da troca de sangue

² Seleção positiva e negativa: Na seleção positiva, os timócitos cujo receptor de célula T (TCR) é incapaz de reconhecer o MHC e peptídeos próprios, morrem por apoptose, já na seleção negativa, os timócitos cujos TCRs reconhecem o MHC próprio e peptídeo com alta afinidade são também removidos por apoptose.

entre os embriões³. A existência destas quimeras imunológicas, isto é, a ausência de uma resposta imune contra as hemácias do irmão, é explicada pelo fato de qualquer antígeno presente durante a vida embrionária ser reconhecido como próprio e perder a capacidade de induzir uma resposta imune no indivíduo, quando adulto (SILVA; MOTA, 2003).

Na década de 1960, acreditava-se que todos os linfócitos auto-reativos eram eliminados em seu processo de maturação, sendo uma falha nesse mecanismo a causa da autoimunidade (teoria do horror autotoxicus de Ehrlich) (JANEWAY et al., 1999). Entretanto, a partir do final da década de 1970, este pensamento foi contraposto por várias evidências experimentais, que demonstraram que nem todos os linfócitos T e B auto-reativos eram eliminados em seu desenvolvimento, pelo contrário, indivíduos normalmente saudáveis possuíam linfócitos maduros, recirculantes e auto-reativos (GOLDSPY, 2005).

A presença destes linfócitos auto-reativos na circulação de indivíduos saudáveis é justificada pelo estado de “ignorância imunológica” em que estas células se encontram, no qual possuem a capacidade de reconhecer raros antígenos presentes no indivíduo, porém, normalmente, não são ativadas para produzir uma resposta contra eles. Sendo assim, concluiu-se que a autoimunidade provavelmente não reflete uma falha geral dos principais mecanismos de tolerância central – deleção e inativação clonais (JANEWAY et al., 1999).

A tolerância pode se expressar, a níveis celulares, tanto pelos linfócitos T quanto pelos linfócitos B, como Chiller e Weigle puderam notar em suas experiências fundamentais. Além desta, as demais conclusões alcançadas por essas e outras experiências foram as seguintes: 1) É suficiente que uma dessas populações esteja tolerante para que o organismo como um todo se torne também; 2) Os linfócitos T tornam-se tolerantes mais rapidamente e mais cedo que os linfócitos B; 3) A tolerância, uma vez induzida, persiste por um período mais longo nos linfócitos T do que nos linfócitos B; 4) Doses extremamente pequenas de antígenos, muito abaixo das imunogênicas⁴, induzem tolerância ao nível dos linfócitos T sem tornar tolerantes os linfócitos B (SILVA; MOTA, 2003).

Os principais mecanismos de tolerância ao nível dos linfócitos T são, na tolerância central, a deleção clonal, processo explicado anteriormente que remove as células T auto-reativas no timo, devido à exposição precoce do sistema linfóide a suas células próprias; e, na tolerância periférica, a anergia ou supressão clonais, processos de regulação no qual os linfócitos T periféricos auto-reativos são inativados ou deletados (GOLDSPY, 2005).

³ Anastomoses vasculares entre as placentas.

⁴ Doses imunogênicas: Compreende uma faixa de doses de peptídeos que estimulam uma resposta imunológica.

Dentre os mecanismos de regulação periférica, o de mais relevância é a exigência da presença conjunta de um antígeno próprio e de moléculas co-estimuladoras expressas pelas células apresentadoras de antígeno (APCs) para a ativação das células T virgens. Pois, numa situação de ausência de co-estímulo, além de não ocorrer a ativação destas células, estas também entram em estado anérgico, no qual são incapazes de produzir Interleucina-2, impedindo sua proliferação e diferenciação em células efetoras. Nesse sentido, a autotolerância é induzida, pois as células teciduais normalmente não expressam a molécula B7 ou outras moléculas co-estimuladoras, bloqueando assim, uma resposta autoimune (JANEWAY et al., 1999).

A tolerância periférica também é mantida através de mecanismos imunossupressores realizados por algumas populações celulares, que têm a capacidade de produzir citocinas imunossupressoras, como Interleucina-4, Interleucina-10 e TGF- β . Ademais, estas populações também podem induzir supressão clonal através do contato célula-célula por intermédio de receptores como o CTLA-4, como observado na ilustração 2 (SOUZA et al., 2009).

Outro mecanismo é a “ignorância imunológica”, que pode ser obtida a partir do contato com antígenos expressos abundantemente nas células dos tecidos ou expressos em níveis insuficientes para provocar ativação da célula T, passando a serem reconhecidos como próprios (SILVA; MOTA, 2003; SOUZA et al., 2009). Também pode ocorrer devido a uma separação física entre os antígenos e os linfócitos T, como no caso dos sítios imunologicamente privilegiados. Nesses sítios, por exemplo, o cérebro, olhos, testículos e útero, os enxertos de tecido freqüentemente duram indefinidamente, e os antígenos colocados neles não provocam respostas imunes destrutivas (SOUZA et al., 2009; JANEWAY et al., 1999).

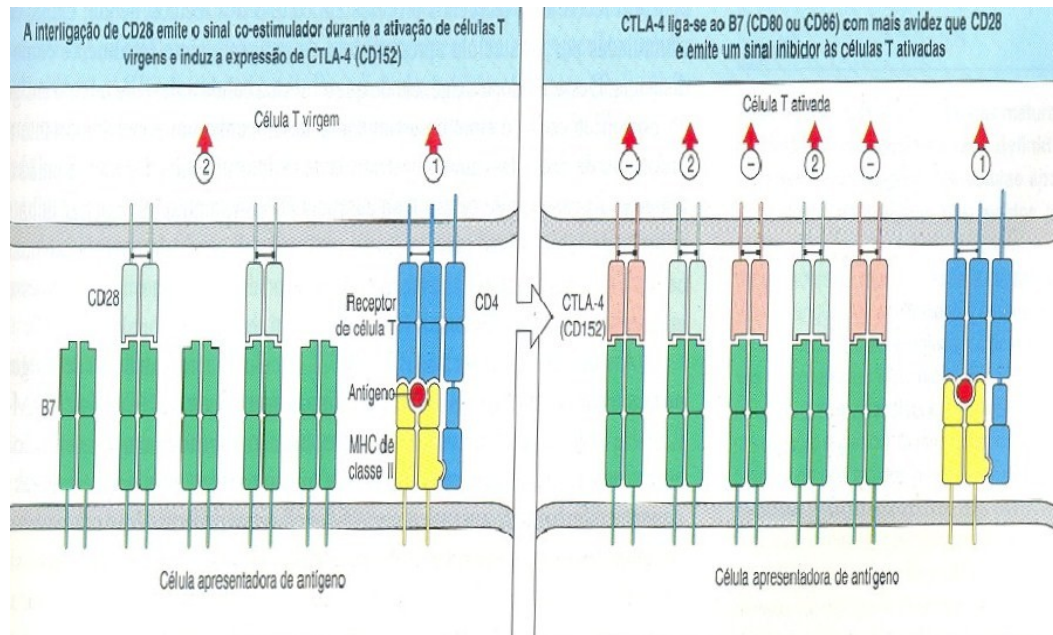


Ilustração 2: Inibição de células T ativadas através da expressão do receptor CTLA-4.
Fonte: JANEWAY et al., 1999.

A morte programada da célula T é desencadeada por uma via extrínseca da apoptose, que envolve a molécula Fas e o seu ligante FasL, nesta especificidade encontramos outro mecanismo de manutenção da tolerância dos linfócitos T. O aumento da presença da molécula Fas em APCs que estejam apresentando um auto-antígeno pode induzir apoptose das células T, por meio da ligante Fas (Ilustração 3) (SOUZA et al., 2009).

E por fim, a necessidade de um número mínimo de moléculas apresentadas via MHC para desencadear uma resposta representa mais um dos diversos mecanismos de manutenção da tolerância periférica em linfócitos T (SOUZA et al., 2009).

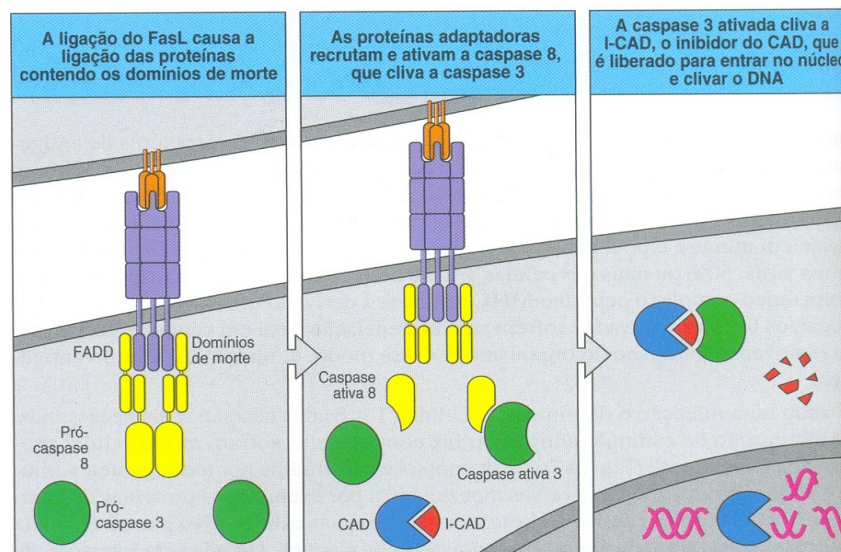


Ilustração 3: Apoptose das células T provocada por um aumento da presença da molécula Fas nas células apresentadoras de antígenos, quando apresentam auto-antígenos.

Fonte: JANEWAY et al., 1999.

Os mecanismos de tolerância ao nível dos linfócitos B são, na tolerância central, a deleção clonal por apoptose, na medula óssea, das células B auto-reativas ainda imaturas, mecanismo semelhante ao dos linfócitos T no timo; e a edição do receptor, no qual alteram a cadeia de imunoglobulinas, expressando assim uma nova cadeia que apresentará uma nova especificidade antigênica. A edição do receptor é importante para que eventuais linfócitos B auto-reativos percam a sua reatividade e, porque caso ocorram falhas nesse mecanismo, as células “editadas” são eliminadas por apoptose (SOUZA et al., 2009).

Na tolerância periférica, os mecanismos atuantes são a anergia ou deleção clonais das células B maduras, quando o receptor destas liga-se às moléculas próprias. Existem quatro mecanismos propostos que podem atuar na regulação das células B periféricas a fim de evitar a reatividade destas, sendo uma falha em qualquer um dos mecanismos a responsável por desencadear a autoimunidade (JANEWAY et al., 1999).

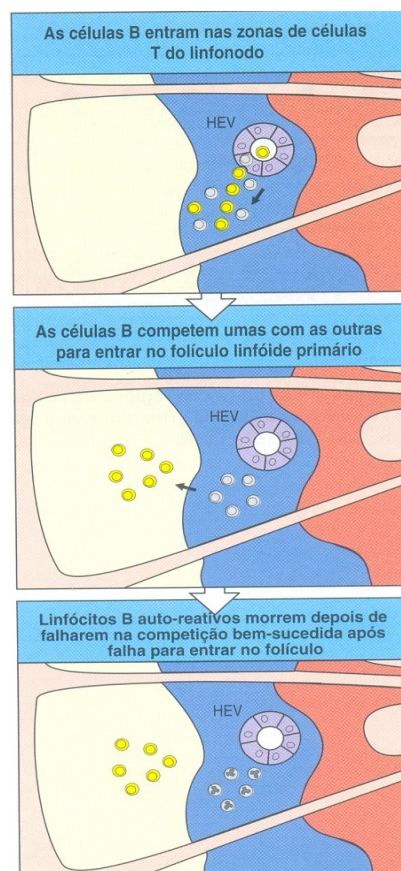


Ilustração 4: Apoptose de células B auto-reativas, após falharem na competição para entrar nos folículos linfóides primários.

Fonte: JANEWAY et al., 1999.

No primeiro, as células B auto-reativas, assim como aquelas que apresentam um antígeno estranho, saem da zona das células T e seguem em direção aos folículos primários, onde competem umas com as outras para entrar. Entretanto, as células B auto-reativas não competem efetivamente no tecido linfóide periférico para entrar nos folículos primários, pois não são capazes de interagir com células T CD4 auxiliares, uma vez que não existem células desse tipo para auto-antígenos, então são impedidos de migrarem. As células B auto-reativas, nesta situação, são aprisionadas e sofrem apoptose na zona das células T (Ilustração 4) (JANEWAY et al., 1999).

Em um segundo mecanismo para a inativação de células B auto-reativas na periferia, estas são induzidas a anergia, caracterizada pela redução de IgM e de sinalização intracelular, após a exposição ao antígeno circulante solúvel. A sobrevivência das células B anérgicas é curta, por este motivo, essa forma de tolerância pode ser considerada como um meio de deleção tardia (JANEWAY et al., 1999).

O terceiro mecanismo depende da presença de células T específicas ao auto-antígeno e que expressem o ligante Fas (JANEWAY et al., 1999), pois se um linfócito B anérgico encontra com uma célula T auxiliar ativada, pode ser eliminado pela interação Fas-FasL entre o linfócito B e T, respectivamente (Ilustração 5). Os linfócitos B anérgicos, na ausência de vias normais de co-estimulação, são mais sensíveis a apoptose após a ligação do Fas ao seu ligante, porque foram submetidos a uma exposição crônica ao auto-antígeno (SOUZA et al., 2009). Os camundongos e seres humanos com deficiência de Fas ou ligante Fas desenvolvem doenças autoimunes severas associadas com a produção exacerbada de linfócitos, como o LES (JANEWAY et al., 1999).

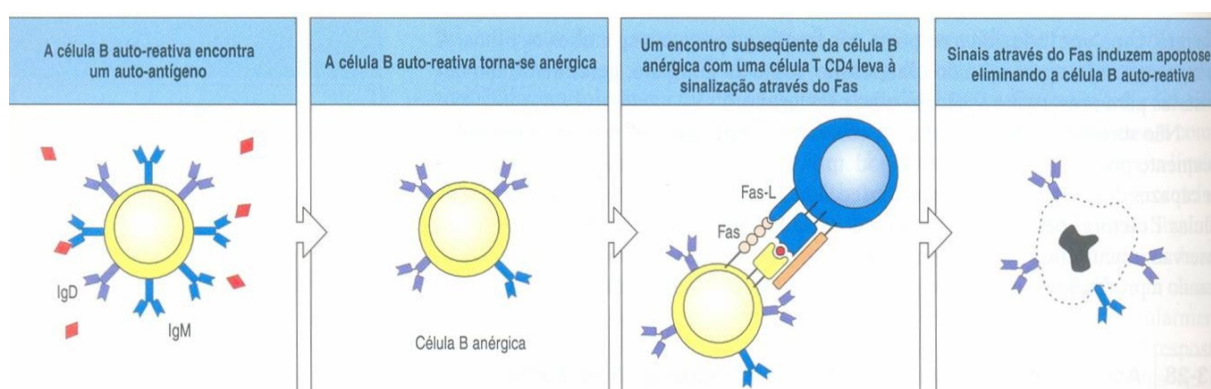


Ilustração 5: Anergia das células B auto-reativas periféricas e conseqüente apoptose provocada pela ligação Fas-FasL com a célula T auxiliar.

Fonte: JANEWAY et al., 1999.

Por fim, existem evidências de um mecanismo distinto para células B que desenvolvem especificidades auto-reativas como resultado da hipermutação somática⁵, durante uma resposta a um antígeno estranho. Este mecanismo é efetivado nos centros germinativos, onde um encontro da célula B com altas concentrações do antígeno solúvel resulta em apoptose dos clones (SOUZA et al., 2009; JANEWAY et al., 1999).

Os mecanismos apresentados reafirmam a dependência de células T auxiliares efetivas e de uma sinalização intracelular normal para que a existência de um linfócito B auto-reativo seja lesiva, ou seja, desencadeie a autoimunidade (SOUZA et al., 2009; JANEWAY et al., 1999). Do mesmo modo, as falhas existentes nestes mecanismos de autotolerância e a presença de um auto-anticorpo, não implicam necessariamente na doença auto-imune, é necessário, além disso, a presença de alguns fatores que viabilizam o estabelecimento desta resposta inadequada. Sendo assim, a autoimunidade aparece como fruto de um rompimento da regulação dos linfócitos clonais auto-reativos T e B, associada a fatores que a favorecem (SILVA; MOTA, 2003).

A etimologia da autoimunidade não é conhecida, o que se pode afirmar é que esta é multifatorial e que alguns fatores são claramente determinantes para este processo, como fatores ambientais, por exemplo, infecções bacterianas e virais, exposição a agentes físicos e químicos como luz ultravioleta, pesticidas e drogas; e fatores genéticos, especialmente o genótipo MHC (JANEWAY et al., 1999).

Estudos de família e de gêmeos são os meios pelo qual é evidenciada a existência de genes de susceptibilidade para a autoimunidade. É possível comparar a incidência de uma doença em gêmeos monozigóticos e dizigóticos, sendo possível observar a relevância dos fatores ambientais, se a incidência for semelhante em ambos, e dos fatores genéticos, se nos gêmeos monozigóticos a incidência for superior. Do mesmo modo, é possível comparar a frequência de uma doença em irmãos de pacientes com a frequência na população geral, gerando o significado da hereditariedade na doença. Estudos com gêmeos têm sido realizados, e, de modo geral, encontra-se que cerca de 20% dos pares dos gêmeos monozigóticos apresentam concordância de doença, comparado com menos de 5% dos gêmeos dizigóticos, realçando um importante papel dos fatores hereditários e ambientais na indução da doença autoimune (JANEWAY et al., 1999).

A única associação consistente para a susceptibilidade a doença auto-imune foi com o alelo de MHC, principalmente com os alelos de MHC de classe II, relação que não

⁵ Hipermutação somática: Rearranjos aleatórios de diferentes segmentos gênicos, resultando num amplo repertório de clones de linfócitos.

surpreende, visto que, a capacidade das células T de responder a um determinado antígeno depende do genótipo MHC. Nesta situação, compara-se a frequência dos diferentes alelos nos pacientes com a frequência na população normal. Na Figura 2.6, podemos observar a associação existente em um tipo de HLA e uma doença auto-imune. É importante frisar que o genótipo MHC isoladamente não determina se uma pessoa desenvolverá uma doença, somente promove uma maior probabilidade caso este indivíduo for exposto a uma situação adversa (JANEWAY et al., 1999).

Além dos fatores genéticos, observa-se também que, em células T CD4+, as células Th1 têm sido implicadas no desenvolvimento da auto-imunidade e, ao contrário delas, as células Th2 protegem contra a indução da patologia e também contra a progressão de uma já estabelecida. Sendo assim, a IL-2 está intimamente ligada à gênese da auto-imunidade, uma vez que, promove o desenvolvimento das células Th1, e a IL-4, promove o desenvolvimento de células Th2, tendo um papel inverso a IL-2 (GOLDSPY, 2005).

Nesse sentido, os fatores hormonais são uma questão muito importante na susceptibilidade à doença autoimune, uma vez que indivíduos do sexo feminino são, em geral, mais prováveis de desenvolver uma resposta Th1, além de possuírem níveis mais altos de células T CD4+ e de IgM sérica do que indivíduos do sexo masculino. Exemplificando, aproximadamente 6,7 milhões de mulheres são acometidas por doenças autoimunes nos Estados Unidos dentro de um total aproximado de 9 milhões de pacientes (GOLDSPY, 2005).

É possível observar uma grande diferença entre os sexos em muitas doenças autoimunes (Ilustração 6), e corroborando com a participação dos hormônios na susceptibilidade, as doenças mais freqüentes em mulheres apresentam uma maior incidência em idade fértil, onde há um aumento da produção de estrogênio e progesterona, hormônios sexuais femininos. Juntamente com esta observação, experimentos demonstram que camundongos machos castrados ou administrados com estrogênio tornam semelhantes os níveis de incidência entre os dois sexos (GOLDSPY, 2005; JANEWAY et al., 1999).

Associações do serotipo HLA com a suscetibilidade à doença auto-imune			
Doença	Alelo HLA	Risco relativo	Relação entre os sexos
Espondilite anquilosante	B27	87,4	0,3
Uveíte anterior aguda	B27	10,04	<0,5
Síndrome de Goodpasture	DR2	15,9	-1
Esclerose múltipla	DR2	4,8	10
Doença de Graves	DR3	3,7	4-5
Myasthenia gravis	DR3	2,5	-1
Lúpus eritematoso sistêmico	DR3	5,8	10-20
Diabete melito insulino-dependente	Heterozigoto DR3/DF4	-25	-1
Artrite reumatóide	DR4	4,2	3
Pênfigo vulgar	DR4	14,4	-1
Tireoidite de Hashimoto	DR5	3,2	4-5

Ilustração 6: O quadro apresenta a associação do HLA com a susceptibilidade à doença autoimune, apontando o risco relativo de uma pessoa que possui um HLA específico desenvolver determinada doença. Também registra a relação entre sexos e a importância do gênero sexual feminino para o desencadeamento deste tipo de doença.

Fonte: JANEWAY et al., 1999.

Outro fator muito discutido como desencadeador da doença autoimune é a infecção. Na autoimunidade, os tecidos são atacados pelas células T citotóxicas restritas ao MHC de classe I ou lesados pela inflamação mediada por células Th1, após a atuação das APCs na apresentação dos antígenos, onde se faz necessária a expressão de atividade co-estimuladora por essas células para induzir uma resposta aos antígenos teciduais. Todo este processo ocorrido na autoimunidade é regulado para ocorrer normalmente em resposta a uma infecção (JANEWAY et al., 1999). Por este motivo, acredita-se que a infecção é um dos fatores desencadeantes da autoimunidade em indivíduos geneticamente susceptíveis, e, além disso, são freqüentes as associações entre infecção e exacerbação da doença autoimune (SOUZA et al., 2009; JANEWAY et al., 1999).

Dentre os mecanismos que podem originar uma doença autoimune por meio da infecção, podemos citar: dano tecidual e necrose celular, expondo epítomos presentes em auto-antígenos ou permitindo o acesso a antígenos normalmente isolados pelas células imunocompetentes; ativação policlonal das células T e B por superantígenos microbianos, expressão inapropriada das moléculas do MHC de classe II e mimetismo molecular (SOUZA et al., 2009).

No primeiro caso, o acesso a antígenos nos sítios imunologicamente privilegiados normalmente quando entram em contato com células T induzem tolerância ou uma resposta não destrutiva. Contudo, estes antígenos são freqüentes alvos do ataque autoimune, pois mesmo que os antígenos nos sítios não induzam tolerância nem ativação, se a ativação for induzida em outro local do corpo, eles se tornam alvos do ataque autoimune. (JANEWAY et al., 1999). Desta mesma maneira, as alterações estruturais no tecido durante uma resposta inflamatória ou devido a um trauma podem gerar novos determinantes antigênicos reconhecidos como estranhos e capazes de evocar uma resposta auto-imune (SIQUEIRA Jr.; DANTAS, 2000).

Um outro caso é a ativação policlonal, na qual ocorre a proliferação de numerosos clones de células B que expressam a IgM na ausência das células Th. Esta ativação policlonal inespecífica é induzida por vários vírus e bactérias, dentre os ativadores conhecidos temos as bactérias gram-negativas, citomegalovírus e o vírus de Epstein-Barr (EBV). Curiosamente, os linfócitos de pacientes com LES produzem grandes quantidades de IgM em cultura, sugerindo que eles foram ativados policlionalmente (GOLDSPY, 2005).

A expressão inapropriada das moléculas do MHC de classe II também se encontra dentre os fatores fortemente associados à infecção e início do agravo autoimune. Em condições normais, as células não apresentadoras de antígenos não possuem a molécula MHC de classe II em suas membranas, todavia em uma infecção viral ou trauma de um órgão, é provável a indução de uma resposta inflamatória localizada, e, um conseqüente aumento das concentrações de INF- γ nesse órgão, o que assim resulta numa concentração de células não apropriadas expressando MHC de classe II. A expressão desta molécula por tais células pode estabelecer uma sensibilização de células Th inapropriadas com potencial autoimune (GOLDSPY, 2005).

Finalmente, no mimetismo molecular, os anticorpos induzidos ou células T ativadas em resposta a um agente infeccioso apresentam reação cruzada com peptídeos dos auto-antígenos (JANEWAY et al., 1999). Esta relação é observada claramente em um estudo que utilizou 600 anticorpos monoclonais diferentes e específicos para 11 vírus diferentes, a fim de

avaliar sua reatividade com os antígenos tissulares normais. O resultado alcançado foi que 3% dos anticorpos vírus-específicos testados também estavam ligados aos tecidos normais, sugerindo que a semelhança molecular é um fenômeno relativamente comum (GOLDSKY, 2005). No quadro a seguir, podem-se observar os resultados deste estudo mais detalhadamente.

TABELA 20-3 MIMETISMO MOLECULAR ENTRE AS PROTEÍNAS DOS ORGANISMOS INFECCIOSOS E PROTEÍNAS DO HOSPEDEIRO HUMANO

Proteína*	Resíduo**	Seqüência***
Citomegalovírus humano IE2	79	PDPLGRPDED
Molécula HLA-DR	60	VTE LGRPDAE
Poliovírus VP2	70	STTKESRGTT
Receptor da acetilcolina	176	TVIKESRGTK
Vírus do papiloma E2	76	SLHLES LKDS
Receptor de insulina	66	VYGLES LKDL
Glicoproteína do vírus da raiva	147	TKESLVIIS
Receptor de insulina	764	NKESLVISE
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	186	SRQTDREDE
Molécula do HLA-B27	70	KAQTDREDL
Adenovírus 12 E1B	384	LRRGMFRPSQCN
α -gliadina	206	LGQGSFRPSQQN
Vírus da imunodeficiência humana p24	160	GVETTTPS
Região constante da IgG humana	466	GVETTTPS
Vírus do sarampo P3	13	LECIRALK
Corticotropina	18	LECIRACK
Vírus do sarampo P3	31	EISDNLGQE
Proteína básica de mielina	61	EISFKLGQE

*Em cada par, a proteína humana está listada em segundo. Demonstrou-se que as proteínas em cada par exibem reatividade cruzada imunológica.

** Cada número indica a posição na proteína intacta aminoterminal do aminoácido na seqüência listada.

*** Os resíduos de aminoácidos estão indicados por código de letra única. Os resíduos idênticos estão demonstrados em azul.

FORTE: Adaptado de MBA Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.

Ilustração 7: Mimetismo molecular entre as proteínas dos organismos infecciosos e proteínas do hospedeiro.

Fonte: GOLDSKY, 2005.

Por fim, a autotolerância é um estado normal mantido pelos mecanismos de tolerância central e periférica, ao nível dos linfócitos T e B, e a interrupção deste estado, talvez por uma infecção, pode desencadear a autoimunidade. Não conhecemos a(s) causa(s) da autoimunidade, mas sabemos que sua susceptibilidade está intimamente ligada a fatores genéticos, hormonais e ambientais. Ademais, os mecanismos de autotolerância delimitam os tipos de doenças auto-imunes, pois para se tornar um auto-antígeno, um antígeno deve ser apresentado por uma molécula de MHC em quantidades suficientes para ser reconhecido pelas células T efectoras, mas não deve ser apresentado a células T virgens em quantidade suficiente para induzir tolerância (JANEWAY et al., 1999).

3. DOENÇAS AUTO-IMUNES

As doenças autoimunes são, em última análise, decorrentes da perda da autotolerância que, como notado anteriormente, é a capacidade do sistema imunológico distinguir o próprio (self) do que não é próprio (non-self), ou melhor, a incapacidade do sistema imune de iniciar uma resposta contra os próprios antígenos do hospedeiro (SOUZA et al., 2009).

As doenças autoimunes possuem etiologia desconhecida, embora fatores genéticos, ambientais e hormonais relacionem-se diretamente com seu surgimento (JANEWAY et al., 1999). Estatísticas mostram que de 5 a 7 % da população humana é acometida por este tipo de doença, nestes números, a presença de mulheres é majoritária, como visualizado Ilustração 8,

justificada pela presença de quantidades superiores do hormônio imunestimulante, estrogênio (GOLDSKY, 2005).

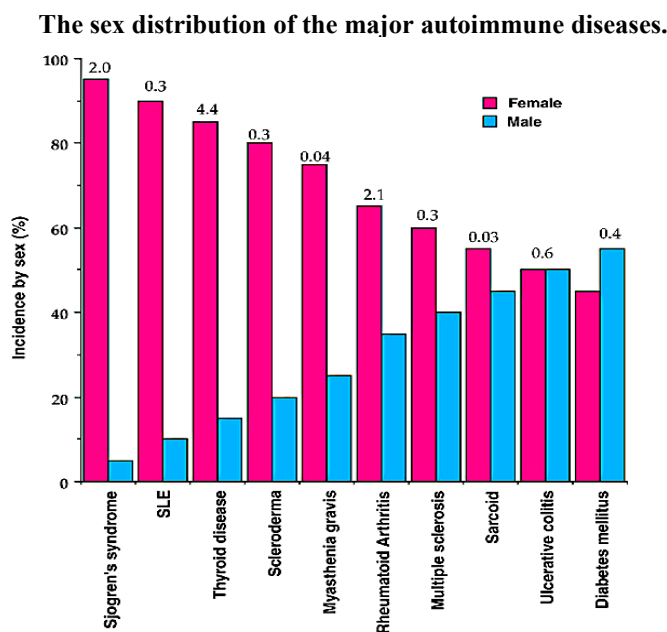


Ilustração 8: Incidência por gênero das principais doenças autoimunes. Os números acima das barras referem-se ao número total de casos da doença (x 1.000.000) nos Estados Unidos. É interessante notar que somente em dois casos a incidência em mulheres (identificadas em cor de rosa) não é superior do que em homens (identificados em cor azul), na Colite Ulcerativa e Diabetes Melito, corroborando com a relação entre o estrogênio e doenças auto-imunes.

Fonte: WHITACRE, 2001.

Às doenças autoimunes também se adiciona uma natureza crônica, visto que, os mecanismos efetores imunes são impossibilitados de eliminar completamente o auto-antígeno, já que este se encontra intrínseco ao corpo e, deste modo, funciona como um suprimento constante para a resposta, resultando em sua persistência (JANEWAY et al., 1999). Portanto, as respostas autoimunes, em grande parte resultam em enfermidades crônicas debilitantes, algumas vezes com conseqüências fatais. (GOLDSKY, 2005).

O mecanismo de lesão tecidual na auto-imunidade pode ser classificado com base no esquema adotado para reações de hipersensibilidade, pois, assim como estas, a lesão dos tecidos pode ser ocasionada por uma ação efetora dos anticorpos e das células T (JANEWAY et al., 1999; GOLDSKY, 2005). A diferença entre as respostas de hipersensibilidade e de autoimunidade é que, nesta última, as respostas do tipo I mediadas por IgE parecem não ter um papel relevante. Enfim, estas classificações são importantes para a determinação da patologia e expressão clínica da doença autoimune, uma vez que, são determinadas pelo antígeno ou o conjunto de antígenos contra os quais a resposta imune é dirigida e pelo mecanismo utilizado para a lesão do tecido portador do antígeno (JANEWAY et al., 1999).

Ademais, para facilitar o estudo sobre as doenças autoimunes, estas são divididas de duas maneiras: de acordo com o tecido-alvo, em doença autoimune sistêmica ou órgão-específica, e de acordo com o mecanismo efetor, em doenças mediadas pelos anticorpos, análogas às reações de hipersensibilidade do tipo II, ou pelos imunocomplexos, análogas às do tipo III, ou ainda pelas células T, análoga às do tipo IV (GOLDSPY, 2005; JANEWAY et al., 1999).

3.1. DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO-ESPECÍFICAS

Nas doenças auto-imunes órgão-específicas, a resposta é direcionada para um único antígeno-alvo em somente um órgão ou glândula, e, além disso, podem ser mediadas pelo dano celular direto, ou por estimulação ou bloqueio de auto-anticorpos (GOLDSPY, 2005).

Nas doenças órgão-específicas mediadas pelo dano tissular direto, análogas às reações de sensibilidade tipo II, como as Anemias auto-imunes e a Síndrome de Goodpasture, os anticorpos IgG e IgM se ligam aos auto-antígenos da membrana celular promovendo a lise celular e/ou resposta inflamatória no órgão afetado (GOLDSPY, 2005; JANEWAY et al., 1999).

Um caso especial, análogas às reações de hipersensibilidade do tipo II são as doenças órgão-específicas mediadas pela ligação do auto-anticorpo aos receptores do hormônio, no local dos ligantes normais, promovendo um estímulo ou bloqueio de sua função (JANEWAY et al., 1999). A ligação dos auto-anticorpos aos receptores do hormônio pode estimular uma superprodução desregulada dos hormônios ou um aumento no crescimento da célula, e em outras condições auto-imunes, esta ligação pode bloquear a função dos receptores, promovendo uma secreção inapropriada dos mediadores e atrofia gradual do órgão afetado, ou seja, em ambos os casos, um dano tissular indireto. Como exemplo, temos a Doença de Graves causada pela superprodução dos hormônios tireoidianos e também a Miastenia Gravis causada pelo bloqueio da ligação normal da acetilcolina devido aos auto-anticorpos (GOLDSPY, 2005).

Por outro lado, em doenças órgão-específicas análogas às reações do tipo IV, como Tireoidite de Hashimoto e Diabetes Melito Insulino-Dependente, ocorre um dano tissular direto junto com a atuação dos anticorpos. Nestas doenças desencadeia-se uma resposta DTH caracterizada pela infiltração de linfócitos, macrófagos e células plasmáticas no órgão, resultando na participação de células T no dano celular direto (GOLDSPY, 2005; JANEWAY et al., 1999).

Contudo, em todos os casos de doenças órgão-específicas com dano celular direto, a função do órgão acometido diminui, porque a estrutura celular lesada é substituída pelo tecido conjuntivo (GOLDSPY, 2005).

3.2. DOENÇAS AUTO-IMUNES SISTÊMICAS

Nas doenças auto-imunes sistêmicas, a resposta é dirigida a diversos antígenos-alvo, envolvendo diversos órgãos e tecidos, resultando na hiperatividade das células T e B. Nestas doenças, o dano tecidual é disseminado, ocorrendo tanto pela resposta imune mediada por células, como pelo dano celular direto causado por auto-anticorpos, ou ainda pelo acúmulo de imunocomplexos (GOLDSPY, 2005).

Neste último caso de doenças sistêmicas, nas quais os complexos imunes de auto-anticorpos e auto-antígenos solúveis estão envolvidos na lesão dos tecidos, são análogas às hipersensibilidades do tipo III e caracterizadas pela presença de vasculite auto-imune (JANEWAY et al., 1999). Temos como exemplos de doenças auto-imunes sistêmicas, a Esclerose múltipla, a Artrite reumatóide, o Escleroderma e, uma das mais importantes doenças auto-imunes, caracterizada pela formação de imunocomplexos, e tema desta monografia, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (GOLDSPY, 2005).

4. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica e autoimune, que evolui com variadas manifestações clínicas, alternando entre períodos de remissão e exacerbação (AYACHE; COSTA, 2005; SACK; FYE, 1997). O início e a evolução da doença variam muito de indivíduo para indivíduo, podendo apresentar poucos ou muitos sintomas (ZANINI, 2001).

4.1. ETIOLOGIA

A etiologia do LES não é conhecida, porém fatores genéticos, hormonais, ambientais, como luz ultravioleta e drogas, e estresse psicológico têm demonstrado ampla participação na exacerbação e desencadeamento da doença (BORBA et al., 2009; MENDES, 2010). Tem-se também o suposto papel da infecção na perda da autotolerância, através de diversos mecanismos, como mimetismo molecular, ativação policlonal, acesso a antígenos nos sítios imunologicamente privilegiados, entre outros explicados a fundo no primeiro capítulo (SOUZA et al., 2009).

Primeiramente, os fatores genéticos podem estar associados com o desenvolvimento do LES, pois a taxa de concordância da doença em gêmeos homozigotos e dizigotos é de 25% e 2%, respectivamente, o que corrobora com a tese (MOK et al., 2003 apud MENDES, 2010). Nesse sentido, associações entre os genes do MHC de classe II e a doença têm-se demonstrados relevantes (JANEWAY et al., 1999), na medida em que pacientes que possuem HLA DR2 apresentam maior tendência a produzir anticorpos anti-DNA de duplo filamento; HLA DR3, anticorpos anti-Ro e anti-La; e HLA DR4 e DR5, tendência a produzir anticorpos anti-Sm e anti-ribonucleoproteínas. Enfim, estes pacientes são susceptíveis a formar auto-anticorpos encontrados no LES (SACK; FYE, 1997).

Existem evidências ainda de várias outras famílias de genes que favorecem a susceptibilidade ao LES. Temos como exemplo, a deficiência hereditária homozigota das proteínas iniciais da via clássica do complemento, como C1q, C4 ou C2, que são raras, porém estão intimamente associadas com a predisposição ao desenvolvimento do LES. Embora o mecanismo dessa associação seja desconhecido, acredita-se que pode envolver o processamento anormal de complexos imunes, na ausência de uma via clássica funcional de fixação do complemento (JANEWAY et al., 1999). Ou ainda, pode prejudicar a remoção de fragmentos apoptóticos, uma vez que o C1q (subunidade do componente do complemento C1) tem um papel importante na fagocitose, pois se liga aos fragmentos apoptóticos para que estes sejam fagocitados pelos macrófagos, que possuem receptores C1q na sua superfície (MENDES, 2010).

Outro fator genético envolvido no desenvolvimento do LES são anormalidades nos genes que codificam as proteínas presentes na regulação da apoptose dos linfócitos, como o Fas (CD95) e o ligante Fas (CD95), resultando na persistência de células apoptóticas. Estas células são consideradas fonte de auto-anticorpos, mantendo assim, a resposta imune. Esta característica será mais bem explicada a seguir (SOUZA et al., 2009).

Por último, existem evidências de que a variação do nível de expressão de certas citocinas devido à hereditariedade, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), pode aumentar a susceptibilidade à doença (JANEWAY et al., 1999).

Em relação aos fatores hormonais, é possível observar a diferença entre os sexos em muitas doenças auto-imunes, o que aproxima a susceptibilidade à doença ao estado hormonal do paciente (JANEWAY et al., 1999). No LES, esta relação é claramente explicitada, pois a frequência em mulheres é bem superior do que em homens, na faixa de 9 a 10 mulheres para 1 homem e, além disso, ocorre principalmente nas mulheres em idade fértil, quando há um aumento da produção dos hormônios sexuais femininos estrogênio e progesterona. Acredita-se que a testosterona, ao contrário do estrogênio e progesterona, produz um efeito protetor no desenvolvimento da doença, por este motivo a reduzida frequência da doença em homens (BORBA et al., 2009; JANEWAY et al., 1999).

O mecanismo da associação entre hormônios e a resposta imune funciona através da ligação do hormônio com seu respectivo receptor citoplasmático, resultando na ativação ou inibição da expressão gênica. Isto é, a ligação do estrogênio ao seu receptor induz a ligação do receptor de estrogênio a uma seqüência de DNA específica, que atua como um modulador transcricional, resultando na modulação da transcrição gênica. Entendendo este mecanismo, é altamente provável que os hormônios sexuais desempenhem um papel importante no sistema imune, porém não há clareza sobre quais células deste sistema possuem os receptores hormonais (GOLDSKY, 2005).

É importante notar a atuação do hormônio prolactina nas respostas imunes, que apesar de não ser um hormônio sexual esteroide⁶, é estimulado pelo estrogênio e seus receptores podem ser encontrados em células T e B periféricas. A prolactina, tanto quanto o estrogênio e progesterona, induzem as células a produzirem respostas imunes do tipo Th1, resposta favorável ao surgimento e estabelecimento do LES. Entretanto, durante a gestação quando os hormônios sexuais atingem concentrações mais altas, estes promovem um ambiente antiinflamatório, induzindo a produção de anticorpos, caracterizada pela resposta Th2. Por esta razão, a gravidez é um período crítico para a paciente lúpica, onde a doença, que é mediada por resposta Th2, pode ser exacerbada (GOLDSKY, 2005).

Já no âmbito dos fatores ambientais, temos a luz ultravioleta e as drogas como principais fatores no desencadeamento do LES. A luz ultravioleta, principalmente a radiação beta (B), pode ser afirmada como uma fonte que gera a produção de auto-anticorpos, pois esta

⁶ Hormônios sexuais esteroidais são aqueles secretados pelas glândulas supra-renais, ovários e testículos e são sintetizados a partir do colesterol.

induz a apoptose celular dos queratinócitos, que neste processo, liberam seu material genético no meio extracelular através da formação de bolhas (Ilustração 9). Essas bolhas de material genético são normalmente constituídas de nucleossomas, Ro (ribonucleoproteína), La (proteína de ligação ao RNA) e fosfolipídios, que são os principais antígenos desencadeadores da reação auto-imune no LES. A presença de uma deficiência na remoção destes fragmentos apoptóticos no LES, resulta na exposição dos antígenos, viabilizando o surgimento da doença autoimune (MENDES, 2010).

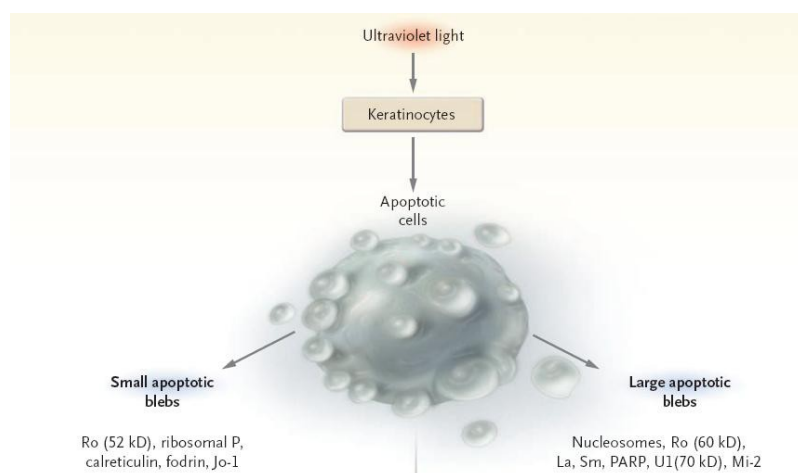


Ilustração 9: A luz ultravioleta incide sobre os queratinócitos provocando a apoptose dessas células e a conseqüente formação de bolhas com material genético em suas superfícies.

Fonte: MENDES, 2010.

As drogas também são incluídas dentre os fatores ambientais de relevância no desencadeamento do LES. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes com LES tenham as drogas como o indutor da doença. O lúpus induzido por drogas (LID) é definido como o LES idiopático relacionado à exposição contínua a fármacos por um período superior a 30 dias, sendo solucionado através da suspensão do medicamento desencadeante. O primeiro relato de LID ocorreu em 1945 e foi desencadeado pela sulfadiazina (MOTA et al., 2007).

O LID possui fisiopatogenia desconhecida, entretanto experimentos apontam para a inibição da metilação do DNA, como um determinante fundamental da estrutura da cromatina, considerado um dos principais mecanismos de desenvolvimento das células do sistema imune; a ativação de monócitos; e distúrbios de metabólitos de determinadas drogas no processo de tolerância do sistema imunológico. Diferente do LES, o LID possui igual ocorrência entre os sexos, o acometimento do sistema nervoso e renal é raro e seus sintomas podem durar de 30 dias a vários anos (MOTA et al., 2007).

A lista de fármacos envolvidos na etiologia do lúpus continua a aumentar, estimulando-se em até 100 medicações envolvidas (MOTA et al., 2007; MENDES, 2010). Na ilustração abaixo, podemos observar algumas drogas envolvidas no desencadeamento do lúpus, separadas de acordo com o grau de confiabilidade da informação.

Grupo	Drogas
Grupo I: Drogas definitivamente capazes de induzir lúpus	Hidralazina Procainamida Isoniazida Metildopa Clorpromazina Quinidina Minociclina
Grupo II: Drogas provavelmente capazes de induzir lúpus	Sulfassalazina Anticonvulsivantes (carbamazepina, etosuximida, fenitoína, difenilhidantoína, primidona, trimetadiona, valproato) Drogas antitireoidianas (propiltiouracil, metimazol) Terbinafina Estatinas (sinvastatina, lovastatina, fluvastatina) Penicilamina Betabloqueadores (propranolol, atenolol, acebutolol, labetalol, pindolol, metoprolol, timolol) Hidroclorotiazida Interferon- α (IFN- α) Fluorouracil
Grupo III: Drogas possivelmente capazes de induzir lúpus	Sais de ouro Antibióticos (penicilina, estreptomicina, tetraciclina, ciprofloxacina, rifampicina) Griseofulvina Fenilbutazona Estrógenos (anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal) Reserpina Lítio Ácido paraaminossalicílico Captopril Bloqueadores dos canais de cálcio Clonidina Hidroxiuréia Genfibrozila
Grupo IV: Drogas recentemente relatadas como capazes de induzir lúpus	Interleucina-2 Clobazam Clozapina Tocainida Lisinopril Anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) Efalizumabe Zafirlucaste Bupropiona

Adaptado da referência 6.

Ilustração 10: Classificação das drogas relacionadas à ocorrência de Lúpus induzido por drogas (LID).
Fonte: MOTA et al., 2007.

O tabagismo pode ser considerado outro fator ambiental que exerce um papel importante na patogênese do lúpus. A fumaça proveniente do cigarro contém componentes tóxicos, como nicotina e monóxido de carbono, que podem funcionar como desencadeantes de reações imunes contra proteínas e DNA de cadeia dupla, através de mutações e danos oxidativos aos componentes nucleares. Ademais, em fumantes, a atividade dos linfócitos T supressores é reduzida em comparação aos não fumantes (ARAÚJO et al., 2008). No gráfico a seguir é possível observar a relevante atuação do cigarro na gênese do lúpus eritematoso em indivíduos com predisposição genética.

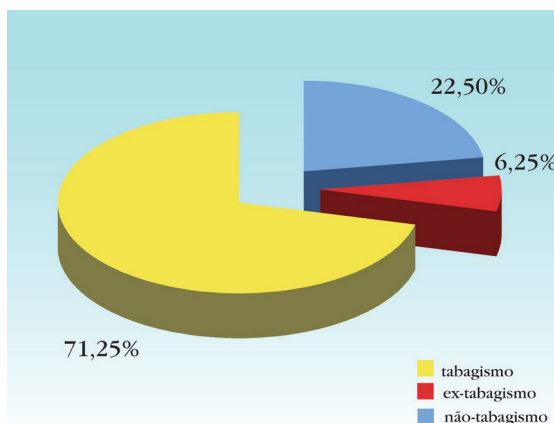


Ilustração 11: História de tabagismo nos portadores de lúpus eritematoso. Observa-se que a maioria dos portadores de lúpus, cerca de 70%, são tabagistas, evidenciando a relação entre o fumo e o desencadeamento da doença em indivíduos predispostos.

Fonte: ARAÚJO et al., 2008.

Por fim, um último fator considerado importante na exacerbação do LES é o estresse psicológico e físico. Estudos indicam que aproximadamente 80% dos pacientes foram expostos a altos níveis de estresse antes do início da doença (MENDES, 2010), além disso, episódios estressantes estimulam o descontrole da doença (ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007). A própria doença em si e suas dificuldades no processo de controle geram considerável estresse capaz de exacerbá-la e, deste modo, conduzir um ciclo vicioso (MENDES, 2010).

Supõe-se que hormônios neuroendócrinos liberados durante o estresse desregulam o sistema imune e proporcionam um aumento da produção de citocinas que levam ao desenvolvimento de doenças auto-imunes ou à diminuição das defesas do indivíduo. Por este motivo faz-se extremamente necessária a criação de estratégias no processo de tratamento que visem ajudar os pacientes a lidarem com os problemas advindos da doença, a fim de evitar, ao máximo, o estresse gerado pelas condições limitantes do LES (MENDES, 2010).

Neste sentido, observa-se um dos principais motivos da realização deste trabalho, a busca pela minimização dos problemas enfrentados pelos pacientes, já que o estresse gerado por esses problemas atinge diretamente o controle da doença. Pretendeu-se alcançar este objetivo por meio da exposição das limitações enfrentadas pelos pacientes, reforçando a importância de um bom atendimento e atenção aos portadores do LES.

4.2. IMUNOPATOLOGIA

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença auto-imune análoga às reações de hipersensibilidade do tipo III, na qual o dano tecidual ocorre através do acúmulo dos

complexos imunes, que são formados quando anticorpos respondem a um antígeno solúvel (JANEWAY et al., 1999).

Fisiologicamente, a formação de auto-anticorpos é parcialmente evitada pelas células T supressoras (SACK; FYE, 1999), entretanto isto não ocorre no LES, onde se observa a produção crônica de anticorpos IgG contra diversos auto-antígenos comuns como núcleo, citoplasma e membranas celulares, presentes em todas as células nucleadas (ZANINI, 2001). Este processo é falho no LES, porque há a formação de anticorpos anticélula T, o que resulta em uma deficiência na atividade dessas células (SACK; FYE, 1997).

Dentre os antígenos encontrados no LES, temos: o DNA de cadeia dupla; histonas; Sm ou antígeno Smith, que são partículas nucleares consistindo em vários polipeptídeos diferentes; ribonucleoproteínas citoplasmáticas contendo duas proteínas, conhecidas como Ro (complexo ribonucleoproteico) e La (proteína de ligação ao RNA); componentes da superfície celular; eritrócitos; plaquetas; leucócitos e fatores de coagulação (GOLDSKY, 2005; JANEWAY et al., 1999; ZANINI, 2001). Esta ampla variedade de auto-anticorpos determina a natureza sistêmica da doença (JANEWAY et al., 1999).

Em condições normais, o sistema complemento contribui efetivamente na eliminação de microorganismos recobertos de anticorpos, promovendo a remoção dos complexos imunes no baço e fígado, através das hemácias portadoras de receptores de complemento e fagócitos do sistema fagocítico mononuclear que possuem receptores de complemento e Fc (UTIYAMA et al., 2004; JANEWAY et al., 1999). A eliminação eficiente dos complexos imunes causa pouco dano ao tecido, todavia, três circunstâncias podem desencadear falhas nesse mecanismo, tornando-o patológico (JANEWAY et al., 1999).

A primeira circunstância desenvolve-se quando grandes quantidades de antígeno resultam na formação de grandes quantidades de complexos imunes, e deste modo, sobrecarregam os mecanismos comuns de eliminação. Já a segunda segue-se em situações de infecção crônica, onde a resposta imune é incapaz de eliminar a infecção e, na qual, a liberação constante de antígenos aliada à intensa produção de anticorpos provoca uma lesão disseminada através dos complexos imunes. Um exemplo desta situação é na endocardite bacteriana, na qual as bactérias se alojam em uma válvula cardíaca, onde o organismo é incapaz de eliminar a infecção. A terceira e última circunstância em que há falha na eliminação dos complexos imunes é observada no LES (JANEWAY et al., 1999).

No LES, as grandes quantidades dos antígenos disponíveis, dentre os descritos acima, favorecem a produção contínua de complexos imunes pequenos na circulação. Os complexos imunes se depositam nos tecidos e nas paredes dos estreitos vasos sanguíneos nos glomérulos

renais, articulações e outros órgãos (JANEWAY et al., 1999). Este processo leva à ativação local de linfócitos, das células fagocíticas e do sistema complemento, este último, quando ativado, gera complexos de ataque à membrana e produtos da clivagem do complemento, resultando em uma lesão tissular (ZANINI, 2001; GOLDSKY, 2005).

A lesão tissular libera mais complexos de nucleoproteínas, formando, desta forma, mais complexos imunes (JANEWAY et al., 1999). É importante perceber que quando os complexos imunes não são eliminados, o complemento torna-se cronicamente ativado, promovendo a inflamação (UTIYAMA et al., 2004). A inflamação induzida nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos, principalmente nos rins e cérebro, é capaz de conduzir a uma lesão fatal para o paciente (JANEWAY et al., 1999).

O LES é uma doença mediada por anticorpos, na qual muitos destes reagem com antígenos circulantes, formando complexos imunes, como explicado anteriormente. Entretanto, este não é o único mecanismo responsável pela patogenia da doença. Os mesmos anticorpos produzidos que formam complexos imunes, também podem depositar-se nos tecidos, levando a fixação do complemento e liberação de mediadores de inflamação. Neste caso, o grau de patogenia é determinado pela quantidade de anticorpos depositados e pela intensidade do processo inflamatório desencadeado (ZANINI, 2001).

Além da deposição nos tecidos, os anticorpos também contribuem para a patogenia da doença através da fixação à superfície das células que, estando revestidas de anticorpos, podem ser removidas da circulação pelo sistema mononuclear fagocítico ou ainda sofrer a ação dos mecanismos de citotoxicidade celular dependente de anticorpo⁷, sendo tal mecanismo potencialmente responsável por parte da patologia em rins e outros órgãos (ZANINI, 2001).

4.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O LES não possui um padrão clínico característico (SACK; FYE, 1997), as manifestações clínicas são diversas e variam de intensidade de acordo com a fase de atividade ou remissão da doença e também de paciente para paciente. Os sintomas constitucionais são febre, fadiga, mal-estar, perda de apetite e peso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011) e comumente evoluem a períodos de atividade inflamatória com

⁷ Citotoxicidade celular dependente de anticorpos: é a destruição de células-alvo recobertas de anticorpos, desencadeada quando o anticorpo ligado à superfície de uma célula interage com receptores Fc em neutrófilos, eosinófilos, células Natural Killer e macrófagos, envolvendo a liberação de grânulos citoplasmáticos contendo substâncias tóxicas, peroxidase, mieloperoxidase, perforina e granzimas.

manifestações cutâneas e articulares, alterações hematológicas e sorológicas (ASSIS; BAAKLINI, 2009). É importante frisar que no LES qualquer sistema orgânico pode ser afetado, deste modo, em diferentes fases de exacerbação da doença, as manifestações clínicas podem apresentar-se diferenciadas (SACK; FYE, 1997).

As manifestações articulares, como poliartralgia e artrite⁸, constituem as manifestações mais comuns no LES, pois ocorrem em 90% dos pacientes, em algum momento. Estas manifestações envolvem majoritariamente as articulações das mãos, punhos, joelhos e pés, são bastante dolorosas e podem ser semelhantes à artrite reumatóide, apesar de serem raras a presença de erosões ósseas e deformidade grave (SACK; FYE, 1997; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011). A necrose óssea avascular⁹ também ocorre em 10% dos pacientes, seja por associação com a própria doença ou com a corticoterapia, e apresenta, especialmente, dor no quadril ou nos ombros, joelhos e pés (ASSIS; BAAKLINI, 2009).

As manifestações dermatológicas aparecem em cerca de 80% dos casos, possuindo como lesão cutânea mais comum a erupção eritematosa nas áreas do corpo expostas à luz solar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011; SACK; FYE, 1997). A lesão mais característica documentada em 50-60% dos pacientes é a denominada “asa de borboleta” (*rash* malar), uma clássica lesão avermelhada localizada nas bochechas e dorso do nariz, que aparece ou se exacerba após exposição às irradiações ultravioletas e não deixa cicatriz (Ilustração 12) (SCHUR, 2005 apud NEDER, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

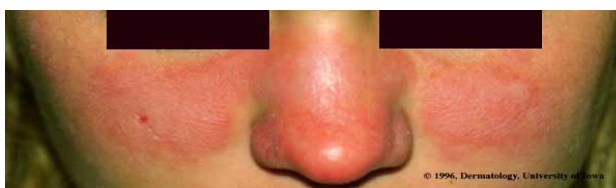


Ilustração 12: “Asa de borboleta”. Manifestação clínica característica do LES.
Fonte: LUPUS, 2011

Em alguns pacientes são observadas lesões discóides bem delimitadas e que podem resultar em formação de cicatriz, atrofia e alterações na pigmentação da pele, estas também aparecem freqüentemente em áreas expostas à luz. Além disso, vasculites em pequenos vasos são comuns no LES, causando manchas vermelhas ou púrpuras principalmente nas pontas dos

⁸ Poliartralgia é caracterizada por dores múltiplas nas articulações, comum em quadros reumatológicos, e artrite é a inflamação das articulações.

⁹ Necrose óssea avascular é a morte do tecido ósseo em decorrência da privação de suprimento sanguíneo, podendo ser de origem traumática, devido a fraturas e luxações, ou não traumática, em decorrência de longos períodos de corticoterapia, doenças metabólicas, entre outras.

dedos das mãos ou dos pés, chamadas de Fenômeno de Raynaud (Ilustração 13), ou até infarto dos dedos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011; SACK; FYE, 1997).



Ilustração 13: Fenômeno de Raynaud.
Fonte: RESENHA, 2011.

Outra característica é a fotossensibilidade, ou melhor, o desenvolvimento de uma sensibilidade desproporcional a luz solar, resultando em manchas na pele e / ou sintomas gerais da doença. Por este motivo, observamos anteriormente uma incidência das manifestações dermatológicas nas áreas expostas à luz solar (VARGAS; ROMANO, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011). A fotossensibilidade tem ocorrência variada de 40% a 60% e é muito freqüente no Brasil (SATO, 2008). Ver ilustração 14.



Ilustração 14: Fotossensibilidade.
Fonte: SATO, 2008.

A alopecia ou queda de cabelo (Ilustração 15) é muito freqüente na fase ativa da doença e na maioria dos pacientes, o cabelo volta a crescer normalmente com o tratamento (VARGAS; ROMANO, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011). Segundo Sack e Fye, em cerca de 15% dos casos, há o aparecimento de ulcerações das

mucosas oral e nasal, que apesar de pouco freqüentes são importantes para o diagnóstico da doença (VARGAS; ROMANO, 2009).



Ilustração 15: Alopecia.
Fonte: ALOPECIA, 2011.

O aumento de linfonodos constitui outra manifestação clínica encontrada no LES, presente em cerca de 40% dos pacientes em atividade. Comumente, o aumento é discreto, indolor e não aderente, ocorrendo na região cervical ou axilar (SATO, 2008).

O comprometimento renal no LES constitui uma característica freqüente e grave, uma vez que se verifica, em mais de 50% dos pacientes, a presença de nefrite em algum momento da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011). Felizmente, na maioria dos pacientes este comprometimento resulta em lesões leves e que respondem bem ao tratamento e somente cerca de 10% evolui para uma insuficiência renal terminal em cinco anos (ASSIS; BAAKLINI, 2009).

Nas formas mais graves de comprometimento renal nota-se a presença de hipertensão, inchaço nas pernas, urina espumosa com, possivelmente, uma redução de sua quantidade e quando não submetido a tratamento rápido e adequado, o paciente é acometido pela insuficiência renal. Nesta condição, o paciente torna-se dependente da diálise ou transplante renal para o funcionamento de seu rim (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

No comprometimento pulmonar observa-se principalmente inflamação da pleura e dos alvéolos. O primeiro caso, também nomeado de pleurite, acomete mais da metade dos pacientes, desenvolvendo dor torácica ao respirar, também podendo causar tosse seca e dispnéia, quando mais avançado (ASSIS; BAAKLINI, 2009).

No comprometimento cardíaco, as alterações mais comuns são a pericardite, miocardite, endocardite e as lesões coronarianas (GALINDO; VEIGA, 2011). A inflamação

no pericárdio constitui a forma mais comum dentre elas, algumas vezes, a primeira manifestação do LES (SACK; FYE, 1997). Em geral, a pericardite gera dor no peito, palpitações e dispnéia. Por outro lado, a aterosclerose é a causa mais freqüente de problemas coronários, devido à atividade inflamatória crônica persistente da doença, visto que a sobrevida dos pacientes lúpicos tem aumentado (ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007).

A inflamação do peritônio isolada é extremamente rara, porém dentre os pacientes com pleurite e pericardite, 5 a 10% também possuem peritonite. Dentre as manifestações provocadas pela peritonite estão dor abdominal, náusea, vômitos, anorexia e, raramente, ascite¹⁰ (SACK; FYE, 1997).

As manifestações neuropsiquiátricas no LES têm prevalência ampla, de 14% a 75%, explicitando a diversidade dos critérios de diagnóstico e seleção da amostra populacional estudada. Com o objetivo de padronizar esses estudos, o Colégio Americano de Reumatologia classificou as principais síndromes neuropsiquiátricas no LES (VIEIRA et al., 2008). Observe a ilustração abaixo.

Sistema nervoso central	Sistema nervoso periférico
Meningite asséptica	Polirradiculoneuropatia
Doença cerebrovascular	Desmielinizante
Síndrome desmielinizante	Inflamatória aguda
Cefaléia	Alterações autonômicas
Desordens do movimento (coréia)	Mononeuropatia
Mielopatia	Simplex/múltipla
Desordens convulsivas	Miastenia grave
Estado confusional agudo	Neuropatia craniana
Desordens de ansiedade	Plexopatia
Disfunção cognitiva	Polineuropatia
Distúrbio de humor	
Psicose	

Ilustração 16: Classificação das manifestações neuropsiquiátricas realizada pelo Colégio Americano de Reumatologia.

Fonte: VIEIRA et al., 2008.

Estes critérios foram validados, apresentando uma especificidade de somente 46% (AINIALA et al., 2001 apud APPENZELLER, 2006), indicando que apesar desta classificação ser atualmente a mais aceita, ainda há limitações que podem ser futuramente modificadas (HANLY, 2004 apud APPENZELLER, 2006).

¹⁰ Ascite: é a presença em excesso de fluídos na cavidade peritoneal, ou de forma mais simples, é o acúmulo anormal de líquidos no abdome, em torno do intestino e outros órgãos abdominais.

Segundo Hanly, o envolvimento do sistema nervoso pode desencadear convulsões, perda da sensibilidade, disfunção de habilidades motoras, depressão, psicose e síndrome orgânica do cérebro. Esta última pode atingir até 50% das pessoas e se caracteriza pela deterioração abrupta ou gradual da memória, da orientação e da concentração, que se tornam permanentes (ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007). Dentre estas, as manifestações mais comuns do comprometimento do sistema nervoso central são a psicose e depressão (SACK; FYE, 1997; ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007).

Em relação às manifestações do sistema gastrointestinal, 20% dos pacientes apresentam hepatomegalia ou esplenomegalia (ASSIS; BAAKLINI, 2009). Além disso, podem ocorrer vasculite intestinal com dor abdominal, diarreia e hemorragia, pancreatite (inflamação do pâncreas), colecistite (inflamação da vesícula biliar), hepatite aguda e crônica e enteropatia perdedora de proteínas (inflamação do intestino com perda protéica) (SACK; FYE, 1997).

Em relação ao comprometimento hematológico no LES, temos a evolução de mais da metade dos casos com leucopenia e linfopenia, mas nem 10% dos casos evolui com plaquetopenia grave (<50.000 plaquetas/ mm^3). A anemia hemolítica também é encontrada no LES, constituindo até um critério diagnóstico, porém o tipo mais freqüente é de anemia é aquela normocrômica e normocítica, que indica a atividade inflamatória da doença. Apesar da própria doença, alguns medicamentos também podem desencadear anemia no paciente portador de LES (ASSIS; BAAKLINI, 2009).

O comprometimento ocular ocorre em 20 a 25% dos pacientes (SACK; FYE, 1997), nos quais, a conjuntivite e a vasculite retiniana (inflamação intra-ocular que afeta os vasos retinianos) são os acometimentos mais freqüentes. Entretanto, as manifestações que mais preocupam são os efeitos colaterais de medicação como antimalárico e corticosteróide (ASSIS ;BAAKLINI, 2009). É importante perceber que em até 30% do pacientes verifica-se o desenvolvimento da Síndrome de Sjögren, que consiste em um ataque imune contra as glândulas exócrinas produtoras de lágrimas e saliva (SACK; FYE, 1997).

No LES podem-se observar irregularidades no ciclo menstrual em períodos de inflamação sistêmica, porém a fertilidade não é alterada nas pacientes, sendo possível, portanto, a gravidez. Por outro lado, descreve-se também a menopausa precoce nessas pacientes, possivelmente relacionada à presença de anticorpos contra-antígenos ovarianos e à terapia com ciclofosfamida (ASSIS; BAAKLINI, 2009).

Finalizando, é possível visualizar na ilustração abaixo as principais manifestações clínicas no LES, dentre todas as descritas por este trabalho.



Ilustração 17: As principais manifestações do LES no corpo.
Fonte: A DOENÇA LÚPICA, 2011.

4.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LES apresenta-se complexo e difícil devido à variedade de manifestações clínicas que a doença abrange e à diferença destas entre os próprios pacientes (ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007). Por este motivo, o Colégio Americano de Reumatologia desenvolveu critérios para o diagnóstico da doença, a partir dos sintomas e anormalidades mais comuns entre os pacientes, e deste modo, promoveu a padronização do diagnóstico (Ilustração 18). Entretanto, embora raro, existem casos de pacientes com lúpus que não apresentam quatro dos critérios de classificação, principalmente quando estes apresentam anticorpo específico de LES (anti-DNA nativo em títulos moderados / altos ou anti-Sm) e apenas uma manifestação clínica (BORBA et al., 2009).

Tabela 1 - Critérios de classificação de LES do American College of Rheumatology revisados em 1997⁽⁹⁾

1. **Eritema malar:** lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. **Lesão discoide:** lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. **Fotossensibilidade:** exantema cutâneo como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. **Úlceras orais/nasais:** úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
5. **Artrite:** não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. **Serosite:** pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
7. **Comprometimento renal:** proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
8. **Alterações neurológicas:** convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
9. **Alterações hematológicas:** anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm³ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm³ na ausência de outra causa).
10. **Alterações imunológicas:** anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em:
 - a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;
 - b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
 - c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
11. **Anticorpos antinucleares:** título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Ilustração 18: Critérios utilizados pelo Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico do LES. O diagnóstico da doença pode ser efetuado se o paciente apresentar pelo menos 4 dos 11 critérios apresentados na figura.

Fonte: BORBA et al., 2009.

O diagnóstico do LES é normalmente realizado por meio da avaliação clínica, como a definida acima, associada aos exames de sangue, análise da urina e exames que avaliam o sistema imunológico (ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007). Os exames laboratoriais são úteis não só para o diagnóstico da doença, mas também para identificar se o LES está ativo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011) e, neste caso, quais órgãos estão sendo acometidos. Além do mais, devem ser efetuadas regularmente análises de sangue e urina, a fim de monitorar a atividade e gravidade da doença, bem como para evidenciar se há tolerância aos medicamentos (VARGAS; ROMANO, 2009).

Dentre as características dos exames laboratoriais de pacientes com LES é importante destacar a anemia normocítica e normocrômica como achado hematológico mais comum, o qual aparece em 80% dos pacientes. A presença de leucopenia e plaquetopenia também é comum e, em geral, a contagem dos leucócitos não ultrapassa 4.000/ μ L, dentre os quais a maioria são linfócitos. (SACK; FYE, 1997). Outra característica observada em exames laboratoriais é a neutropenia, uma vez que o C5a (produto de clivagem do complemento que, assim como o C3a, no LES severo atinge valores três ou quatro vezes mais elevados comparado ao normal) induz o aumento da expressão do receptor do complemento do tipo 3 (CR3) nos neutrófilos, facilitando a agregação e adesão dessas células ao endotélio vascular (GOLDSPY, 2005).

Outro exame útil ao diagnóstico é a velocidade de hemossedimentação que indica a presença do LES ativo, já que esta torna-se tipicamente elevada. Já em relação aos exames de urina, observa-se que podem revelar hematúria, proteinúria e cilindros hemáticos e leucocitários nos pacientes com LES (SACK; FYE, 1997).

O diagnóstico imunológico no LES pode ser direcionado à análise das proteínas e do complemento; dos auto-anticorpos; e da imunofluorescência tecidual. No primeiro caso, níveis elevados de α_2 - e γ -globulinas são encontrados em cerca de 80% de pacientes com LES ou ainda, em algumas ocasiões, observa-se a presença de hipoalbuminemia. Além disso, o complemento sérico encontra-se frequentemente reduzido durante a doença ativa, devido a sua atuação aumentada na formação dos complexos imunes e à redução da síntese hepática desses componentes (SACK; FYE, 1997).

Já no segundo caso, o fenômeno da célula LE que aponta a presença de anticorpo IgG dirigido contra a desoxirribonucleoproteína marcou o início da moderna era de pesquisa da patogenia do LES, pois levou à descoberta de numerosos fatores antinucleares no soro de pacientes da doença. A técnica de pesquisa de células LE é relativamente trabalhosa e insensível (SACK e FYE, 1997), por isso foi abolida e completamente substituída pelo teste de imunofluorescência indireta (IFI) para pesquisa de anticorpos antinúcleo (ANA-IFI) (DELLAVANCE et al., 2007).

Os anticorpos antinúcleo (ANA) identificados pela técnica de imunofluorescência indireta em células Hep2 são encontrados em mais de 95% dos pacientes com LES em atividade (SATO, 2008). Todavia, uma positividade deste teste, também chamado de FAN (fator antinuclear), deve ser interpretada com cautela, na medida em que o soro de um paciente com qualquer doença reumática auto-imune pode conter diversos auto-anticorpos contra constituintes nucleares. Além disso, em algumas ocasiões o FAN é positivo em indivíduos normais, em pacientes com doenças crônicas e nos idosos (SACK; FYE, 1997). Enfim, apesar do FAN não ser um exame 100% específico para o LES, quando está em títulos elevados e associado a manifestações clínicas específicas da doença, permite o diagnóstico com muita certeza (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

A detecção de outros auto-anticorpos também pode ser favorável para o diagnóstico do LES, como o anticorpo anti-DNA nativo. Esta técnica também é realizada por meio da IFI e é considerada específica para o LES (SATO, 2008), entretanto, apesar de ser o anticorpo mais freqüente (ZANINI, 2010), a sensibilidade do teste é baixa, de 50% a 60% em doença ativa (SATO, 2008).

Outro teste considerado específico para o LES é a detecção do anticorpo anti-Sm por imunodifusão dupla (IDD), porém sua sensibilidade é de apenas 30%. O anticorpo anti-Ro (SS-A) observado por IDD está presente em cerca de 40% dos casos e associado à lesão cutânea fotossensível e lúpus neonatal. Entretanto, este teste não tem especificidade e está presente em aproximadamente, 70% dos pacientes com síndrome de Sjögren. Já o anticorpo anti-La (SS-B) também observado na IDD e está presente em cerca de 15% dos casos de LES. Este teste, assim como o anti-Ro/SS-A, não tem especificidade e pode ser encontrado em pacientes com síndrome de Sjögren (SATO, 2008).

Apontam-se como anticorpos que também possuem significado no diagnóstico do LES: os anticorpos antieritrócitos, detectados por Coombs direto e com prevalência de 10% a 65% em pacientes com LES; o anticorpo antifosfolípido presentes em 10 a 15% dos pacientes com LES e frequentemente associado aos resultados falso-positivos do teste VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), que ocorrem em 10 a 20% dos pacientes; o anticorpo antiplaquetas em 75 a 80% dos pacientes com LES; e os anticorpos anti-ribossomais no soro de 25 a 50% dos pacientes, dentre os quais, o principal determinante antigênico é o RNA ribossomal (SACK; FYE, 1997).

O fator reumatóide também é relevante para o diagnóstico do LES e está presente em cerca de 25% a 30% dos casos (SATO, 2008). E, por último, através da imunofluorescência tecidual dos rins e pele observa-se o depósito de imunoglobulina e complemento nesses tecidos. Nos rins, este acúmulo apresenta-se irregular ou granular ao longo da membrana basal glomerular e no mesângio¹¹. Já na pele, este depósito é encontrado na junção dermo-epidérmica que não está envolvida num exantema (rash cutâneo ou erupção cutânea) lúpico ativo e está presente em quase 90% dos pacientes com LES (SACK; FYE, 1997).

O diagnóstico do LES apresenta-se complexo, pois, apesar de não ser difícil os pacientes apresentarem comprometimento multissistêmico clássico e teste ANA positivo, o início da doença pode ser vago e insidioso. Por este motivo é de suma importância o diagnóstico diferencial, entre eles temos: a poliartrite do LES é comumente semelhante àquela observada em infecções virais, endocardite infecciosa, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatóide e febre reumática; a artrite, alopecia e VDRL positivo pode indicar sífilis secundária; o fenômeno de Raynaud quando predominante pode indicar esclerose sistêmica progressiva; a síndrome de Felty que consiste em plaquetopenia, leucopenia e esplenomegalia em pacientes com artrite reumatóide, pode se assemelhar ao LES; e, por

¹¹ Mesângio é uma estrutura membranosa delgada que sustenta os capilares glomerulares adjacentes, composto por células mesangiais glomerulares e suas matrizes extracelulares.

último, deve-se considerar a doença de Takayasu em uma mulher jovem que apresenta artralgias, febre e pulsos assimétricos; entre outras (SACK; FYE, 1997).

4.5. TRATAMENTO

O tratamento para as doenças auto-imunes, de forma geral, não é curativo, apenas paliativo, reduzindo os sintomas a fim de proporcionar uma qualidade de vida aceitável ao paciente. Idealmente, esses tratamentos deveriam reduzir somente a resposta auto-imune, sem afetar o resto do sistema imune, porém isto ainda não é possível. Normalmente, além de reduzir a resposta auto-imune patológica, também reduzem a resposta imune protetora, sem que haja uma diferenciação (GOLDSPY, 2005).

As drogas imunossupressoras, como corticosteróides, azatioprina e ciclofosfamida, majoritariamente são administradas para diminuir a proliferação de linfócitos e, deste modo, reduzir a gravidade das manifestações clínicas auto-imunes. Todavia, essas drogas estabelecem uma redução geral dos mecanismos imunitários, favorecendo um risco maior para infecção ou desenvolvimento do câncer (GOLDSPY, 2005).

O tratamento do LES deve ser personalizado, pois depende dos órgãos ou sistemas acometidos, assim como da gravidade desses acometimentos (SATO, 2008). Ao mesmo tempo, o tratamento inclui sempre medicamentos que controlem a atividade do sistema imunológico, como os corticóides, os antimaláricos e os imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato de mofetil), bem como medicamentos para as inflamações causadas pelo LES em cada paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

O medicamento habitualmente utilizado em todos os pacientes com LES são os antimaláricos, preferencialmente o sulfato de hidroxiquina, pois estes reduzem a atividade da doença e, assim, evitam o uso de corticóides (SATO, 2008), que apesar de serem medicamentos mais potentes, estes provocam diversos efeitos colaterais, como enfraquecimento dos ossos, diabetes, catarata, inchaço do rosto e do corpo (ZARBINI; FIDELIX, 1989; ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007). O uso de antimaláricos também favorece no controle da dislipidemia, na redução do risco de trombose, comumente presente no LES (SATO, 2008), e na redução da possibilidade de nova exacerbação da doença em pacientes controlados (BORBA et al., 2009).

Os glicocorticóides são os fármacos mais utilizados, depois dos antimaláricos, e sua utilização deve ser realizada somente em doses baixas efetivas e pelo menor tempo possível, para evitar dependência. A indicação de doses altas deve ser justificada por acometimentos

graves com risco de seqüela ou de vida, devendo sempre buscar a utilização de outras drogas com melhor perfil de segurança em substituição aos corticóides (ASSIS; BAAKLINI, 2009). Tendo a prednizona como padrão, as doses desses medicamentos podem ser classificadas em: baixa, de 0,125 mg/Kg/dia; moderada, de 0,125 a 0,5 mg/Kg/dia; alta, de 0,6 a 1 mg/Kg/dia; muito alta, de 1 a 2 mg/Kg/dia; e por último, pulsoterapia com aplicação intravenosa de 15 a 20 mg/Kg/dia, por três dias consecutivos (BORBA et al., 2009).

Os pacientes que não conseguem atingir a dose de manutenção de glicocorticóides menor ou igual a 7,5 mg/dia é indicada a associação de outra droga, além dos antimaláricos, para poupar o seu uso, como a azatioprina e o metotrexato. Além disso, os pacientes que usam glicocorticóides necessitam de suplementação de cálcio e de vitamina D (BORBA et al., 2009).

De uma maneira geral, as manifestações clínicas mais leves são tratadas com analgésicos, antiinflamatórios e/ou doses baixas de corticóides. Já as manifestações clínicas mais graves do LES podem ser tratadas com doses mais elevadas de corticóides. Quando se apresenta envolvimento dos rins, sistema nervoso, pulmões ou vasculite é necessário o uso de imunossupressores em doses variáveis, de acordo com a severidade do acometimento. Pacientes que possuem o LES grave, com rápida evolução, é aceitável a utilização de altas doses de glicocorticóides por via endovenosa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

Além do controle do LES através dos medicamentos, alguns cuidados e medidas devem ser tomados para a manutenção de uma qualidade de vida aceitável. Dentre as indicações estão, para o médico (BORBA et al., 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011):

- Informar o paciente e seus familiares sobre a doença e sua evolução, seus riscos e os recursos disponíveis para o diagnóstico e tratamento.
- Oferecer suporte psicológico, transmitindo otimismo e motivação para o tratamento, além de estimular os projetos de vida.
- Estimular a atividade física regular e a melhora do condicionamento físico.
- Indicar a todos os pacientes o suplemento de vitamina D, que se apresenta deficiente com o uso de antimaláricos e em quadros renais.
- Controlar rigorosamente os fatores de risco cardiovascular, como glicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade.

Para o paciente:

- Cumprimento das medidas estabelecidas pelo médico, como o correto uso dos medicamentos em suas doses e horários, realização dos exames necessários quando solicitados e comparecimento às consultas nos períodos recomendados.
- Evitar situações que provoquem estresse.
- Atentar rigorosamente para medidas de higiene, devido ao potencial de risco de infecções.
- Praticar atividade física regular, pois reduz o risco cardiovascular e promove a melhora da fadiga e da qualidade de vida. Entretanto, o repouso deve ser cumprido em períodos de atividade da doença, por causa da redução da capacidade aeróbica do paciente.
- Adotar uma dieta balanceada, evitando excessos de sal, carboidratos e lipídeos.
- Independente de apresentar ou não manifestações clínicas na pele, utilizar fotoprotetores diariamente em todas as áreas expostas à luz ultravioleta e reaplicá-los ao longo do dia para assegurar o efeito protetor, além de evitar expor-se ao máximo a luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta.
- Evitar ou, se em uso, suspender o tabagismo, pois é um fator de risco para aterosclerose e diminui a eficácia dos antimaláricos, favorecendo a manutenção ou piora das lesões cutâneas.
- Evitar ou, se em uso, suspender os anticoncepcionais com estrogênio, condição claramente agravante ao LES.

Por fim, deve-se salientar que o LES deve possuir um tratamento prolongado, com acompanhamento médico contínuo, sendo necessário uma boa atuação tanto do médico quanto do paciente para o controle da doença e melhora em sua qualidade de vida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011). Nas últimas décadas o prognóstico do LES tem melhorado, chegando a dez anos de sobrevida em grandes centros de países desenvolvidos, porém este ainda varia muito de acordo com o país e o nível de assistência médica do paciente (SATO, 2008).

Antes do uso disseminado dos corticóides e agentes citotóxicos, as principais causas de morte eram a insuficiência renal e o acometimento do sistema nervoso central, depois dessa nova abordagem terapêutica, as doenças cardiovasculares, complicações no tratamento e câncer passaram a ser as principais causas comuns de morte (SACK; FYE, 1997). Do mesmo modo, as causas de óbito de pacientes nos primeiros cinco anos de doença continuam sendo o acometimento renal e neurológico, enquanto naqueles com

maior tempo de doença, as causas de óbitos são as doenças cardiovasculares, sobretudo em países desenvolvidos (SATO, 2008), e as complicações do tratamento medicamentoso de longo prazo (ASSIS; BAAKLINI, 2009).

5. SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E O CONTROLE DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Sistema Único de Saúde (SUS) teve sua origem na Constituição Federal de 1988 e é regulamentado pelas Leis Orgânicas da Saúde n.º 8.080 e nº 8.142 de 1991, instituindo a saúde como um direito de todo cidadão e dever do Estado. O SUS surge basicamente como resultado de dois fatores fundamentais: a crise do sistema de saúde e o processo de lutas estabelecido pelo Movimento da Reforma Sanitária.

No início da década de 1970, no contexto da crise econômica estrutural fñcada no Brasil, o sistema de saúde era caracterizado pela falta de recursos e incapacidade de impedir a crescente deterioração das condições de saúde da população. Além disso, na primeira metade da década de 1980, num contexto de redemocratização da sociedade brasileira, o processo de lutas do Movimento da Reforma Sanitária tomava como principal objetivo a transformação do sistema de saúde vigente, baseando-se na importância da política pública de saúde para a construção de uma sociedade mais justa, democrática e solidária.

Na época, o sistema de saúde era reconhecido por sua ineficácia e ineficiência na promoção da saúde pública, e possuía um teor curativista, hospitalocêntrico, privatista e excludente. Ademais, o sistema não permitia a participação da sociedade no estabelecimento de suas metas e no controle dos recursos utilizados em seu financiamento (SILVA; LIMA, 2005).

Nesse contexto, a implementação do SUS representou um avanço no fortalecimento democrático, pois objetiva a modificação da situação de desigualdade na assistência à saúde da população, tornando obrigatório o atendimento público gratuito a qualquer cidadão e estabelecendo novos conceitos para a estrutura da saúde no país (BRASIL, 2011). O SUS também inclui em sua estrutura a participação dos usuários e trabalhadores de saúde, bem como a oferta de ações e serviços em função das necessidades da saúde da população (SILVA ;LIMA, 2005).

Da mesma maneira, o SUS passa a ser composto por diversas instituições das três esferas do governo – União, estados e municípios – e pelo setor privado contratado e conveniado, a fim de descentralizar a política de saúde nacional. Esta organização proporciona a transferência de serviços, responsabilidades, poder e recursos da esfera federal para as esferas estadual e municipal (SILVA; LIMA, 2005).

Neste contexto de mudanças, os princípios centrais do SUS foram criados com a finalidade de descentralização da prática da saúde baseada na lógica hospitalocêntrica, voltada para a cura, tornando-a um modelo de atenção mais flexível pautado na Assistência Social, que busca a prevenção de doenças e a promoção da saúde. Afinal, o conceito de saúde transcende do significado de ausência de doença para um conjunto de fatores relacionados à qualidade de vida (BRASIL, 2000).

Os pilares da política de saúde atual são embasados nesses princípios do SUS, dentre os quais, três são principais: Universalidade, Integralidade e Equidade. Na Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, é onde se encontram claramente estes princípios, observe abaixo:

- I - universalidade de acesso aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência;
- II - integralidade de assistência, entendida como um conjunto articulado e contínuo das ações e serviços preventivos e curativos, individuais e coletivos, exigidos para cada caso em todos os níveis de complexidade do sistema; [...];
- IV - igualdade da assistência à saúde, sem preconceitos ou privilégios de qualquer espécie (BRASIL, 1990).

Estes três princípios, de forma mais objetiva, explicitam que todo cidadão tem direito ao acesso à saúde; que a saúde é constituída por um conjunto de fatores, devendo todos eles

estar interligados e atendidos pelo sistema; e por último, que todos devem possuir igual assistência e, para isto, necessidades diferenciadas da população devem ser enfrentadas por meio de ações governamentais diferenciadas, de acordo com a demanda de cada indivíduo, a fim de corrigir desequilíbrios sociais e regionais (BRASIL, 2000).

O SUS é considerado uma das conquistas da luta pela reorientação da saúde pública, sendo reconhecido hoje como o primeiro passo para a democratização da saúde no Brasil. Entretanto, o SUS ainda está longe de expressar uma profunda transformação para que se torne efetivamente universal, humanizado, igualitário e resolutivo no enfrentamento dos problemas de saúde individuais e coletivos da população.

Por exemplo, observamos ainda a presença de endemias e uma profunda crise nas unidades básicas e hospitalares que se encontram, majoritariamente, em estado de deterioração. Ademais, como resultado da insuficiência de recursos humanos e materiais, inadequação das instalações físicas, falta de equipamentos e tecnologias para os atendimentos de maior complexidade, encontramos uma demanda sem assistência, atendimento de má qualidade e baixa resolutividade, acompanhado de longas filas de espera para que depende desses serviços (SILVA; LIMA, 2005).

Em meio aos déficits encontrados no sistema, o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) surge como mais uma estratégia realizada no âmbito do Sistema Único de Saúde, que objetiva a integralidade do tratamento medicamentoso, a nível ambulatorial, de doenças crônicas e/ou raras, dispensados em farmácias especializadas (RIO DE JANEIRO, 2010).

A responsabilidade pelo gerenciamento e distribuição desses medicamentos é descentralizada de acordo com o nível de complexidade do tratamento, a fim de manter um equilíbrio financeiro entre as esferas governamentais. Esta organização procede da seguinte maneira (BRASIL, 2009):

- **Grupo 1** - Medicamentos sob responsabilidade da União que apresentam elevado impacto financeiro para o componente e estão incluídos em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde. Este primeiro grupo engloba doenças de maior complexidade de ser tratada ambulatorialmente e que apresenta resistência ou intolerância a primeira e/ou a segunda linha de tratamento.

- **Grupo 2** - Medicamentos sob responsabilidade dos Estados e Distrito Federal. Este segundo grupo abrange doenças com uma menor complexidade de ser tratada ambulatorialmente em relação às presentes no Grupo 1 e que apresenta resistência ou intolerância a primeira linha de tratamento.

• **Grupo 3** - Medicamentos sob responsabilidade dos Municípios e Distrito Federal. Este último grupo representa fármacos que são tomados como primeira linha de cuidado para o tratamento às doenças nele inseridas e fármacos constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais vigente.

As doenças contempladas nesse Componente estão descritas de acordo com a Classificação Estatística Internacional de doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Deste modo, o Lúpus Eritematoso Sistêmico¹² é classificado como uma doença cujo tratamento medicamentoso pertence ao grupo 2, sendo assim, está sob responsabilidade da Secretaria Estadual do Rio de Janeiro, em nosso caso. Os medicamentos oferecidos ao tratamento do LES são apresentados segundo a portaria GM/MS 3.439/2010, e são eles:

- Azatioprina 50 mg (por comprimido)
- Ciclosporina 10 mg (por cápsula)
- Ciclosporina 25 mg (por cápsula)
- Ciclosporina 50 mg (por cápsula)
- Ciclosporina 100 mg (por cápsula)
- Ciclosporina 100 mg/ml solução oral (por frasco de 50 ml)

A execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica ocorre por meio do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente (LME) (Anexo I). Este laudo de solicitação dos medicamentos deve ser preenchido pelo médico solicitante, compreendendo até 5 medicamentos por ficha, e juntamente com este deve ser emitida uma Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC). Caso mais de 5 medicamentos forem solicitados, o médico deve preencher outro LME, com a emissão de uma única APAC. Do mesmo modo, cada LME abrange uma única doença, sendo necessário o preenchimento de outro LME e outra APAC, na existência de mais de um CID-10.

Deste modo, após a emissão do Laudo de solicitação, num prazo de sessenta dias da data de solicitação médica até o momento de apresentação à farmácia, o paciente deve solicitar os medicamentos para que estes sejam avaliados e autorizados pelo Componente.

No processo de solicitação dos medicamentos, o paciente deve apresentar os documentos obrigatórios, como: a cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS), cópia do documento de identidade, LME e prescrição médica devidamente preenchidos e cópia do comprovante de residência. E, após a apresentação destes documentos, a solicitação é submetida a uma avaliação técnica (Anexo II), efetuada por um profissional de saúde com

¹² Lúpus Eritematoso Sistêmico possui CID-10 igual a M32.1 e M32.8. O M32.1 compreende o Lúpus Eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas e o M32.8 compreende outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico).

ensino superior completo e registrado em seu conselho de classe, para que, posteriormente, o LME seja autorizado.

Realizada a autorização, o recebimento dos medicamentos pode ser cumprido dentro do período de entrega estabelecido, entretanto também é exigida a apresentação do Recibo de Medicamentos (RME) (Anexo III) devidamente preenchido e assinado. A continuidade do tratamento pode ser realizada durante um período de três meses consecutivos e, posteriormente, através da renovação da solicitação. Se, eventualmente, o paciente não retirar o medicamento por três meses consecutivos, sem um fornecimento antecipado, há a interrupção do fornecimento por abandono do tratamento.

O período de distribuição dos medicamentos segue o cronograma abaixo (BRASIL, 2009):

Trimestre	Período de distribuição
1º	10 a 20 de dezembro
2º	10 a 20 de março
3º	10 a 20 de junho
4º	10 a 20 de setembro

6. DISCUSSÕES DA ENTREVISTA

Neste capítulo serão apresentadas as principais reivindicações dos pacientes com LES que participam da Associação dos Portadores e Amigos do Lúpus do Rio de Janeiro (APALURJ) e as limitações existentes no processo de controle e tratamento da doença pelo Sistema Único de Saúde. As informações foram obtidas através de uma entrevista qualitativa com a representante da associação.

A Associação foi fundada no ano de 1999 pelos próprios pacientes de lúpus, adotando como objetivos a exposição de informações sobre a doença tanto para os pacientes quanto para seus familiares e amigos; a troca de idéias e experiências entre os pacientes, como um meio de identificação social e enfrentamento da doença; e a reunião de pacientes e interessados a fim de reivindicar as necessidades desses pacientes. O lema da associação é *Para conviver é preciso conhecer*, evidenciando a importância do conhecimento sobre a doença para o convívio com os pacientes e para seu tratamento.

Na entrevista realizada com a representante da associação, foi possível entender que o atendimento hospitalar dos pacientes da APALURJ, de uma maneira geral, é realizado de três em três meses e que, além do acompanhamento com o médico reumatologista, também têm

acesso a um acompanhamento psicológico. Todavia, as reclamações sobre a precariedade do atendimento são constantes, justificada por uma sobrecarga dos médicos, que são poucos em relação à quantidade de pacientes.

Esta característica do atendimento hospitalar feito pelo SUS encontra-se explicitada na citação abaixo, do livro **Políticas de saúde** “uma grande parte dos cidadãos, principalmente os mais carentes de assistência, deparam-se com muitos obstáculos para ter acesso a um atendimento médico-hospitalar digno e de qualidade” (SILVA; LIMA, 2002, p. 45).

A disponibilização dos medicamentos pelo SUS compreende outro ponto relevante no processo de controle da doença. Neste caso, dentre as reivindicações dos pacientes está a redução da burocracia no processo de solicitação e recebimento dos medicamentos, que exige a apresentação de diversos documentos e o deslocamento entre o hospital de atendimento e a Farmácia especializada, RioFarmes, localizada no centro do Rio de Janeiro.

Além disso, segundo a representante, esse sistema apresenta-se refratário, pois medicamentos importantes não são disponibilizados no CEAF, como o antimalárico cloroquina e o protetor ou bloqueador solar. Este último, apesar de não ser considerado um medicamento, é essencial para o controle das manifestações dermatológicas originadas da fotossensibilidade e indicado vigorosamente pela Sociedade Brasileira de Reumatologia a todos os pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

Em meio à rotina de exames, consultas e retirada de medicamentos, os pacientes precisam se locomover para diferentes locais, muitas das vezes, distantes de suas residências. Nesse sentido, torna-se essencial um auxílio de transporte para esses pacientes, já que este é um fator que gera estresse e cansaço.

No entanto, pacientes que moram fora do município do Rio de Janeiro somente têm acesso ao Rio Card para ônibus e estes só são aceitos em ônibus sem ar-condicionado. Além disso, somente cerca de 10 passagens são disponibilizadas por mês, que muitas das vezes são insuficientes, devido a remarcações de consultas e retirada de medicamentos, como azatioprina e ciclosporina, que ocorre em local distinto do atendimento médico.

Segundo a representante, reclamações sobre o atendimento oferecido pela maior parte dos funcionários dos ônibus são freqüentes, pois eles, quase sempre, não permitem a utilização do cartão, na medida em que não reconhecem a doença visivelmente. Nesses casos, os pacientes são expostos a situações de constrangimento que aliada às dificuldades no processo de controle e tratamento da doença, podem resultar em um abandono do tratamento.

Todos esses obstáculos enfrentados pelos pacientes são desencadeadores de estresse e problemas psicológicos, relacionados à não aceitação deles pela sociedade. Em minha opinião, a disponibilização de um transporte especial para este grupo de pacientes se faz essencial no processo de tratamento e controle do LES, uma vez que este sistema está desencadeando complicações e redução da qualidade de vida dos pacientes.

No âmbito do trabalho, a maioria dos pacientes de LES é considerada apta a trabalhar após perícia médica realizada pelo INSS, porém, mesmo aptos a trabalhar, diversos pacientes deparam-se com constantes dificuldades em encontrar um emprego.

Na entrevista, a representante da APALURJ afirmou que muitos concursos públicos não aceitam portadores de lúpus, alegando limitações físicas, e no setor privado também são excluídos. Nessas condições de falta de oportunidade, esses pacientes reivindicam cada vez mais a aposentadoria por invalidez, visto que mesmo com a doença controlada, basta o diagnóstico do LES para as “portas se fecharem” para eles, restando somente o trabalho informal como fonte de renda. Renda esta que é essencial para a manutenção de uma condição de vida aceitável para o controle da doença, incluindo a compra dos medicamentos não disponibilizados pelo CEAF nem pelo hospital de atendimento; a alimentação; e, em diversos casos, o transporte, uma vez que se apresenta deficiente.

Nesse contexto de tamanha indiferença por parte do SUS e, em geral, do governo, a APALURJ funciona como um instrumento de troca de alegrias, tristezas e reconhecimento entre os pacientes, fundamental para elevação da auto-estima, através do estabelecimento de uma identidade de grupo, e deste modo, reduzindo o estresse e estimulando projetos de vida.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, pode-se concluir que o SUS apresenta déficits na atenção aos pacientes com LES, tanto em relação a disponibilização do bloqueador solar na lista de medicamentos, quanto às limitações de acesso a um transporte adequado, e ainda, quanto às condições de trabalho a que são inseridos. Todos estes pontos estão diretamente relacionados com a qualidade de vida dos pacientes e, portanto, relacionados com a manutenção da saúde.

As limitações no processo de tratamento e controle da doença, aliado com as suas manifestações clínicas refletem em uma queda da auto-estima e em um ciclo de estresse que mantém a doença ativa. No mesmo sentido, essas limitações proporcionam aos pacientes sentimentos de exclusão, diferença e incapacidade comparados às outras pessoas, tais sentimentos que estão relacionados à dependência dos serviços prestados pelo governo, em maioria, mal efetivados, e à não aceitação deles pela sociedade.

Deste modo, os resultados obtidos apontam para a necessidade de aprimoramento dos serviços prestados pelo SUS e pelo governo, de uma forma geral, visto que, são extremamente importantes para um controle e tratamento ideais dos pacientes que dependem deste apoio institucional, ou seja, fundamentais para a promoção da saúde dos portadores do LES.

REFERÊNCIAS

A DOENÇA LÚPICA: o que é. Disponível em: <<http://alepoleslencoislupus.blogspot.com.br/p/doenca-lupica.html>>. Acesso em: 10 jul. 2011.

ALOPÉCIA. Disponível em: <<http://www.skincareguide.ca/glossary/a/alopecia.html>>. Acesso em 15 dez. 2011.

APPENZELLER, Simone. **O Sistema Nervoso Central no Lúpus Eritematoso Sistêmico: análises clínica e de ressonância magnética**. Campinas, SP: Unicamp, 2006. Disponível em: <http://ged1.capes.gov.br/CapesProcessos/927227-ARQ/927227_6.PDF>. Acesso em: 5 set. 2011.

ARAÚJO, Adriana; TRAVERSO-YÉPEZ, Martha. Expressões e sentidos do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Estudos de Psicologia**, Natal, v. 12, n.2, p. 119-127, maio/Ago. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1413-294X2007000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 4 nov. 2010.

ARAÚJO, Junia Maria Fernandes, et al. Associação entre lúpus eritematoso e tabagismo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 4, p. 303-8, 2008.

ASSIS, Marcos; BAAKLINI, César. Lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 66, n. 9, p. 274-285, set. 2009.

AYACHE, Danusa; COSTA, Izaías. Alterações de personalidade no Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 313-18, set./out., 2005.

BORBA, Eduardo Ferreira, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Temas de Reumatologia Clínica**, São Paulo, v. 10, n. 1, mar., 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2000. **SUS: descentralização**. Disponível em: <<http://www.ipebj.com.br/public/default/documentos/63.pdf>>. Acesso em: 2 dez. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde, Gabinete do ministro. **Portaria N° 2981 de 26 de novembro de 2009**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1349>. Acesso em: 20 nov. 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. **O Sistema Único de Saúde**. 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24627>. Acesso em: 20 nov. 2011.

BRASIL, Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/area/313/legislacao.html>>. Acesso em: 25 nov. 2011.

GOLDSPIY, Richard. **Kuby Imunologia**. 4. ed. São Paulo: Revinter, 2005.

JANEWAY, Charles A., et al. **Imunologia: o sistema imunológico na saúde e na doença**. 4. ed. São Paulo: Editora Artmed, 1999.

LUPUS Eritematoso. Disponível em: <<http://www.derme.org/boletins/lupus.html>>. Acesso em: 15 dez. 2011.

MENDES, Ana Sofia Lázaro. **Factores predisponentes ao desenvolvimento do Lúpus Eritematoso Sistêmico e sua importância na prática clínica**. Porto, Portugal: ICBAS, 2010.

MOTA, Licia Maria Henrique, et al. Lúpus induzido por drogas: da imunologia básica à aplicada. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 431-437, nov./dez., 2007.

RESENHA. Disponível em: <<http://www.medicinageriatrica.com.br/2007/09/22/fenomeno-de-raynaud/>>. Acesso em: 15 dez. 2011

RIO DE JANEIRO (Estado). Secretaria de Estado de Saúde. **Assistência Farmacêutica**. 2010. Disponível em: <<http://www.saude.rj.gov.br/servicos-assistencia-em-saude/servicos-assistencia-em-saude-assistencia-farmacutica/medicamentos-componente-especializado>>. Acesso em: 20 nov. 2011.

SACK, Kenneth; FYE, Kenneth. **Imunologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

SATO, Emilia, et al. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 42, n. 6, nov./dez., 2002.

SATO, Emilia Inoue. **Lúpus Eritematoso Sistêmico**. 30 set. 2008. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/cg/novo/images/pdf/conteudo_disciplinas/lupuseritematoso.pdf> . Acesso em: 10 jun. 2011.

SILVA, José Paulo Vicente da; LIMA, Juliano de Carvalho. Sistema único de saúde: reafirmando seus princípios e diretrizes para fazer avançar a reforma sanitária brasileira. In: ESCOLA POLITECNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO. Texto de apoio: políticas de saúde. Rio de Janeiro: EPSJV, 2005. p.43-74.

SILVA, Wilmar; MOTA, Ivan. **Bier Imunologia Básica e Aplicada**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

SIQUEIRA Jr., José Freitas; DANTAS, Carlos José Sabóia. **Mecanismos celulares e moleculares da inflamação**. Editora MEDSI, 2000. Cap. 13: Reações de sensibilidade e auto-imunidade, p. 147-151.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Comissão de LES. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Cartilha para pacientes, 2011.

SOUZA, Alexandre Wagner Silva, et al. Tolerância ou auto-imunidade? O delicado equilíbrio do sistema imunológico. **Sinopse de Reumatologia**, n. 1, p. 2-17, abr. 2009-2011. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r002&id_edicao=529>. Acesso em: 2 ago. 2011.

UTIYAMA, Shirley Ramos da Rosa; REASON, Iara Taborda de Messias; KOTZE, Lorete Maria da Silva. O Sistema Complemento nas Doenças: Genética e Patogenia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 4, p. 277-86, jul./ago., 2004.

VIEIRA, Walber Pinto, et al. Análise da Prevalência e Evolução das Manifestações Neuropsiquiátricas Moderadas e Graves em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico internados no Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 3, p. 141-150, mai/jun, 2008.

ZANINI, Graziela Maria. **O estudo da reatividade de auto-anticorpos com antígenos plasmodiais e evidências da participação da resposta auto-imune na proteção imunológica contra a malária**. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2001.

WHITACRE, Caroline. Sex differences in autoimmune disease. **Nature immunology**, n. 2, p. 777-780, 2001. Disponível em: <<http://www.nature.com/ni/journal/v2/n9/full/ni0901-777.html>>. Acesso em: 5 dez. 2011.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO-FIOCRUZ

A Associação dos Portadores e Amigos do Lúpus do Rio de Janeiro (APALURJ) está sendo convidado para participar da pesquisa **LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: CONTROLE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**. A participação não é obrigatória. A qualquer momento pode haver desistência da participação e a retirada consentimento. A recusa do mesmo não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição na qual trabalha.

O objetivo da pesquisa é investigar as formas de controle do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A participação nesta pesquisa consistirá em descrever a qualidade do atendimento fornecido pelo SUS e os problemas enfrentados

durante o processo de tratamento e controle da doença. O depoimento será gravado e depois transcrito. Não existem riscos relacionados à participação. Os benefícios acarretados pela publicação dos resultados da pesquisa contribuirão para melhor atendimento e tratamento dos pacientes que dependem deste apoio institucional.

As informações obtidas através desta pesquisa são confidenciais e asseguramos o sigilo da entrevistada. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar a identificação da participante uma vez que não constarão nome nem endereços da mesma.

Será enviada uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador: Mônica Mendes Caminha Murito

Endereço: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz.

Av. Brasil 4365 – Manguinhos. Rio de Janeiro – RJ. CEP 21040-900

Tel (21) 38659785 email: murito@fiocruz.br

Comitê de Ética em Pesquisa da EPSJV/Fiocruz.

Endereço: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz – Sala 317.


Av. Brasil 4365 – Manguinhos. Rio de Janeiro – RJ. CEP 21040-900

Tel (21) 38659758 email: cep@epsjv.fiocruz.br

Declaro que entendi os objetivos, risco e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 2011.

ANEXO I

	Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde Secretaria de Estado da Saúde																												
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA																													
LAUDO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)																													
SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)																													
CAMPOS DE PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PELO MÉDICO SOLICITANTE																													
1- Número do CNES* <input style="width: 100%;" type="text"/>	2- Nome do estabelecimento de saúde solicitante <input style="width: 100%;" type="text"/>																												
3- Nome completo do Paciente* <input style="width: 100%;" type="text"/>	5- Peso do paciente* <input style="width: 30px;" type="text"/> kg																												
4- Nome da Mãe do Paciente* <input style="width: 100%;" type="text"/>	6- Altura do paciente* <input style="width: 30px;" type="text"/> cm																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 5%;">1</th> <th rowspan="2" style="width: 65%;">7- Medicamento(s)*</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">e- Quantidade solicitada*</th> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">1º mês</th> <th style="width: 15%;">2º mês</th> <th style="width: 15%;">3º mês</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		1	7- Medicamento(s)*	e- Quantidade solicitada*			1º mês	2º mês	3º mês	2					3					4					5				
1	7- Medicamento(s)*			e- Quantidade solicitada*																									
		1º mês	2º mês	3º mês																									
2																													
3																													
4																													
5																													
9- CID-10* <input style="width: 30px;" type="text"/>	10- Diagnóstico <input style="width: 100%;" type="text"/>																												
11- Anamnese* <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>																													
12- Paciente realizou tratamento prévio ou está em tratamento da doença?*																													
<input type="checkbox"/> SIM. Relatar: <input type="checkbox"/> NÃO																													
<p style="text-align: center;">13- Atestado de capacidade*</p> <p style="text-align: center;">A solicitação do medicamento deverá ser realizada pelo paciente. Entretanto, fica dispensada a obrigatoriedade da presença física do paciente considerado incapaz de acordo com os artigos 3º e 4º do Código Civil. O paciente é considerado incapaz?</p> <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM. Indicar o nome do responsável pelo paciente, o qual poderá realizar a solicitação do medicamento																													
Nome do responsável <input style="width: 100%;" type="text"/>																													
14- Nome do médico solicitante* <input style="width: 100%;" type="text"/>	15- Data da solicitação* <input style="width: 30px;" type="text"/> / <input style="width: 30px;" type="text"/> / <input style="width: 30px;" type="text"/>																												
16- Número do documento do médico solicitante* <input style="width: 100%;" type="text"/>	17- Assinatura e carimbo do médico* <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>																												
<input type="checkbox"/> CPF ou <input type="checkbox"/> CNS																													
18- CAMPOS ABAIXO PREENCHIDOS POR*: <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Mãe do paciente <input type="checkbox"/> Responsável (descrito no item 13) <input type="checkbox"/> Médico solicitante <input type="checkbox"/> Outro, informar nome: <input style="width: 100%;" type="text"/> e CPF <input style="width: 30px;" type="text"/>																													
<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Indígena. Informar Etnia: <input style="width: 100%;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Sem informação	19- Raça/Cor/Etnia informado pelo paciente ou responsável*																												
20- Telefone(s) para contato do paciente <input style="width: 100%;" type="text"/>																													
21- Número do documento do paciente <input style="width: 100%;" type="text"/>	23- Assinatura do responsável pelo preenchimento* <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>																												
<input type="checkbox"/> CPF ou <input type="checkbox"/> CNS																													
22- Correio eletrônico do paciente <input style="width: 100%;" type="text"/>																													

* CAMPOS DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO



Sistema Único de Saúde
Ministério da Saúde
Secretaria de Estado da Saúde

COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

RECIBO DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTO

Número da APAC Vigência / / a / /

Nome do estabelecimento **IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO DE SAÚDE** CNES

Nome do Paciente **IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE** CNS

DISPENSAÇÃO

1º MÊS	Medicamento	Quantidade autorizada	Quantidade dispensada	Data de entrega
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Declaro que foi dispensado o(s) medicamento(s) bem como foram fornecidas as seguintes orientações, quanto: <input type="checkbox"/> Administração <input type="checkbox"/> Interação com medicamentos e alimentação <input type="checkbox"/> Armazenagem <input type="checkbox"/> Situações especiais (idade, gestação, lactação) <input type="checkbox"/> Efeitos adversos		Declaro que recebi o(s) medicamento(s) acima descritos bem como fui informado acerca das orientações sobre o correto uso e armazenamento do(s) mesmo(s) <input type="checkbox"/> paciente <input type="checkbox"/> representante		
Assinatura/carimbo do Farmacêutico Responsável		Assinatura do Paciente ou Representante		

2º MÊS	Medicamento	Quantidade autorizada	Quantidade dispensada	Data de entrega
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Declaro que foi dispensado o(s) medicamento(s) bem como foram fornecidas as seguintes orientações, quanto: <input type="checkbox"/> Administração <input type="checkbox"/> Interação com medicamentos e alimentação <input type="checkbox"/> Armazenagem <input type="checkbox"/> Situações especiais (idade, gestação, lactação) <input type="checkbox"/> Efeitos adversos		Declaro que recebi o(s) medicamento(s) acima descritos bem como fui informado acerca das orientações sobre o correto uso e armazenamento do(s) mesmo(s) <input type="checkbox"/> paciente <input type="checkbox"/> representante		
Assinatura/carimbo do Farmacêutico Responsável		Assinatura do Paciente ou Representante		

3º MÊS	Medicamento	Quantidade autorizada	Quantidade dispensada	Data de entrega
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Declaro que foi dispensado o(s) medicamento(s) bem como foram fornecidas as seguintes orientações, quanto: <input type="checkbox"/> Administração <input type="checkbox"/> Interação com medicamentos e alimentação <input type="checkbox"/> Armazenagem <input type="checkbox"/> Situações especiais (idade, gestação, lactação) <input type="checkbox"/> Efeitos adversos		Declaro que recebi o(s) medicamento(s) acima descritos bem como fui informado acerca das orientações sobre o correto uso e armazenamento do(s) mesmo(s) <input type="checkbox"/> paciente <input type="checkbox"/> representante		
Assinatura/carimbo do Farmacêutico Responsável		Assinatura do Paciente ou Representante		