



CURSO DE FARMÁCIA

GABRIELLY TEIXEIRA COSTA

**ASPECTOS CLÍNICOS E MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO NO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Sinop/MT

2024

CURSO DE FARMÁCIA**GABRIELLY TEIXEIRA COSTA****ASPECTOS CLÍNICOS E MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO NO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Farmácia do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a M.^a Silmara Ap. Bonani de Oliveira.

Sinop/MT**2024**

GABRIELLY TEIXEIRA COSTA

**ASPECTOS CLÍNICOS E MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO NO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Farmácia do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 25/06/2024

Silmara Aparecida Bonani de Oliveira
Professora Orientadora
Departamento de Farmácia – UNIFASIPE

Daniele de Quadros Ferreira
Professora Avaliadora
Departamento de Farmácia – UNIFASIPE

Fabício Moreira Costa
Coordenador do Curso de Farmácia
Departamento de Farmácia – UNIFASIPE

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por todo o esforço e investimento na minha educação, por me darem forças e me acolherem nos melhores e piores momentos.

AGRADECIMENTOS

À minha amada família, que me apoiou incansavelmente em todos os momentos desta jornada, expresso minha profunda gratidão.

Aos excelentes professores do curso de Farmácia, seus ensinamentos foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico, agradeço sinceramente.

À minha orientadora, cuja orientação me auxiliou imensamente, sendo essencial para que esse trabalho fosse realizado.

A cada pessoa que contribuiu de alguma forma para esta jornada, meu mais sincero agradecimento. Suas colaborações foram inestimáveis.

EPÍGRAFE

“Não há grandeza quando não há simplicidade.”

Liev Tolstói

COSTA, Gabrielly Teixeira. **Aspectos clínicos e métodos de diagnóstico no Lúpus Eritematoso Sistêmico**. 2024. 54 páginas. Trabalho de Conclusão do Curso – Centro Educacional Fasipe – UNIFASIPE.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória, autoimune e crônica que pode se desenvolver a partir de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e hormonais. O LES é um distúrbio caracterizado pela perda de tolerância imunológica a autoantígenos, produção de autoanticorpos e complexos imunes, levando a uma inflamação tecidual que culmina em danos a inúmeros órgãos e tecidos. O acometimento pela doença causa problemas secundários importantes como lesões cutâneas, lesões musculares, lesões neurológicas, nefrites, entre outros. Em relação aos medicamentos empregados para gerenciar os sintomas da doença, incluem-se os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides, imunossuppressores e antimaláricos (ATM), principalmente a cloroquina e a hidroxicloroquina. Para diagnóstico da doença, leva-se em consideração uma série de critérios clínicos e imunológicos definidos por organizações como American College of Rheumatology (ACR), Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) e European League Against Rheumatism (EULAR). Os principais objetivos desse trabalho foram demonstrar os aspectos clínicos do LES, métodos de diagnóstico que englobam os critérios clínicos e exames laboratoriais, opções de tratamento farmacológico e não farmacológico, assim como descrever os fatores de riscos envolvidos na origem da doença. Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa descritiva, realizada a partir de pesquisas em plataformas de conhecimento científico como: SciELO, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Foram utilizadas publicações dos últimos dez anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, disponíveis por meio físico e digital. As publicações utilizadas antes desse período se devem ao seu impacto para a literatura científica. Com isso, verificou-se que o LES é um problema de saúde pública mundial que acomete diversos indivíduos, sendo de difícil diagnóstico por se assemelhar a muitas doenças autoimunes e ser de pouco conhecimento para a população geral.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Autoimune; Diagnóstico Clínico e Laboratorial; Tolerância Imunológica.

COSTA, Gabrielly Teixeira. **Clinical aspects and diagnostic methods in systemic lupus erythematosus**. 2024. 54 pages. Course Completion Work – Centro Educacional Fasipe – UNIFASIPE.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an inflammatory, autoimmune and chronic disease, which can develop from genetic, environmental, immunological and hormonal factors. SLE is a disorder characterized by the loss of immunological tolerance to self-antigens, production of autoantibodies and immune complexes, leading to tissue inflammation that culminates in damage to numerous organs and tissues. Affected by the disease causes important secondary problems such as skin lesions, muscle lesions, neurological lesions, nephritis, among others. Regarding the medications used to manage the symptoms of the disease, they include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), glucocorticoids, immunosuppressants and antimalarials (ATM), mainly chloroquine and hydroxychloroquine. To diagnose the disease, a series of clinical and immunological criteria defined by organizations such as the American College of Rheumatology (ACR), Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) and the European League Against Rheumatism (EULAR) are taken into consideration. work were to demonstrate the clinical aspects of SLE, diagnostic methods that encompass clinical criteria and laboratory tests, pharmacological and non-pharmacological treatment options, as well as describing the risk factors involved in the origin of the disease. This is a qualitative descriptive bibliographic review, carried out based on research on scientific knowledge platforms such as: SciELO, PubMed, LILACS, Google Scholar and the Brazilian Society of Rheumatology. Publications from the last ten years were used, in Portuguese, English and Spanish, available physically and digitally. Publications used before this period are due to their impact on scientific literature. As a result, it was found that SLE is a global public health problem that affects several individuals, being difficult to diagnose as it resembles many autoimmune diseases and is little known to the general population.

KEYWORDS: Autoimmune disease; Clinical and Laboratory Diagnosis; Immune Tolerance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Eritema e cianose nas palmas das mãos, especialmente nas pontas dos dedos, são notados no fenômeno de Raynaud em um paciente diagnosticado com LES.	19
Figura 2: Erupção em formato de asa de borboleta.	20
Figura 3: Lesões papuloescamosas com pápulas e placas escamosas (Esquerda).	20
Figura 4: Forma discoide situada no couro cabeludo do paciente.	21
Figura 5: Deformação articular na artropatia de Jaccoud.	22
Figura 6: Artropatia erosiva (<i>rhupus</i>) em mão de paciente com LES.	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Manifestações neuropsiquiátricas do LES.	24
Quadro 2: Critérios para confirmação do diagnóstico de LES.	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANA	Anticorpo antinuclear
ATM	Antimaláricos
aPL	Anticorpos antifosfolípides
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESKD	Doença renal em estágio terminal
EULAR	European League Against Rheumatism
EQU	Exame qualitativo de urina
FAN	Fator antinuclear
HCQ	Hidroxicloroquina
IFI	Imunofluorescência indireta
IFN	Interferons
LECA	Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo
LECSA	Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo
LECC	Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico
LILACS	Latin American and Caribbean Health Science Literature
LDH	Desidrogenase láctica
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
NDNE	Artrite não deformante não erosiva
PCR	Proteína C Reativa
pDC	Células dendríticas plasmocitóides
SNC	Sistema Nervoso Central
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TLR	Receptores Toll-Like
TNF	Fator de necrose tumoral
UVR	Radiação ultravioleta
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Justificativa	14
1.2 Problematização	15
1.3 Objetivos	16
1.3.1 Objetivo Geral	16
1.3.2 Objetivos Específicos	16
1.4 Metodologia	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Principais aspectos do LES	18
2.2 Acometimento Cutâneo	21
2.3 Acometimento Musculoesquelético	23
2.4 Acometimento Renal	25
2.5 Acometimento Neurológico	26
2.6 Outros Acometimentos	27
2.7 Epidemiologia	28
2.8 Diagnóstico	30
2.9 Tratamento	36
2.10 Fatores de risco	38
2.10.1 Consumo de álcool e cigarro	38
2.10.2 Sílica	39
2.10.3 Raios Ultravioleta (UV)	40
2.10.4 Fármacos	41
2.10.5 Vitamina D	41
2.10.6 Fatores hormonais e genéticos	42
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é compreendido como uma enfermidade autoimune e crônica que conta com aspectos genéticos e fatores ambientais que colaboram para o seu desenvolvimento. A característica principal dessa doença inclui a desregulação da tolerância imunológica a autoantígenos, a produção de autoanticorpos e também de complexos imunes, o que leva a uma inflamação tecidual e prejuízos à diversos órgãos (SAWADA; FUJIMORI; YAMAMOTO, 2019).

A respeito da patogênese da doença, esta não está fortemente estabelecida. No entanto, acredita-se que há o envolvimento de irregularidades nos linfócitos T e B, definidos pela perda de tolerância aos autoantígenos nucleares. Além desse fator, as citocinas sofrem alterações e passam a contribuir para a patogênese da doença e os acometimentos por ela causados, sendo consideradas marcadores secundários. As citocinas interferem em inúmeras questões celulares, como na fagocitose, funções leucocitárias e homeostase tecidual. Estas alterações levam os pacientes a terem um maior risco para desenvolverem infecções secundárias, inflamações crônicas e distúrbios autoimunes (DE MAGALHÃES *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas da doença são inúmeras e envolvem os sistemas nervoso, hematológico, cardiopulmonar, musculoesquelético, renal e gastrointestinal podendo incluir alopecia, artralgia, nefrite lúpica, erupções cutâneas em formato de borboleta malar, pericardite, fadiga, hipossalivação, neuropatia periférica, mononeurite múltipla, lesões orais hiperpigmentadas, ulceradas ou atróficas, além de hemorragia alveolar difusa e o comprometimento cognitivo (AMBROGI *et al.*, 2024). Dados demonstram que globalmente há cerca de cinco milhões de pessoas que convivem com o lúpus, sendo que nas últimas décadas a taxa de incidência vem se elevando continuamente. Além disso, faz-se necessário citar que 90% dos pacientes acometidos pela doença são mulheres em idade fértil (SOUZA *et al.*, 2021).

No Brasil, estima-se que existam em torno de 65.000 indivíduos que enfrentam o lúpus. O LES é tido como uma condição clínica imprevisível, possuindo um fenótipo variado, com alta morbidade e de natureza desconhecida. Referente à dados epidemiológicos, há em torno de 8,7 casos de LES em cada 100.000 pessoas anualmente, sendo que mulheres em idade fértil com média de 20 a 45 anos e de etnia não branca são as mais acometidas pela doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2021; DOS SANTOS *et al.*, 2022).

Para o diagnóstico do LES, são levados em consideração a história clínica pregressa do paciente, bem como os exames laboratoriais complementares. Os testes imunológicos garantem uma maior acurácia para o diagnóstico correto. A necessidade de exames precisos se deve ao fato de que o LES possui sintomas comuns a outras enfermidades, o que acaba levando a um diagnóstico tardio e um atraso para o início do tratamento (NAZARÉ *et al.*, 2021).

O tratamento do LES tem como finalidade a remissão da doença de forma duradoura, visando também manter os níveis de atividade da resposta imunológica inflamatória na menor porcentagem alcançável. A avaliação de forma multidimensional, identificação e verificação das respostas ao tratamento, assim como a qualidade de vida da pessoa com o distúrbio, são questões levadas em consideração para a conduta utilizada no manejo da doença. Nos casos mais graves, os imunossupressores são adicionados à terapia visto o risco de danos aos órgãos alvo. Basicamente, os medicamentos utilizados para controlar as manifestações da doença são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides, imunossupressores e antimaláricos (ATM), principalmente hidroxicloroquina e a cloroquina (FURLAN *et al.*, 2018).

Os fatores que estimulam o desenvolvimento de LES podem ser variados, como os fatores genéticos e ambientais. A exemplo disso, a incidência de raios solares aumenta o problema de pele no LES, desencadeando o início da doença a partir de um mecanismo que induz a apoptose na pele. Ademais, outros fatores incluem o tabagismo, drogas como medicamentos/suplementos (equinácea, trimetoprima/sulfametoxazol), produtos químicos como sílica e mercúrio, bem como infecções (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, retrovírus, como o parvovírus B19 e também o vírus de imunodeficiência humana tipo 1) (SANT'ANA; DE SIQUEIRA, 2022).

Portanto, o presente trabalho foi conduzido a partir de uma pesquisa bibliográfica qualitativa descritiva. Com os dados coletados a respeito do LES, foi possível elencar as principais manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e fatores de risco relacionados à doença.

1.1 Justificativa

O LES é uma enfermidade autoimune que se caracteriza pela perda de auto-tolerância imunológica, criação de autoantígenos nucleares e complexos imunes, o que resulta na inflamação que acomete múltiplos órgãos. Os sinais clínicos que a doença exhibe são diversos e heterogêneos, abrangendo um ou mais órgãos, tais como pele, articulações, sistema renal e nervoso, podendo assumir um padrão crônico ou recidivante e remitente (DURCAN; O'DWYER; PETRI, 2019). A doença apresenta manifestações de diversas formas, com predominância de períodos de agravos, bem como de remissão. Na patogênese da doença, existem teorias que englobam fatores relacionados ao seu desenvolvimento, tais como fatores genéticos, hormonais e ambientais (como a exposição à radiação ultravioleta), uso de drogas, além de infecções causadas por vírus (PEZZOLE; OSELAME, 2014).

No que tange as taxas de incidência e prevalência, estimativas apontam que há cerca de 1 a 22 casos de LES para cada 100.000 pessoas por ano no mundo, na medida em que a prevalência pode sofrer uma variação de 7 a 160 casos em cada 100.000 indivíduos. No território nacional, há por volta de 65.000 pessoas que são acometidas pela doença. Além disso, a incidência a nível nacional se aproxima de 8,7 casos por cada 100.000 pessoas todos os anos, tendo uma prevalência para mulheres que são negras, com idade entre 20 e 45 anos. Do conjunto de pessoas com LES, 10-20% desenvolveram a doença ainda na infância (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2021).

O início da doença para mulheres acontece em média aos 30 anos, aproximadamente uma década mais cedo que homens. Entretanto, a apresentação mais grave da doença e os piores prognósticos são vistos em pacientes do sexo masculino. O LES está presente em todas as etnias, porém, a prevalência é maior em não caucasianos (SANTA'NA; SIQUEIRA, 2022). A respeito do diagnóstico do LES, a maioria ocorre por julgamento clínico, com a adição de uma história clínica, exame físico completo e detalhado e marcadores de autoimunidade, como anticorpos, particularmente, os anticorpos antinucleares (ANA) que possuem maior sensibilidade para LES, embora menor especificidade que anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA) ou anti-Sm (proteína ribonuclear pequena). Os anticorpos por si só não fazem um diagnóstico e devem ser interpretados de acordo com sua positividade e cenário clínico (GARCÉS *et al.*, 2023).

No tocante do tratamento para o LES, que é duradouro e deverá ser delicado, a eficácia encontrada da terapêutica varia de acordo com o estado da doença em que o paciente está, visto

que é possível que este não tome nenhum medicamento na fase de remissão da doença, por exemplo. Os medicamentos mais utilizados para o tratamento são os anti-inflamatórios não esteroidais e corticoides que visam o controle do quadro articular crônico, serosites leves e moderadas, além de febres. Ademais, os imunomoduladores também são utilizados no tratamento (JÚNIOR *et al.*, 2020).

Em suma, o estudo do LES é fundamental não apenas para profissionais da saúde, mas também para pacientes e suas famílias, uma vez que pode proporcionar uma compreensão mais profunda dessa condição e suas possíveis causas, e, neste sentido, o trabalho aborda um tema de relevância, contribuindo para o conhecimento e conscientização sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico, com o objetivo de fornecer informações de grande valor para a comunidade médica, pacientes e todos aqueles envolvidos no enfrentamento dessa doença.

1.2 Problematização

Sendo uma doença autoimune, inflamatória, crônica e multissistêmica, o LES é caracterizado por períodos de remissão e de acentuação. As manifestações do distúrbio incluem danos a vários órgãos, incluindo pele, pulmões, rins e o sistema nervoso. É considerada uma doença autoimune frequente que atinge principalmente as populações afro-americanas, hispânicas e asiáticas. Além disso, pode acontecer em todas as idades, no entanto, durante os primeiros cinco anos ocorre o desenvolvimento mais significativo e também os dez anos seguintes, sobretudo para mulheres (ILLESCAS-MONTES *et al.*, 2019).

De acordo com estudos epidemiológicos atuais, o LES acomete mundialmente cerca de 1 a 10 casos para cada 100.000 habitantes, com predominância de mulheres na fase reprodutiva. As proporções são de seis mulheres para um homem com lúpus (6:1), ao passo que em uma idade avançada essa prevalência é igualada (DOS SANTOS *et al.*, 2022). Em países em que há diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico dentro de suas regiões, assim como múltiplos níveis de organização e habilidade para solucionar os problemas encontrados nas redes de assistência à saúde, as fatalidades variam entre regiões (ARRUDA *et al.*, 2023).

A doença cursa de maneira imprevisível, se caracterizado pela alternância de períodos de exacerbação e remissão, que culminam em injúria e disfunção progressiva dos órgãos. Os pacientes acometidos possuem uma reduzida qualidade de vida, devido à inúmeros fatores tais como dano aos órgãos, ansiedade e depressão. Diversos pacientes morrem em consequência de infecções, eventos cardiovasculares e demais malignidades (ZANEVAN *et al.*, 2022).

A etiologia da doença inclui fatores genéticos e componentes ambientais, com o sexo feminino sendo um forte influente na patogênese. Além disso, o LES possui múltiplos sinais e sintomas que podem ser confundidos e tratados como outra doença, o que se torna um fator crítico no que tange o diagnóstico e início do tratamento, que acaba por ser atrasado. A respeito das influências no desenvolvimento da doença, ainda que não sejam bem explicadas, estão envolvidas as causas hormonais, genéticas e ambientais que possuem um papel essencial para o agravamento se manifestar (BERTSIAS; CERVERA; BOUMPAS, 2012).

O desempenho clínico e a evolução do LES são heterogêneos, o que dificulta o diagnóstico precoce e o monitoramento da progressão da doença. Embora a avaliação clínica seja a base do manejo do paciente com LES, ela é limitada. São necessários meios adicionais para confirmar o diagnóstico e definir a atividade da doença. A detecção de autoanticorpos desempenha um papel importante no diagnóstico de LES, bem como da nefrite lúpica (SHANG *et al.*, 2021).

Assim, o diagnóstico e tratamento eficazes do LES continuam sendo desafios significativos na prática clínica. Além disso, as diretrizes diagnósticas estão em constante evolução, e novos métodos de diagnóstico estão sendo desenvolvidos. Diante desse cenário, surge a problemática: como a heterogeneidade das manifestações clínicas, bem como os métodos de diagnóstico, impactam o diagnóstico precoce e tratamento de LES?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

- Reunir, por meio de uma revisão bibliográfica, dados pertinentes relacionados ao Lúpus Eritematoso Sistêmico, visando aprimorar a identificação de casos, diagnóstico e conduta.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Demonstrar os aspectos clínicos do LES, incluindo suas manifestações clínicas e sintomas predominantes;
- Descrever os métodos de diagnóstico do LES, abordando tanto os exames laboratoriais quanto os critérios clínicos utilizados para identificar a doença;

- Relatar as opções de tratamento farmacológico e não-farmacológico disponíveis para pacientes com LES;
- Discutir os fatores de risco que influenciam no desenvolvimento do LES, explorando possíveis causas e predisposições genéticas ou ambientais.

1.4 Metodologia

O estudo teve início no segundo semestre de 2023 e encerrou-se no primeiro semestre de 2024. Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa descritiva, realizada a partir de pesquisas em plataformas de conhecimento científico como: SciELO, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Para a busca dos artigos, foram utilizadas palavras-chave como ‘lúpus eritematoso sistêmico’, ‘manifestações clínicas no lúpus eritematoso sistêmico’, ‘diagnóstico laboratorial e clínico do LES’, ‘tratamento farmacológico e não farmacológico do LES’, ‘fatores de risco do LES’.

Para a seleção dos artigos, foram considerados aqueles que tratam de questões referente a manifestações clínicas do LES, diagnóstico clínico e laboratorial, tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores de risco no desenvolvimento do LES, dando prioridade às publicações mais atuais. A seleção buscou artigos dos últimos 10 anos (2014/2024) nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Alguns trabalhos publicados antes desse período foram citados devido ao seu impacto para a literatura científica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Principais aspectos do LES

O LES é tido como um distúrbio crônico, inflamatório e autoimune que se caracteriza pela perda da tolerância aos ácidos nucleicos e respectivamente de suas proteínas de ligação. A fisiopatologia da doença pode ser demonstrada pela produção de autoanticorpos antinucleares, geração e a deposição dos imunocomplexos em inúmeros órgãos e tecidos. A patogênese da enfermidade continua desconhecida, porém, considera-se uma relação entre fatores genéticos, hormonais, imunológicos e ambientais. As manifestações clínicas são diversas, progressivas e com potencial de causar fatalidades se não tratadas (MACEDO, 2020). No atual período, dois tipos de lúpus são reconhecidos: o Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC), que é manifestado a partir de lesões na pele, e o Lúpus Eritematoso Sistêmico, em que um ou mais órgãos sofrem alterações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2021).

Os autoanticorpos produzidos pelas células B são o fator primordial que colaboram para a doença e culminam em danos aos tecidos. Entretanto, a anormalidade do sistema imunológico não se limita às células B, englobando também as células T, neutrófilos, assim como as células dendríticas plasmocitóides (pDC) e macrófagos. Tais células estão envolvidas na patogênese do LES. São observados em pacientes com a doença uma elevação da apoptose e depuração defeituosa. Além desse fator, as células dendríticas sofrem uma ativação persistente pelos autoantígenos, o que acaba por induzir a ativação e posterior proliferação das células T, que se tornam responsáveis pelas células B autorreativas maduras, importantes no progresso da doença (ZHANG *et al.*, 2020).

Com a desregulação da apoptose e eliminação de detritos nucleares, há um aumento na exposição aos autoantígenos. Várias vias são responsáveis pela prevenção da ativação imunológica que ocorre em resposta a detritos celulares endógenos, entretanto, estes

mecanismos são prejudicados no LES. Dessa forma, acredita-se que com o aumento da sobrevivência de linfócitos que são defeituosos, há uma contribuição para a patogênese da doença. Ademais, a exposição aos autoantígenos desencadeia o início de uma resposta autoimune. Adicionalmente, com a falha na depuração dos complexos imunes, verifica-se a intensificação da resposta inflamatória. Há também uma proposta de que com a disfunção do complemento exista uma aceleração de diversos estágios nas vias patogênicas do LES (AMEER *et al.*, 2022).

Um dos componentes críticos do sistema imunológico inato, os neutrófilos, estão ligados a processos inflamatórios e infecciosos. Em uma ativação inadequada, os neutrófilos liberam proteases, fatores de dano tecidual e espécies reativas de oxigênio, o que culmina em danos teciduais no LES. Nessa circunstância, a ativação de tais células libera um expressivo número de citocinas e quimiocinas, ocasionando distúrbios na regulação imunológica (PAN, 2020).

Entre os fatores que causam a doença apontados por cientistas, pode-se citar a influência do estrogênio no desenvolvimento do distúrbio em gestantes, a presença dos genes HLA-DR2 ou DR-3, o mimetismo molecular que acontece com vírus e componentes do corpo que geram uma reação cruzada, incidência de raios ultravioleta, uso de medicamentos (lúpus fármaco induzido), como a hidralazina. As manifestações clínicas da doença são diversas, podendo atingir uma vasta variedade de órgãos e sistemas, tais como o sistema nervoso central, cardiovascular, hematopoiético e sistema renal. Visto isso, o LES se caracteriza como um distúrbio grave e multissistêmico (NAZARÉ *et al.*, 2021).

Os estímulos pró-inflamatórios induzidos por interferons tipo 1 (IFN) e outras citocinas fazem com que o fator de tolerância imunológica seja perdido. O processo autoimune autossustentado no LES envolve uma ativação positiva tanto do sistema imunológico inato quanto do adaptativo, junto com uma interação complexa que inclui comprometimento na depuração apoptótica, ativação do complemento, formação de complexos imunes e inflamação nos tecidos. Os mais diferentes processos patogênicos podem se fundir nos fenótipos clínicos do LES. Em contrapartida, as manifestações clínicas e os fenômenos autoimunes são heterogêneos entre os pacientes acometidos e pode mudar com o tempo de indivíduo para indivíduo. Por esse motivo, o diagnóstico do distúrbio ocorre de forma tardia e depende de um entendimento clínico sagaz para integrar resultados clínicos e imunológicos (FAVA; PETRI, 2019).

As manifestações leves da doença acompanham sinais e sintomas como fadiga, lesões cutâneas, sintomas musculoesqueléticos, pleuropericardite, assim como alterações leves a nível sanguíneo que afetam a funcionalidade e a qualidade de vida. Cabe citar as formas graves da doença que, eventualmente, evoluem para diversos tipos de glomerulonefrites, comprometem diversos componentes do Sistema Nervoso Central (SNC), prejudicam a eficiência do sistema cardiopulmonar, além de deteriorar rapidamente as séries sanguíneas periféricas, também podendo alterar a função medular de forma global, o que leva a lesões tissulares que são permanentes e até mesmo irreversíveis. São também observadas alterações dermatológicas como a fotossensibilidade, o *rash malar*, alopecia difusa temporária, lesão discoide, assim como ulcerações e vasculite no que tange a mucosa oral (DOS SANTOS LIMA, 2019).

Conforme a região do corpo afetada pelo lúpus, os sintomas podem variar, abrangendo fadiga, rigidez muscular, inchaços, febre, dor nas articulações, *rash* cutâneo (vermelhidão no rosto na forma de ‘borboleta’). Com a exposição a luz solar, o *rash* pode piorar e se tornar generalizado. Também podem existir sintomas que acabam causando dificuldade para respirar, dor torácica ao respirar profundamente, dores de cabeça, sensibilidade à luz solar, confusão mental, perda de memória, queda de cabelo, ansiedade, mal-estar, linfonodos aumentados e desconforto geral (FEITOSA, 2020).

2.2 Acometimento Cutâneo

Um dos órgãos afetados pelo lúpus é a pele, atingindo cerca de 5 a 25% de indivíduos com a doença. A manifestação de forma cutânea pode ser decorrente do LES ou de forma isolada como acontece no Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC). Grande parte dos pacientes com LES apresenta manifestações cutâneas em determinado ponto do curso da doença (O’BRIEN; CHONG, 2017; STULL; SPROW; WERTH, 2023). Majoritariamente, as principais manifestações clínicas do LES acontecem na pele, através de manchas (como no *rash malar*), assim como estomatite e alopecia, sendo visualmente muito aparente (DOS REIS *et al.*, 2023).

Baseado em critérios clínicos, achados histopatológicos, alterações laboratoriais e duração da afecção, as lesões cutâneas no Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC) são subdivididas em três subtipos: o LEC agudo (LECA) e o LEC subagudo (LECSA), bem como o LEC crônico (LECC). Faz-se imprescindível a identificação do subtipo da doença, visto que ocorrem em variados contextos clínicos, o que pode impactar o diagnóstico, tratamento, de igual modo o prognóstico (VALE; GARCIA, 2023; SANTANA, 2024). Verifica-se manifestações cutâneas

em 75% dos pacientes acometidos por LES no curso da doença, sendo o primeiro sinal estabelecido em um quarto dos casos. As manifestações são divididas em específicas e inespecíficas, como lesões cutâneas vasculares: telangiectasia periungueal, síndrome de Raynaud (Figura 1) e livedo racemoso (KUHN *et al.*, 2015). Além disso, as outras manifestações cutâneas não específicas que ocorrem são a urticária, esclerodactilia, dermatite granulomatosa neutrofílica empalçada, mucinose papulonodular, calcinose cutânea e pustulose amicrobiana das dobras (DE CASTRO *et al.*, 2021).

Figura 1: Eritema e cianose nas palmas das mãos, especialmente nas pontas dos dedos, são notados no fenômeno de Raynaud em um paciente diagnosticado com LES.



Fonte: DE CASTRO *et al.*, 2021.

A sensibilidade à luz ultravioleta (UV) é uma das manifestações cutâneas no LES, entretanto, costumam levar vários dias para ocorrer, enquanto a rosácea pode reagir de forma imediata ao contato com luz solar (AHRINGER; JOHNSON, 2020). O lúpus também se manifesta através de lesões cutâneas agudas. A lesão característica desse subtipo que está presente na maioria dos casos é o *rash malar* em ‘asa de borboleta’ (SCHACKER *et al.*, 2023). O LECA (Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo) é um subtipo de LEC que frequentemente ocorre pela fotoexposição por longos períodos, *rash* cutâneo que acaba acometendo a região malar (DE SOUSA LIMA *et al.*, 2020).

O LECA representa 15% dos casos de lúpus cutâneo e sempre se associa ao LES, correlacionando-se com a atividade da doença. Com a exposição solar aguda, pode ser desencadeado ou exacerbado, estando presente no momento de diagnóstico em aproximadamente 50% dos casos de LES. De forma predominante (90%-95%), a forma localizada é a erupção em asa de borboleta ou vespertílio (Figura 2), que se apresenta como uma lesão eritematosa com escamas finas, afetando de maneira simétrica as regiões malares, assim como o dorso nasal, geralmente não acometendo os sulcos nasolabiais (VALE; GARCIA, 2023).

Figura 2: Erupção em formato de asa de borboleta na testa, queixo e bochechas.



Fonte: COOPER; PISANO; SHAPIRO, 2021.

O LECSA (Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo) é observado principalmente em mulheres caucasianas e as lesões geralmente ocorrem em áreas expostas aos raios UV, como pescoço, tórax, costas e braços, mas raramente são vistas na face (GOLDMAN; HAN; LACHANCE, 2022). O LECSA é um subtipo de lúpus cutâneo que frequentemente se apresenta inicialmente com máculas ou pápulas eritematosas que mais tarde evoluem para placas psoriasiformes ou anulares (Figura 3). No geral, demonstra-se que aproximadamente 50% dos pacientes com LECSA preenchem os critérios para LES (ELMGREN; NYBERG, 2023).

Figura 3: Lesões papuloescamosas com pápulas e placas escamosas (Esquerda). Lesões anulares policíclicas com borda eritematosa (Direita).



Fonte: PANIKKAT; SANDHU, 2022.

O LECC (Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico) acomete 70% dos casos, se caracterizando por lesões discoides (Figura 4). Comumente inicia-se com pápulas eritematosas, que, com o tempo, acabam por sofrer descamação e cicatrizam no formato discoide. Além desse fator, as lesões aparecem com a exposição solar, sendo que as áreas do corpo que são mais

frequentemente afetadas são o couro cabeludo, pescoço e orelhas (DE SOUSA LIMA *et al.*, 2020).

Figura 4: Forma discoide situada no couro cabeludo do paciente, com alopecia cicatricial.



Fonte: VALE; GARCIA, 2023.

2.3 Acometimento Musculoesquelético

As manifestações articulares do LES podem se assemelhar a um quadro de artrite reumatoide. Caracteriza-se pela artralgia inflamatória, poliartrite simétrica (não erosiva no LES, diferentemente da artrite reumatoide). Uma característica distintiva é a artropatia de Jaccoud, esta que é uma disfunção ligamentar em que ocorre uma frouxidão ligamentar da mão (SCHACKER *et al.*, 2023).

O comprometimento articular é um dos mais comuns no LES, sendo observado em torno de 90% dos indivíduos acometidos, durante o curso da doença (CASSIONE *et al.*, 2020). Também há acometimento na cabeça do fêmur, necrose asséptica em inúmeras articulações, o que ocorre de forma particular em pacientes com LES que fazem uso de glicocorticoides em doses elevadas durante um período longo de tempo. Além disso, os pacientes em uso desses medicamentos (atrelado a deficiência de vitamina D e baixa exposição ao sol), enfrentam desgaste com perda óssea, acrescido do risco de osteoporose e decorrente fraturas (PERES *et al.*, 2023).

O acometimento no sistema musculoesquelético envolve-se em cerca de 90% dos pacientes com LES. Os pacientes com a doença podem sofrer de mialgia e artralgia, tendovaginite, sinovite, além de artrite de pequenas e grandes articulações. A artrite recorrente crônica, principalmente no que tange as articulações das falanges, pode culminar em deformação articular, denominada artropatia de Jaccoud (Figura 5) (KUHN *et al.*, 2015).

Figura 5: Deformação articular na artropatia de Jaccoud.



Fonte: KUHN *et al.*, 2015.

Estudos demonstram um impacto considerável das manifestações musculoesqueléticas na qualidade de vida, funcionalidade e habilidade laboral em pacientes acometidos pelo LES. A artralgia inflamatória, sem presença de sinais clínicos de inflamação articular ou tendínea, é habitualmente observada. Convencionalmente, três subgrupos principais de artropatia do LES têm sido reconhecidos: artrite não deformante não erosiva (NDNE), o tipo mais prevalente, além da artropatia deformante (observada em até 15% dos indivíduos). Ademais, a artropatia erosiva (*Rhupus*) atinge cerca de 5% dos pacientes com a doença (Figura 6) (DI MATTEO *et al.*, 2021).

Figura 6: Artropatia erosiva (*rhupus*).



Fonte: PARREIRA *et al.*, (2023).

No que tange o envolvimento ósseo no LES, estudos recentes apontam uma probabilidade de pacientes com a doença desenvolverem osteoporose em 1,4 e 68,7% dos casos. Isso está associado ao desenvolvimento da osteonecrose, osteoporose e osteomielite. A osteoporose é uma perda da massa óssea que de forma consequente provoca o aumento o risco de fratura óssea (RELLA *et al.*, 2022).

2.4 Acometimento Renal

O envolvimento renal no LES é frequente e torna-se uma causa importante de morbimortalidade. O lúpus envolve o sistema renal em diversas formas, sendo que a gravidade do acometimento varia de secundária até glomerular grave, o que leva a uma insuficiência renal. As principais anormalidades se encontram no glomérulo com danos tubulares, nas alterações vasculares extras glomerulares, bem como em uma possível nefrite intersticial. Os problemas renais acometem os pacientes 50% dos casos, além do uso de medicamentos para controle da doença também gerarem problemas renais. Em decorrência da fragilidade renal, o coração poderá ser afetado, por inflamações no pericárdio e arteriosclerose (causas mais comuns), tais prejuízos são decorrentes da atividade da doença e assim como pelos medicamentos (SANTANA, 2024).

A Nefrite Lúpica (NL), outro acometimento causado pelo LES, não possui patogenia conhecida, mas considera-se que os antígenos intrínsecos, como as glicoproteínas da superfície da membrana basal glomerular, podem ser o alvo de ligação dos autoanticorpos (OLIVEIRA; CARVALHO; LIMA, 2020). A NL ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com LES e é a causa mais comum, mas não a única, de lesão renal no LES. Os homens tendem a ter uma doença mais agressiva, com taxas mais elevadas de envolvimento renal e cardiovascular, bem como são mais propensos a desenvolver insuficiência renal do que mulheres. Pacientes com LES que desenvolvem NL apresentam-se em idade mais jovem do que pacientes com LES sem nefrite. Além disso, a NL normalmente se desenvolve no início do curso da doença, geralmente nos primeiros 6 a 36 meses, e pode estar presente no diagnóstico inicial (PARIKH *et al.*, 2020).

A NL provoca uma inflamação renal que culmina na destruição dos néfrons, o que compromete a capacidade do sistema renal de filtração e prejudica a preservação de proteínas essenciais. Esse fator afeta o equilíbrio dos fluidos corporais, assim como a regulação da pressão arterial e níveis hormonais do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Também são afetadas a produção adequada de vitamina D e de eritropoetina. Esse desequilíbrio tem como principais manifestações clínicas o edema nos membros inferiores, no rosto, bem como de forma generalizada, urina espumosa, hematúria e lesão renal aguda dialítica, hipertensão arterial, ganho de peso, distúrbios de coagulação, além de predisposição a infecções. Sem um tratamento adequado, tais sintomas agravam-se, o que leva à doença renal crônica em estágio terminal (TIECHER; DA SILVA; DA CUNHA, 2024).

Os autoanticorpos são capazes de levar à lesão de células e tecidos por inflamação mediada pelo receptor Fc, assim como por citotoxicidade direta, que geralmente é dependente do sistema complemento. A nefrite é a complicação mais complexa do LES e pode ter o pior prognóstico, sendo que os resultados do tratamento acarretam em importantes causas de morbidade e mortalidade. A insuficiência renal pode levar a óbito em 67% dos casos de LES. A NL acomete cerca de 20% a 75% das pessoas com lúpus, e acaba por levar a doença renal em estágio terminal (ESKD) em 10% a 17% dos pacientes aos 10 anos (ROCHA; FERREIRA, 2021).

2.5 Acometimento Neurológico

Diversos autoanticorpos e complexos imunes no LES podem causar uma infinidade de sintomas de NPSLE (Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico). Os sintomas variam desde distúrbios que levam à psicose, como os causados por anticorpos anti-P ribossômicos, assim como a vasculite do SNC mediada por complexos imunes, até sintomas inespecíficos, como a dor de cabeça lúpica (ARINGER; JOHNSON, 2020). O quadro abaixo sintetiza as principais manifestações neuropsiquiátricas do LES:

Quadro 1: Manifestações neuropsiquiátricas do LES.

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Convulsões e cefaleia	Desordens autonômicas
Distúrbio do movimento	Miastenia gravis
Distúrbios cognitivos e do humor	Mononeurite simples
Doença cerebrovascular	Mononeurite múltipla
Estado confusional agudo e psicose	Plexopatia
Mielopatia	Polineuropatia
Meningite asséptica	Polirradiculopatia inflamatória aguda (Guillain Barré)
Psicose	
Síndrome desmielinizante	
Transtorno de ansiedade	
Transtorno de humor	

Fonte: Adaptado de VÁSCONEZ-GONZÁLES *et al.* (2021); JACOB; PEREIRA; KANDLER (2024).

A prevalência de manifestações neuropsiquiátricas é de 30 a 40% em pacientes com diagnóstico de LES. Estima-se que 14 a 80% ocorram em adultos e 22 a 95% em crianças. Existem fatores de risco que predisõem ao desenvolvimento de manifestações

neuropsiquiátricas, como a atividade sistêmica do LES e a extensão dos danos nos órgãos sob tratamento com altas doses de esteroides, a presença prévia de eventos neuropsiquiátricos, bem como a presença de anticorpos de forma persistente e antifosfolípides positivos. Outros fatores secundários importantes a serem considerados sugerem que 50-78% dos eventos neurológicos podem estar associados a infecções devido à terapia imunossupressora, complicações metabólicas devido à falência de órgãos, como uremia, hipertensão e toxicidade do tratamento (corticosteroides) (VÁSCONEZ-GONZÁLES *et al.*, 2021).

2.6 Outros Acometimentos

No que tange o acometimento gastrointestinal, muitos sintomas são observados no LES e incluem: flatulência, diarreia, cólicas abdominais, hematêmese, atonia gástrica, colite ulcerativa crônica, úlceras orais, problemas de dismotilidade esofágica, íleo duodenal e jejunal, enteropatia com perda de proteínas e enterite lúpica (AMEER *et al.*, 2022). Os pacientes com LES também possuem um maior risco para desenvolvimento de síndrome metabólica, resistência insulínica e *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2). Esse fator pode contribuir para um aumento no risco de desenvolver uma comorbidade a nível cardiovascular, sendo uma das principais causas de morte de forma prematura em pacientes com LES (SANT'ANA; DE SIQUEIRA, 2022).

O acometimento valvar no LES é observado em ecocardiografia e a alteração mais vista (em cerca de 40% dos pacientes) é a endocardite de Libman-Sacks, determinada por verrugas que estão situadas em especial nas valvas mitral e também aórtica. O desenvolvimento clínico acontece de forma silenciosa, evolui com endocardite infecciosa e episódios tromboembólicos em casos raros (PERES *et al.*, 2023). A manifestação cardíaca que acomete de forma mais importante é a pericardite, seguida de miocardite. Outro achado é a hipertensão arterial pulmonar, pouco frequente, mas acometendo de forma grave no LES (FANOURIAKIS, 2021).

O acometimento respiratório mais comum é a pleurisia com ou sem derrame, sendo as formas menos comuns descritas como pneumonia lúpica aguda. A pneumonia lúpica caracteriza-se por uma hemorragia alveolar, sendo um dos quadros mais graves e complicados, embora seja raro. Os achados clínicos frequentemente apresentam hemoptise (excreção de sangue no escarro ou eliminação de expressivos volumes de sangue), além de diminuição da hemoglobina (SANTANA, 2024). Outras manifestações pulmonares do LES incluem

pneumonite, doença pulmonar hipertensão intersticial e síndrome do pulmão encolhido (JIMÉNEZ; BONILLA; FALLAS, 2021).

Além disso, o LES pode levar a esplenomegalia, trombocitopenia e linfadenopatia, que ocorrem devido a própria doença ou ao seu tratamento. Ademais, são observadas anemias, como a anemia por deficiência de ferro, em decorrência à perda crônica de sangue pelo trato gastrointestinal, bem como a anemia de insuficiência renal crônica. A leucopenia, também, que se associa a neutropenia e/ou linfopenia (ROZALEN *et al.*, 2021).

Em contraste com as manifestações inflamatórias de órgãos induzidas por complexos imunes, as citopenias típicas do lúpus nas diversas linhas de células sanguíneas são causadas diretamente por autoanticorpos, muitos dos quais não podem ser medidos rotineiramente. Como exceção à regra, a anemia hemolítica autoimune, diagnosticada a partir de um teste de Coombs positivo, além de sinais objetivos de hemólise, inclui a diminuição da haptoglobina, reticulocitose e altos níveis de desidrogenase láctica (LDH). Outras formas de hemólise, como a hemólise microangiopática com esquizócitos, também são possíveis no LES, mas muito menos específicas. Muito mais comum, mas completamente inespecífica, é a anemia de doença crônica. A trombocitopenia no LES pode ser semelhante à púrpura trombocitopênica idiopática e, de fato, uma proporção de pacientes com a doença manifestará LES mais tarde (ARINGER; JOHNSON, 2020).

2.7 Epidemiologia

No Brasil, estima-se que 65.000 pessoas são acometidas pelo LES, entretanto, uma grande parcela da população não detém conhecimentos acerca da doença. Esse fato pode estar relacionado a falta de informações e de debates a respeito do tema por meio de mecanismos de comunicação em massa. As discussões ainda estão restritas aos profissionais de saúde e às pessoas que já portam o distúrbio. Por esse motivo, o diagnóstico acontece de forma tardia, pois se baseia nos critérios clínicos que nem sempre estão claramente presentes no início da doença. Adicionalmente, os sintomas são heterogêneos e apresentam uma evolução variável, o que também colabora para o diagnóstico tardio, juntamente da falta de informação, o que acaba ocasionando um acometimento grave e irreversível da doença (SOUZA *et al.*, 2022).

A nível nacional, considera-se que cerca de 4,76 mortes por lúpus aconteçam para cada 100.000 habitantes. As regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste apresentam as maiores taxas em relação a todo o país. Os estados presentes nas regiões Sul e Sudeste apresentam os menores

índices, enquanto a região Norte apresenta os maiores. Os óbitos são causados, em grande maioria, pelas infecções motivadas pela doença, que estão presentes em todos os seus níveis. Além disso, outras complicações estão associadas a doença, tais como: complicações no sistema respiratório (26,4%) e sistema circulatório (20,7%), assim como engloba distintas condições: hipertensão (31%), diabetes (24%) e o aumento do risco de doenças coronarianas (15%) (COSTI *et al.*, 2017).

As mulheres possuem uma maior predisposição para desenvolverem o LES, sendo a idade média de 30 anos e a etnia predominante a não branca (DE MAGALHÃES, 2021). O lúpus é um distúrbio notável que acomete a população de forma mundial, a proporção de mulheres para homens é de 13:1 e a de crianças e idosos é de 2:1. Além disso, é uma doença mais presente em não-caucasianos (FAVA; PETRI, 2019). Considerada uma das enfermidades autoimunes mais comuns, acomete principalmente os grupos étnicos afro-americanos, hispânicos e asiáticos (TANAKA, 2020).

O prognóstico da doença está bem relacionado a idade em que essa se inicia, tendo um impacto significativo. Os pacientes jovens são os que apresentam manifestações clínicas mais graves com uma frequência maior, as manifestações incluem por exemplo a nefrite lúpica ou serosite. Apresentam também um risco maior de crises, acometimento de órgãos e efeitos colaterais em decorrência do tratamento quando comparado à pacientes adultos com LES. O início tardio da doença (idade ≥ 50 anos) é observado em 3-18% dos pacientes com LES, porém, os piores resultados e as taxas de fatalidades são mais elevados que LES de início adulto e juvenil, isso se deve ao aumento da carga de comorbidades. É uma doença sexualmente dimórfica, mais comum mulheres (crianças e adultas), porém, é mais grave e com piores resultados entre pacientes do sexo masculino (ARNAUD; TEKTONIDOU, 2020).

2.8 Diagnóstico

O diagnóstico de LES visa identificar com precisão cada paciente individual em cuidados clínicos de rotina para permitir o acesso ao tratamento e aos planos de cuidados (LYTHGOE *et al.*, 2022). Após o diagnóstico, o curso da doença é remitente-recorrente para a maioria dos pacientes, enquanto cerca de 20% seguirão um curso de remissão persistentemente ativo ou prolongado (PIGA *et al.*, 2024). Critérios de diagnóstico para a maioria das outras doenças reumáticas, incluindo o LES, baseiam-se numa combinação dos critérios de classificação mais recentes e da experiência do médico e intuição. Os critérios de classificação

são atualizados regularmente para refletir novas descobertas e desenvolvimentos no campo da patogênese de doenças (ŽIVKOVIĆ; STAMENKOVIĆ; STOJANOVIĆ, 2024).

No diagnóstico de LES, a anamnese e exames físicos são essenciais, assim como os exames laboratoriais complementares que colaboram para detectar a doença. A requisição de exames pode incluir: hemograma, contagem de reticulócitos, proteína C reativa (PCR), eletroforese de proteínas, velocidade de hemossedimentação (VHS), teste de Coombs direto, exame qualitativo de urina (EQU), VDRL, proteinúria de 24 horas, fosfatase alcalina, TGP/TGO, eletrólitos, bilirrubinas totais, desidrogenase láctica, albumina sérica, anticoagulante lúpico, complementos (CH50, C3 e C4), , anti-La/SSB e anti-RNP e avaliação de autoanticorpos (anticardiolipina IgM e IgG, anti-DNA nativo, FAN e anti-Sm) (PERES *et al.*, 2023).

Além disso, o diagnóstico do LES precisa seguir critérios, tais como os propostos pela *American College of Rheumatology* (ACR), de 1982, que sugere que o diagnóstico pode ser confirmado a partir da comprovação da existência de 4 dos 11 critérios classificatórios para a doença. Em 2012, um novo sistema de critérios foi validado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) (MACEDO, 2020; TASSINARI; PEGORARO; NETO, 2023).

Os últimos critérios conhecidos que foram estabelecidos para classificação do diagnóstico de LES são aqueles apresentados em 2019 pela *European League Against Rheumatism* (EULAR), que exige como critério inicial para aplicação da classificação a presença de ANA (Anticorpo Antinuclear) em um título maior ou igual a 1:80 pelo menos uma vez, medido por imunofluorescência indireta (IFI). Para o diagnóstico, devem ser somados 10 ou mais pontos dos 17 possíveis, com a consideração de que deve se cumprir pelo menos um critério clínico. Caso seja atendido mais de um critério clínico ou imunológico, será adicionado apenas aquele de maior valor (GARCÉS *et al.*, 2023).

Estudos de validação mostram que a sensibilidade dos critérios de classificação do LES de 2019 EULAR/ACR, 2012 SLICC e 1997 ACR foram de 96%, 97% e 83%, respectivamente, e a especificidade foi de 93%, 84% e 93%, respectivamente (LI *et al.*, 2020). Para proporcionar uma visão clara desses critérios, o quadro a seguir demonstra os principais critérios utilizados para a confirmação do diagnóstico de LES:

Quadro 2: Critérios para confirmação do diagnóstico de LES.

ACR 1997	SLICC 2012	EULAR/ACR 2019
Critério de entrada: ausente	Critério de entrada: ausente	Critério de entrada: FAN \geq 1:80
Critérios clínicos (= 9)	Critérios clínicos (= 11)	Critérios clínicos (somar pontos)
Artrite não erosiva (\geq 2 articulações)	LEC crônico (incluindo LEC túmido)	Constitucional
Lesão discoide	LEC agudo, subagudo ou LE bolhoso	Febre (2)
Lesão malar	Úlceras orais ou nasais	Alterações hematológicas
Fotosensibilidade	Alopecia do tipo não cicatricial	• Leucopenia (3)
Úlceras orais	Sinovite (\geq 2 articulações)	• Trombocitopenia (4)
Serosite	Pericardite	• Hemólise autoimune (4)
Derrame pleural ou pericárdico	Serosites	Alterações neuropsiquiátricos
Pleurite	Pleurite	• Delírios (2)
Pericardite	Derrame pleural/pericárdico	• Psicose (3)
Alterações renais	Doença renal	• Convulsão (5)
• Proteinúria > 0,5 g/24 horas	Cilindros hemáticos	Alterações mucocutâneas
• Cilindros celulares	Proteinúria > 0,5 g/24 horas	• Alopecia não cicatricial (2)
Alterações neurológicas	Distúrbio neurológico	• Úlceras orais (2)
• Convulsões	Psicose	• LEC subagudo (4)
• Psicose	Convulsões	• LEC agudo (6)
Alterações hematológicas	Mononeurites múltiplas	Serosite
• Anemia hemolítica	Mielites	Derrame pleural/pericárdico (5)
• Leucopenia (< 4.000 mm ³)	Neuropatia craniana/periférica	Pericardite aguda (6)
• Linfopenia (< 1.500 mm ³)	Estado confusional agudo	Musculoesquelético
• Trombocitopenia (< 100.000/mm ³)	Alterações hematológicas	Acometimento articular (6)
	• Anemia hemolítica	Alterações renais
	• Leucopenia (< 4.000 mm ³)	• Proteinúria > 0,5 g/24 horas (4)
	• Leucopenia (< 4.000 mm ³)	• Biópsia renal com NL
	• Linfopenia (< 1.000 mm ³)	• Classe II/V (8)
	• Trombocitopenia (< 100.000/mm ³)	• Classe III/IV (10)
Critérios imunológicos (= 2)	Critérios imunológicos (= 6)	Critérios imunológicos (pontos)
FAN	FAN	Anticorpos antifosfolípides
Autoanticorpos	Anti-DNAn	Anticardiolipina (2)
Anti-DNAn	Anti-Sm	Anti- β 2-glicoproteína 1 (2)
Anti-Sm	Anticorpo antifosfolípides	Anticoagulante lúpico (2)
Anticorpo antifosfolípides	Anticoagulante lúpico	Complemento
	Teste não treponêmico falso-positivo	Depleção de C3 ou C4 (3)
	Anticardiolipina	Depleção de C3 e C4 (4)
	Anti- β 2-glicoproteína 1	Anticorpos LES-específicos
	Complemento \downarrow (C3, C4 ou CH50)	Anti-DNAn (6)
	Coombs direto (anemia hemolítica ausente)	Anti-Sm (6)

Fonte: Adaptado de VALE; GARCIA (2023).

Os critérios para diagnóstico do LES são variados: A ACR (1997) preconiza que para diagnóstico da doença deva existir ≥ 4 critérios, enquanto a SLICC (2012) determina que devam existir mais que 4 critérios confirmados e ao menos um critério clínico e um imunológico, além de quadro de nefrite lúpica comprovado através da biópsia com FAN ou anti-DNA positivos, classificando, assim, o diagnóstico de LES. O conjunto de EULAR/ACR (2019) determina que para a confirmação do diagnóstico deva existir um escore maior que 10 pontos, além de ao menos um critério clínico (considerando-se somente o critério que obtenha a maior pontuação em cada domínio avaliado) (VALE; GARCIA, 2023).

Para a detecção do LES são empregados testes com ANA e FAN (Fator Antinuclear), que são realizados com o uso de imunofluorescência indireta ou por teste de triagem como o ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Cerca de 95% dos pacientes que possuem LES testam positivo no teste de ANA em células HEp2, o que significa um resultado positivo para o diagnóstico da doença. Entretanto, o teste é pouco útil para o acompanhamento da doença, devido a sua baixa especificidade (NAZARÉ *et al.*, 2021).

Para padronizar o substrato para ANA em testes de IFI, a maioria dos laboratórios utiliza HEp-2, que é superior a outros substratos, sendo ainda considerado como o teste padrão ouro para ANA (CHOI *et al.*, 2020). Os substratos geralmente são obtidos de uma linhagem de carcinoma de laringe humano ou de substratos de fígado ou rim. Se houver presença de ANA, forma-se um complexo denominado antígeno-anticorpo. Este complexo pode ser visualizado através de um microscópio de fluorescência, onde em amostras positivas o núcleo será observado com fluorescência verde e por este motivo deverá ser realizado outro exame complementar como o anti-DNA (SANCHO; SÁNCHEZ, 2023).

O ensaio de IFI em células HEp-2 é amplamente utilizado para detectar o ANA, entretanto, ELISA também tem sido utilizado. Os antígenos empregados nos ensaios ELISA são de variadas fontes e composições, podendo ser uma mistura de proteínas, DNA e também extratos celulares. Ambos os testes possuem sensibilidades e especificidades diferentes. A IFI para ANA possui alta sensibilidade visto que vários anticorpos são detectados de forma simultânea. Entretanto, este método pode apresentar alguns defeitos, como ser demorado, além de apresentar uma taxa mais elevada de falsos positivos e a dificuldade de categorizar o tipo específico de anticorpo. Já o ELISA possui uma alta sensibilidade, uma vez que utiliza antígenos purificados (YU; NAGAFUCHI; FUJIO, 2021).

O ANA é um dos principais marcadores de LES, mostrando alta sensibilidade para a doença (> 98%), entretanto, possui uma especificidade diminuída. Entre 20 e 23% de indivíduos

saudáveis testam positivo para o anticorpo, principalmente os mais velhos. Além disso, outras doenças crônicas que são autoimunes e também as que não são geram uma positividade, o que leva o ANA a não ser utilizado como único teste diagnóstico. Entretanto, é considerado um ótimo teste de rastreio para a doença, sendo que um resultado negativo por ensaio de imunofluorescência indireta pode ser capaz de excluir o diagnóstico (MOK, 2018).

Para a fisiopatologia do LES, FAN, também denominado fator antinuclear, é um autoanticorpo imprescindível visto a sensibilidade de 97,8%. Os fatores antinucleares definem-se como imunocomplexos com funções de apontar, ligar e também destruir estruturas do núcleo, possuindo alta sensibilidade, permitindo que o LES seja identificado de forma precoce, até mesmo antes do início clínico da doença, também sendo utilizado para averiguar sua progressão. O método padrão ouro para identificação é a IFI, com utilização de tecido de roedores, bem como HEp-2 (PACHECO *et al.*, 2023).

Além disso, um dos exames imunológicos mais utilizados são anticorpos anti-DNA, que estão presentes como um dos critérios para diagnóstico. É tido como o principal marcador, sendo detectado em aproximadamente 40% dos indivíduos que ainda não foram tratados. Os anticorpos antinucleossomo (ANuA) que aparecem de forma precoce durante o curso da enfermidade também são considerados, principalmente quando há nefrite. A sensibilidade apresentada na pesquisa pelo anticorpo é de 60 a 70% e a especificidade gira em torno de 95% a 100% para a doença. Por fim, os anticorpos anti-Sm são marcadores altamente específicos para o diagnóstico de LES, pois apresentam-se em 15% a 30% dos pacientes acometidos, sendo específico para auxiliar o diagnóstico (RODRIGUES *et al.*, 2017).

O anti-dsDNA constitui um parâmetro eficaz para o diagnóstico e classificação da doença. Além disso, os seus títulos oscilantes durante a evolução da doença refletem a sua atividade em muitos pacientes, e mesmo um aumento do título pode prever uma recaída da doença. Ademais, o envolvimento de anticorpos anti-dsDNA na lesão renal, cutânea e cere ³⁴ no LES também é observado (PATIÑO-TRIVES *et al.*, 2021).

É relevante salientar a presença de anticorpos anti-Sm no diagnóstico da doença, com especificidade de 99%. Os anticorpos anti-Sm correlacionam-se com a atividade da doença LES e apresentam uma expressão relativamente estática no sangue periférico, ao contrário dos anticorpos anti-dsDNA, que apresentam flutuações na atividade da doença. Os anticorpos anti-Sm respondem mais lentamente às alterações na atividade da doença no LES, implicando a sua utilização como biomarcador para avaliar a atividade da doença no LES de início recente. Além disso, os anticorpos anti-Sm estão associados à nefrite lúpica e foram identificados como

preditores de NL silenciosa e alta atividade da doença, representada por linfopenia e hipocomplementemia (MOHAMED *et al.*, 2024).

Outrossim, os anticorpos anti-Ro são observados em até 50% dos casos de LES e anticorpos anti-La em até 20%. Estes anticorpos estão altamente associados à síndrome de Sjögren com especificidade de 90% e podem ser usados para avaliar Síndrome de Sjögren secundária em pacientes com LES. Entretanto, também estão associados a doenças subagudas lúpus cutâneo, fotossensibilidade e lúpus neonatal (AMEER *et al.*, 2022).

Acrescentando a isso, cabe ressaltar a atividade biomarcadora dos anticorpos antifosfolípides (aPL), um grupo de anticorpos heterogêneos direcionados contra diversas proteínas que estão localizadas na membrana das células endoteliais e nas células que participam da cascata de coagulação, especificamente nas plaquetas. Além disso, os principais aPLs reconhecidos no LES são a anticardiolipina (aCL), a anti-beta-2 glicoproteína I (anti-2GPI) e o anticoagulante lúpico (LA). Os aPL foram descritos pela primeira vez em pacientes com LES. Eles estão presentes em 11–40% dos pacientes com LES. Em estudo prospectivo de 10 anos, a trombose foi encontrada como causa em 26,7% dos pacientes com LES que faleceram, e esteve sempre associada à presença de aPL (FARINA *et al.*, 2023).

A fim de avaliar a atividade da doença, as provas sorológicas mais importantes utilizadas são a dosagem de anticorpos anti-dsDNA, níveis séricos de interleucinas, principalmente as interleucinas IL-6, IL-10 e IL-16, bem como dosagem dos níveis de complemento e dos seus produtos. Cabe citar que não há um único marcador que seja capaz de correlacionar a atividade da doença em todos os indivíduos por ela acometidos (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Também utilizado para diagnóstico do LES, diversos estudos demonstraram que o TNF α (Fator de necrose tumoral alfa) está presente no sangue periférico de pacientes com LES e que os níveis circulantes se correlacionam com a atividade da doença. Além disso, há o fator estimulante de linfócitos de células B (BLyS), também denominado como fator de ativação de células B. Os níveis circulantes de BLyS estão elevados em 30% dos pacientes com LES e correlacionam-se com os níveis de anti-dsDNA e a atividade da doença em estudos. Cabe ressaltar que o belimumab, anticorpo monoclonal anti-BLyS, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos para o tratamento do LES (TSOKOS, 2020).

Outros biomarcadores são os complexos imunológicos, que são capazes de ativar complementos. Os soros C3 e C4 são amplamente utilizados para avaliar a presença de complexos imunes biologicamente ativos e monitorar a atividade da doença. Níveis séricos

baixos de C3 ou C4 são considerados biomarcadores imunológicos nos critérios de classificação do LES. Além disso, níveis diminuídos de C3 e C4 podem preceder um surto clinicamente evidente e correlacionar-se positivamente com a atividade da doença do LES, especialmente no LES complicado com crises renais ou hematológicas. Entretanto, devido à baixa especificidade de C3 e C4 no diagnóstico de LES, a confiabilidade dos níveis de C3 e C4 como biomarcadores pode ser limitada no diagnóstico de LES e na avaliação da atividade da doença em alguns pacientes, especialmente se usados isoladamente (TROUW; PICKERING; BLOM, 2017).

Além do que foi mencionado, também desempenham um papel na atividade da doença os MicroRNAs (miRNAs), sequências curtas de RNA não codificadas que regulam a expressão gênica e induzem a degradação do mRNA ou bloqueando a tradução de proteínas e podem ser medidas em células, tecidos e fluidos corporais. Paralelamente a isso, há um entusiasmo pelo interferon- α (IFN- α) como biomarcador decorrente de estudos que identificam uma assinatura de IFN- α nas células o sangue periférico de indivíduos portadores de LES. Verifica-se o IFN- α como marcador da atividade da doença e menos como marcador de diagnóstico (TSOKOS, 2020). Outros marcadores são identificados, tais como: Galectina-9 sérica, miRNAs exossômicos e RNAs não codificantes, sendo necessários mais estudos para confirmar seu valor no diagnóstico de LES (WEI, *et al.*, 2022).

É amplamente reconhecido que os marcadores potenciais são diversos, como certas proteínas séricas, citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e fragmentos do complemento, além de mediadores. As citocinas como: IL-6, IL-8, IL-10, IL-12/23p40, IL-13, IL-17A, IFN α , IFN β , G-CSF, pentraxin ou fator de desenvolvimento de hepatócitos (HGF), além da proteína 61 rica em cisteína (Cyr61), quando comparadas com controles normais estão elevadas no LES. Além disso, cita-se outros marcadores como AXL, ferritina e TNFR2, que elevam-se significativamente quando há lúpus nefrítico ativo, quando em comparação com indivíduos com lúpus inativo. Na NL, existem os marcadores clássicos, como a Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL). Detectada na urina e no soro, discrimina pacientes com e sem nefrite, com sensibilidade de 98% e especificidade de 100% (FILÁRTIGA, 2022).

O padrão ouro para diagnóstico, classificação e prevenção da nefrite lúpica é a biópsia renal. Entretanto, não é amplamente utilizado por ter certas desvantagens, como ser um procedimento intrinsecamente invasivo, além do risco de sangramento e a possibilidade de erro de amostragem. Ademais, pode ocorrer um risco de classificação incorreta de 10% a 20% ao realizar uma biópsia renal percutânea com agulha fina devido à possibilidade de não ser capaz de penetrar na localização patológica da análise renal ou de erro patológico. Além disso,

biópsias seriadas não podem ser realizadas devido à natureza invasiva e às possíveis complicações associadas ao procedimento. Por estas razões, a biópsia renal de rotina tem sido considerada controversa e tem sido levantada a questão de saber se é absolutamente necessária para diagnosticar NL (YU; NAGAFUCHI; FUJIO, 2021).

Aliado a isso, há diversas citocinas urinárias que possuem um papel confirmado na avaliação da nefrite do LES incluindo BAFF, APRIL, assim como o fraco indutor de apoptose semelhante ao fator de necrose tumoral (TWEAK). A quimiocina CXCL10 apresenta-se em níveis aumentados nos soros do LES e nos tecidos que são afetados, onde desempenha um papel no recrutamento de células T, células NK, células de memória CXCR3+, e também células plasmáticas para locais inflamatórios. Dentre as quimiocinas reguladas por IFN, a que possui uma forte associação com a atividade da doença e também uma melhor capacidade preditiva para as crises é a CXCL10 (CAPECCHI *et al.*, 2020).

Em relação a outros biomarcadores, a PCR é o marcador padrão de inflamação, mas em pacientes com LES, é mais um marcador de infecções graves. É, portanto, interessante analisar com algum detalhe o papel da PCR no LES. A PCR é diretamente impulsionada pela IL-6, e os níveis de IL-6 estão aumentados no LES ativo. Na realidade, a PCR muitas vezes não é totalmente normal no LES ativo. Níveis mais elevados de PCR são encontrados em pacientes com serosite ativa, artrite ou miosite (ARINGER, 2020).

Por fim, o LESNP (Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico), é uma das complicações mais graves associadas ao lúpus, afetando tanto o sistema nervoso central quanto o periférico. As manifestações do LESNP estão associadas a vários graus de morbidade que diferem em apresentação e gravidade entre os pacientes. Os autoanticorpos do tipo antigliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (GAPDH) estão significativamente elevados em pacientes com LES, sendo considerados biomarcadores (TAN *et al.*, 2022).

2.9 Tratamento

As estratégias padrão para tratamento do LES envolvem o uso de glicocorticoides. Além disso, a hidroxicloroquina é também utilizada no tratamento, sendo capaz de induzir a redução do risco de exacerbação da doença, a deterioração da função renal, a incidência de eventos tromboembólicos, o risco de infecção e até mortalidade. A hidroxicloroquina é recomendada para todos os casos de LES, de acordo com os achados observacionais citados (HOSOKAWA; OIWA, 2020).

O tratamento tem como objetivo que o paciente sobreviva a longo prazo, além de prevenir danos aos órgãos e melhorar a qualidade de vida. Além disso, o objetivo da terapia também engloba a remissão da doença, ou pelo menos, que haja baixa atividade e prevenção de crises. Os pacientes tratados com hidroxicloroquina recebem uma dose não superior a 5mg/kg. Para o tratamento de manutenção crônica, os glicocorticoides devem ser minimizados para menos 7,5 mg/dia (equivalente à prednisona) e, se possível, retirados posteriormente. Para descontinuação dos glicocorticoides, são utilizados agentes imunomoduladores (metotrexato, azatioprina, micofenolato), que aceleram de maneira gradual esse processo. Quando a doença está persistentemente ativa ou em exacerbação, utiliza-se belimumabe, enquanto rituximabe ou ciclofosfamida podem ser aplicados a pacientes refratários (FANOURIKIS *et al.*, 2021).

Os imunossupressores utilizados em especial para manifestações mais graves de LES (nefrite ou encefalite). O metotrexato tem como mecanismo de ação a inibição da síntese de DNA e RNA, utilizado em manifestações articulares mais intensas e que são refratárias, podendo também ser uma alternativa para tratamento das lesões cutâneas do LES. É comumente associado aos ATMs e corticosteróides, em dose de 7,5 a 15,0 mg por semana. Já a ciclofosfamida é empregada para manifestações de alta gravidade, como na vasculite do sistema nervosa, hemorragia alveolar e nefrite, sendo associada a dose imunossupressora de corticosteroides, ambos fármacos na forma de pulsoterapia. A ciclofosfamida é o fármaco de escolha na farmacoterapia de nefrite proliferativa. Possui alto custo e um uso limitado devido ao risco aumentado de infecções oportunistas (DE CAMPOS; SILVA; ERRANTE, 2017).

Devido ao fato dos pacientes acometidos por LES serem mais propensos a infecções em comparação a população geral (relacionado ao desbalanço imunológico e tratamento com imunossupressores), a imunização passiva é deverás recomendada. Para isso, as vacinas são sugeridas antes mesmo do início da terapia com os imunossupressores. Dentre as mais indicadas, estão as vacinas contra influenza, tétano, hepatite A e B, HPV quadrivalente, COVID-19, pneumocócica-10 e meningocócica. Cabe salientar que as vacinas com vírus atenuados não são indicadas. No que tange a terapia não farmacológica, os pacientes devem utilizar proteção solar, adequar a dieta e evitar o consumo de sódio (visto o maior risco de pressão arterial sistêmica), além da atividade física regular (TASSINARI; PEGORARO; NETO, 2023).

As imunoglobulinas intravenosas (IVIGs), que são purificadas do plasma de doadores humanos saudáveis, são uma das opções terapêuticas válidas para pacientes com LES que possuem infecções concomitantes, para aqueles que são refratários às terapias convencionais

ou que apresentam contraindicações. Em certos casos, como nos que envolvem o acometimento neurológico e hematológico, as IVIGs podem ser empregadas como uma terapia de primeira linha. É utilizada desde a década de 1980, porém, ainda se considera experimental. Entretanto, estudos observacionais apontam que há uma melhora significativa nos escores de atividade da doença e nos níveis de complemento quando administrada a terapia de IVIG (BASTA *et al.*, 2020).

Outras ações não farmacológicas incluem cessação do tabagismo, diminuir a exposição ao sol, além de evitar uso de drogas, dietas com restrição de colesterol e lipídios, dado que os pacientes com LES possuem maior chance de obter uma dislipidemia. Essas ações mostram que há melhora da fadiga, dor crônica e depressão dos pacientes com LES. Além disso, acupuntura e psicoterapia são indicadas (SALES *et al.*, 2023). Cabe citar que a abordagem no tratamento de LES também inclui a participação de uma equipe multidisciplinar coordenada, como médicos reumatologistas, dermatologistas, nefrologistas, além de uma gama de outros profissionais da saúde que são essenciais para uma avaliação completa das manifestações clínicas heterogêneas do distúrbio e tratamento, o que melhora o gerenciamento global dos pacientes acometidos (SEGATO *et al.*, 2023).

Ao tratar uma doença que afeta o sistema imunológico, uma dieta equilibrada contribui para o fortalecimento imunológico. Além disso, a perda ou ganho de peso em excesso quando aliado as comorbidades aumenta os sintomas do LES. Dessa forma, a restrição calórica na dieta dos indivíduos com a doença melhora de forma geral os sintomas. As fibras alimentares devem ser ingeridas de forma adequada, uma vez que auxiliam no controle de glicemia e lipídeos pós-prandiais. Isso promove uma baixa densidade energética e a melhora na obstipação intestinal e saciedade. A dieta adequada tem como objetivo a redução de doenças cardiovasculares, melhora imunológica e redução dos fatores inflamatórios presentes na doença. Além disso, os pacientes acabam beneficiando-se da manutenção do peso corporal e controle de calorias, evitando também a resistência à insulina, gerando uma maior qualidade de vida (CARNEIRO *et al.*, 2023).

O tratamento do LES também deve ser aliado aos aspectos emocionais do paciente, com um acompanhamento psicológico, uma vez que o LES causa um impacto emocional muitas vezes associados a sentimentos como medo, tristeza, preocupação, sofrimento, choro. Considera-se que os fatores psicológicos e estados emocionais do paciente podem desempenhar um papel significativo no curso clínico da doença, sendo agravantes no quadro clínico (DA COSTA; COIMBRA, 2014). Reconhece-se que esse tipo de doença crônica apresenta uma

dimensão psicossomática prevalente, dessa forma, considera-se imprescindível considerar o sofrimento psicossocial e o estresse no seu desencadeamento, na evolução, agravamento e possível controle (SANDRI *et al.*, 2019).

2.10 Fatores de risco

O LES tem uma etiologia complexa e envolve múltiplos fatores, tais como os fatores genéticos, hormonais (influência do estrogênio) e ambientais. Os fatores ambientais envolvem a exposição aos raios ultravioleta, que levam à apoptose dos queratinócitos presentes na pele, o que desencadeia uma resposta imunológica. O tabagismo, medicamentos (lúpus fármaco induzido) e as infecções (especialmente por agentes virais) também são considerados fatores ambientais (SCHAKER *et al.*, 2023).

2.10.1 Consumo de álcool e cigarro

A respeito do uso de álcool e o LES, não existem associações claras em relação ao consumo da droga e do desenvolvimento da doença, visto que o hábito de fumar e a ingestão de álcool na maioria das vezes estão associados, o que pode interferir na interpretação. Entretanto, o consumo excessivo de álcool mostrou-se estar ligado a maiores chances para a ocorrência de LES (MAK; TAY, 2014).

No que tange o tabagismo, esse é um dos fatores que atuam no dano cumulativo do lúpus. O tabaco se associa a uma diminuição da atuação de antimaláricos, utilizados na prevenção da atividade da doença, além de afetar a atuação do belimumabe (anti-Blyss), que é responsável pelo bloqueio do crescimento dos linfócitos B. O tabagismo também é responsável pela desregulação do sistema imune específico e do processo inflamatório, capaz de acentuar o estresse oxidativo alterando as funções de células como Th17 e Th22, o que culmina no aumento dos títulos de anti-dsDNA. Ademais, o tabaco atua sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, causando danos, como no aparecimento de diversas neoplasias, acidentes cerebrovasculares e ataques cardíacos, dentre outros (PUFF; HIOKI; SKARE, 2022).

A inalação de substâncias consideradas tóxicas como alcatrão, nicotina, monóxido de carbono, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e radicais livres leva a um estresse oxidativo, que por conseguinte causa a desmetilação do DNA e um aumento da expressão de genes inflamatórios, o que leva eventualmente a manifestações que se assemelham ao lúpus. O

tabagismo e a hipóxia são capazes de elevar o estresse oxidativo, que possui efeitos multifatoriais na indução da autoimunidade, como a produção de células T autorreativas e autoanticorpos, inibição da atividade Treg e expressão aumentada de mediadores pró-inflamatórios (AKHIL, 2023).

2.10.2 Sílica

O desenvolvimento de LES também está ligado a exposição a agentes químicos. A incidência de LES após exposição à sílica foi relatada em áreas urbanas e rurais, os silicatos como o amianto estão diretamente associados à produção de anticorpos antinucleares e proteinúria, aliado a um risco elevado para desenvolvimento de doenças autoimunes (AKHIL, 2023). O risco de LES é aumentado após exposição à sílica, principalmente em pacientes com silicose. Essa influência patológica se dá pelo desequilíbrio das células de defesa, que também se associa aos fatores genéticos, em que o mecanismo que agrava a resposta inflamatória acaba por causar ou acelerar o desenvolvimento da doença, o que culmina na perda de tolerância imunológica ou no início de autoimunidade a longo prazo (MOROTTI *et al.*, 2021).

Uma maior inalação do pó de sílica é capaz de comprometer a funcionalidade do pulmão e os demais órgãos por meio de uma inflamação crônica. Isso se evidencia pelo fato de que os grupos ocupacionais que têm as maiores taxas de exposição a sílica também apresentam um aumento nas taxas de doenças autoimunes quando comparados com as taxas que são esperadas na população geral (HOY; CHAMBERS, 2020).

2.10.3 Raios Ultravioleta (UV)

Há uma relação indubitável entre a irradiação ultravioleta (UVR) e as manifestações clínicas do lúpus no que tange as populações adulta e pediátrica. Está estabelecido que a UVR exacerba o problema já existente, porém, não está claro se o UVR é capaz de induzir o desenvolvimento da desordem (AHLUWALIA; MARSCH, 2019). O paciente com lúpus eritematoso possui uma pele que é suscetível à apoptose, a causa é considerada multifatorial. Há uma superexpressão crônica de interferons que leva a uma ruptura de barreira, infiltração de células inflamatórias, produção de citocinas e liberação de autoantígenos e produção de autoanticorpos que resultam em lesões cutâneas (HILE; KAHLENBERG, 2021).

A exposição à radiação ultravioleta está entre os fatores ambientais propostos e estudados em associação com o LES. Embora se saiba que a exposição à radiação UV pode exacerbar o lúpus pré-existente, ainda não está claro se a exposição aos UV é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de LES. Estudos experimentais mostram um papel imunomodulador significativo da radiação UV, mas faltam dados epidemiológicos sólidos sobre o seu papel no desencadeamento do aparecimento do LES. Mais investigações são necessárias para avaliar o papel da radiação UV em relação ao desenvolvimento do LES incidente, mas são difíceis de projetar devido às dificuldades na avaliação precisa da exposição, à natureza heterogênea do LES e ao desafio de avaliar a fotossensibilidade, uma característica do LES, o que muitas vezes precede seu diagnóstico (BARBHAIVA; COSTENBADER, 2014).

A radiação ultravioleta induz a alteração de forma e de funcionamento de queratinócitos, o que leva a uma produção direta de substâncias pró-inflamatórias, como as citocinas (TNF α , IFN α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6) e à apoptose das células. Com isso, as células imunológicas são recrutadas e desencadeiam a ativação do sistema imunológico. Essa ativação tem como resultado a inflamação na pele e um aumento da produção de substâncias que são reconhecidas como alvo, o que inclui a proteína Ro/SS-A, que é induzida pelo interferon. Tal aumento acaba estimulando a resposta do sistema imunológico adaptativo, incluindo células como linfócitos T citotóxicos e as células plasmáticas. O interferon elevado mantém a produção de citocinas e quimiocinas, estas produzem anticorpos que se acumulam na camada que separa a epiderme da derme, causando dano (GONÇALVES *et al.*, 2024).

A exposição UVB é capaz de induzir espécies reativas de oxigênio e regular positivamente a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo: IFN- α , IL-1, IL-6 e TNF- α . Os IFNs envolvem-se no desenvolvimento de inflamações na pele induzidas por UVB. O UVB regula também de forma positiva as moléculas de adesão intracelular (ICAM-1 e LAF1), assim como aumenta a secreção de IL-8 e dos ligantes de quimiocina (CCL5, CCL20 e CCL22), estes que recrutam células de defesa para áreas de inflamação. Ademais, o UVB é capaz de levar à uma depuração prejudicada de células apoptóticas (AMEER *et al.*, 2022).

2.10.4 Fármacos

Há cerca de 118 fármacos que podem ser associados ao lúpus, principalmente procainamida e hidrazina. Além disso, a associação entre inibidores do fator de necrose tumoral

(TNF) (in-fliximabe, adalimumabe e etanercepte) e o desenvolvimento de lúpus é imputado à produção de anticorpos anti-DNA (DE ABREU, 2022).

Alguns medicamentos que são utilizados para tratar para tratar outras condições podem ter a capacidade de desencadear os sintomas de lúpus, tais como: D-penicilamina, clorpromazina, certos anticonvulsivantes, betabloqueadores, minociclina. Esse processo é denominado ‘lúpus induzido’ e pode desaparecer quando a terapêutica é interrompida (DE PAULA VENZO; NAVARROS, 2022). Ademais, cabe citar outros medicamentos que podem ser responsáveis pela indução da doença, como os anticonvulsivantes, metildopa, beta bloqueadores, tiazidas, penicilinas, sulfonamidas, tetraciclinas, contraceptivos orais, estatinas e terbinafina (PEZZOLE; OSELAME, 2014).

2.10.5 Vitamina D

Grande parte de vitamina D feita pelo organismo humano vem da absorção direta da luz solar, enquanto as fontes alimentares também ajudam, porém em menor quantidade sob a forma de ergocalciferol (D2) e colecalciferol (D3). A vitamina D2 é encontrada em plantas ou produtos vegetais, ao passo que a vitamina D3 é adquirida por meio de alimentos de origem animal. Devido à fotossensibilidade no LES, resulta-se no uso de protetor solar e na falta de exposição ao sol, reduzindo a produção de vitamina D. Algumas complicações do LES, assim, podem ser consequência desta falta devido ao desequilíbrio na liberação de citocinas, o que pode explicar sua ligação com a atividade da doença. Entretanto, para os que ainda não têm a doença, há indícios de que esta carência aumenta o risco de desenvolvê-la e piorar sintomas (DA SILVA LIMA *et al.*, 2023).

Os linfócitos Th17 que secretam citocinas IL-17 (participantes da fisiopatogenia de doenças imunes) também são afetados pela vitamina D. Os efeitos causados pela vitamina D no que tange o LES são alvo de muitos estudos. Os indícios mostram que é mais prevalente a deficiência de vitamina D em pacientes com LES quando comparado a pacientes saudáveis. As alterações imunológicas que a vitamina D causa leva a uma depleção da tolerância imunológica, o que permite que doenças autoimunes se desenvolvam em pessoas que já possuem uma predisposição genética (PEZZOLE; OSELAME, 2014).

2.10.6 Fatores hormonais e genéticos

Sabe-se que os hormônios sexuais, nomeadamente estrogênio e testosterona, afetam as respostas imunológicas e a autoimunidade. Enquanto o estrogênio e a progesterona promovem a resposta imune tipo I, a testosterona aumenta a resposta do T-helper 1. Os hormônios sexuais também influenciam as vias dos receptores Toll-like, e a sinalização dos receptores de estrogênio está envolvida na ativação e tolerância das células imunológicas. Além disso, as características clínicas do LES variam de acordo com as alterações hormonais em pacientes do sexo feminino. Alterações nos hormônios sexuais durante a gravidez podem alterar a atividade da doença do LES, que está associada aos resultados da gravidez. Além disso, a terapia de reposição hormonal também pode modificar o estado do LES (KIM *et al.*, 2022).

O lúpus, assim como grande parte das doenças autoimunes, afeta frequentemente mais mulheres do que homens (9 mulheres para cada homem). Esse fator predominante não está bem claro e é considerado multifatorial, por mais que fatores hormonais e genéticos possam ser a explicação. A exemplo de fator genético, o cromossomo X, cuja células femininas apresentam duas cópias (XX), e as masculinas somente uma (XY), apresenta genes importantes relacionados ao sistema imunológico. Evidências apontam que mulheres com lúpus expressam os genes de imunidade transportados pelo cromossomo X de maneira distinta, o que pode culminar na promoção da hiperatividade do sistema imunológico (DE PAULA VENZO; NAVARROS, 2022).

Quanto aos genes que contribuem para a suscetibilidade ao Lúpus Eritematoso Sistêmico, não se considera um único responsável pelo desenvolvimento da doença, mas sim um gama de genes, tais como da classe II de Histocompatibilidade (HLA, DR2 e DR3), além dos autoanticorpos como anti-Sm, anti-DNA, anti-Ro e anti-La. Acredita-se que deficiências hereditárias que acontecem em constituintes do complemento C1q, C2 ou C4 possam uma influência na doença. Os filhos de pacientes com lúpus estão por volta de 15 a 25 vezes com mais chances de desenvolver a doença. Estimativas sugerem que 10% destes pacientes possuem parentes de primeiro, segundo e terceiro graus afetados pela desordem, sendo que as mutações encontradas estão alojadas no braço curto do cromossomo (PEZZOLE; OSELAME, 2014).

Além da superestimulação do sistema imunológico em direção aos autoantígenos por meio de redes imunes inatas e adaptativas, vários outros fatores suscetíveis, como a genética, também podem regular a imunobiologia e a etiologia do lúpus. Uma forte agregação familiar tem sido observada no LES, juntamente com maior frequência do desenvolvimento entre

parentes de primeiro grau, demonstrando a herança poligênica da doença. O padrão de herança poligênica mostra a complexidade e a heterogeneidade da doença, o que exigirá um método de análise avançado para elucidar os mecanismos por trás da etiologia da doença (AKHIL, 2023)

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O LES é uma doença de ordem autoimune, considerada crônica e inflamatória caracterizada pela perda de tolerância imunológica a autoantígenos, produção de autoanticorpos e deposição de complexos imunes, que causam inflamação tecidual e danos a diversos órgãos. O LES apresenta manifestações clínicas heterogêneas que dificultam o diagnóstico e início do tratamento, dentre elas: manifestações cutâneas, no sistema nervoso central, hematológico, renal, cardiopulmonar e gastrointestinal. Os sintomas da doença variam de acordo com a parte afetada, podendo incluir: fadiga, febre, rigidez muscular, inchaços, dor nas articulações, *rash* cutâneo, dores de cabeça, sensibilidade à luz solar, confusão mental, perda de memória, queda de cabelo, ansiedade, mal-estar, assim como um desconforto geral.

O diagnóstico da doença se baseia em critérios clínicos e exames laboratoriais estabelecidos por organizações como ACR, EULAR e SLICC. Os critérios definidos são a presença de *rash* malar, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, serosite, distúrbios renais, distúrbios neurológicos, distúrbios hematológicos, distúrbios imunológicos com presença de marcadores de autoimunidade como anti-dsDNA, anti-Sm, antifosfolípídes, anti-Ro, além de ANA e FAN positivos. O tratamento do LES inclui a utilização de agentes anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticoides, antimaláricos e imunomoduladores, além de ações não farmacológicas como a proteção solar, cessação do tabagismo e psicoterapia. O objetivo principal da terapêutica é alcançar a remissão da doença e/ou manter os níveis de inflamação em taxas aceitáveis, além do controle de crises.

Os fatores de risco para o desenvolvimento do LES são diversos, tais como os ambientais: exposição aos raios ultravioleta, tabagismo, alcoolismo, exposição a sílica, fármacos e deficiência de vitamina D. Além disso, há os fatores hormonais, sendo importante citar a elevação dos níveis de estrógeno durante a gravidez, o que justifica a incidência de LES

em gestantes. Ademais, os fatores genéticos estão presentes, principalmente os ligados ao cromossomo XX, o que leva a uma predominância maior em mulheres.

Este trabalho proporcionou uma abordagem abrangente a respeito do Lúpus Eritematoso Sistêmico. A partir das pesquisas executadas, foi evidenciado que o LES é um problema de saúde pública mundial que tem como principal causa fatores ambientais, genéticos e hormonais. Além disso, foi possível analisar as causas do diagnóstico e início de tratamento tardios, que se dão principalmente pela semelhança que o LES tem em comparação às variadas doenças de ordem autoimune, bem como as manifestações clínicas heterogêneas do distúrbio. Estes fatores acabam dificultando o diagnóstico correto pelos profissionais da saúde, e por conseguinte, o tratamento, levando a um acometimento mais grave da doença.

Conforme avaliado durante a pesquisa, ligado ao fato de não possuir cura, o LES exige um tratamento desafiador que acontece de forma contínua, representando um grande impacto para a qualidade de vida dos pacientes. Embora o tratamento e o prognóstico tenham evoluído com o tempo, reafirma-se a importância da realização de estudos contínuos visando proporcionar uma melhor qualidade de vida aos indivíduos afetados pelo LES. Também se faz necessário a formação de equipes multiprofissionais capacitadas para lidar com os sintomas físicos e psicológicos que impactam estes pacientes. Espera-se que as informações apresentadas nessa pesquisa sirvam como fonte de conhecimento para profissionais de saúde a respeito do LES, contribuindo para aprimorar a assistência aos pacientes afetados por esta complexa condição.

REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, Jusleen; MARSCH, Amanda. Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus. **Lupus**, v. 28, n. 6, p. 697-702, 2019.
- ARINGER, Martin. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. **Journal of autoimmunity**, v. 110, p. 102374, 2020.
- ARINGER, Martin; JOHNSON, Sindhu R. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. **Rheumatology**, v. 59, n. Supplement_5, p. v4-v11, 2020.
- AKHIL, Akhil *et al.* Systemic lupus erythematosus: Latest insight into etiopathogenesis. **Rheumatology International**, v. 43, n. 8, p. 1381-1393, 2023.
- AMBROGI, Isadora Schiavon *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico-uma revisão abrangente sobre as manifestações clínicas, diagnóstico, manejo terapêutico, complicações e prognóstico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 3414-3424, 2024.
- AMEER, Muhammad Atif *et al.* An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and management. **Cureus**, v. 14, n. 10, 2022.
- ARNAUD, Laurent; TEKTONIDOU, Maria G. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. **Rheumatology**, v. 59, n. Supplement_5, p. v29-v38, 2020.
- ARRUDA, Liziane Cristina Almeida *et al.* Fatores ambientais no desenvolvimento do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão narrativa. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, p. 117-123, 2023.
- BARBHAIYA, M.; COSTENBADER, K. H. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 23, n. 6, p. 588-595, 2014.
- BASTA, Fabio *et al.* Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: the old and the new. **Rheumatology and Therapy**, v. 7, n. 3, p. 433-446, 2020.
- BERTSIAS, George; CERVERA, Ricard; BOUMPAS, Dimitrios T. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. **EULAR textbook on rheumatic diseases**, v. 5, p. 476-505, 2012.
- CAPECCHI, Riccardo *et al.* New biomarkers in SLE: from bench to bedside. **Rheumatology**, v. 59, n. Supplement_5, p. v12-v18, 2020.
- CARNEIRO, Janaina Zemniczak *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: Um estudo de caso. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 1885-1894, 2023.
- CASSIONE, Emanuele Bozzalla *et al.* COVID-19 infection in a northern-Italian cohort of systemic lupus erythematosus assessed by telemedicine. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 79, n. 10, p. 1382-1383, 2020.

COOPER, Elizabeth E.; PISANO, Catherine E.; SHAPIRO, Samantha C. Cutaneous manifestations of “lupus”: systemic lupus erythematosus and beyond. **International Journal of Rheumatology**, v. 2021, p. 1-19, 2021.

COSTI, Luisa Ribeiro *et al.* Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database☆. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 574-582, 2017.

CHOI, May Y. *et al.* Different indirect immunofluorescence ANA substrate performance in a diagnostic setting of patients with SLE and related disorders: retrospective review and analysis. **Lupus Science & Medicine**, v. 7, n. 1, p. e000431, 2020.

DA COSTA, Luciana Meira; COIMBRA, Claudia Cristina Batista Evangelista. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Incidência e tratamento em mulheres. **Uningá Review**, v. 20, n. 1, 2014.

DA SILVA LIMA, Josânia *et al.* Status de vitamina D em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico: estudo observacional retrospectivo. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 7, p. e12930-e12930, 2023.

DE ABREU, Mirhelen Mendes. Lúpus Eritematoso Sistêmico: o que o clínico precisa saber. **Medicina, Ciência e Arte**, v. 1, n. 4, p. 13-30, 2022.

DE CAMPOS, Jenifer Mariano; SILVA, Thais Mancini; ERRANTE, Paolo Ruggero. Tratamento farmacológico no lúpus eritematoso sistêmico. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 14, n. 35, p. 85-97, 2017.

DE CASTRO, Bruno *et al.* Manifestações cutâneas no lúpus eritematoso: o que o clínico precisa saber. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 26, n. 2, p. 65-72, 2021.

DE MAGALHÃES, Heitor Augusto *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 24074-24084, 2021.

DE PAULA VENZO, Marjorie Rafaelly; NAVARROS, Najla Pinheiro. Fatores que predisõem a atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 2, p. e9690-e9690, 2022.

DE SOUSA LIMA, Matheus Eugenio *et al.* Prevalência do lúpus eritematoso cutâneo em centro dermatológico terciário do Brasil. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 22, n. 1, p. 36-39, 2020.

DI MATTEO, Andrea *et al.* Imaging of joint and soft tissue involvement in systemic lupus erythematosus. **Current rheumatology reports**, v. 23, p. 1-12, 2021.

DOS REIS, Júlia Vinhaes *et al.* Manifestações dermatológicas do lúpus eritematoso sistêmico e sua influência na qualidade de vida. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 3, p. e12095-e12095, 2023.

DOS SANTOS, Francisco Carlos Carneiro *et al.* Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: análise do perfil sociodemográfico. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e281111325968-e281111325968, 2022.

DOS SANTOS LIMA, Patrícia *et al.* O lúpus eritematoso sistêmico e seu processo de adoecimento: uma concepção feminina. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 18, p. e115-e115, 2019.

DURCAN, Laura; O'DWYER, Tom; PETRI, Michelle. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. **The Lancet**, v. 393, n. 10188, p. 2332-2343, 2019.

ELMGREN, Julia; NYBERG, Filippa. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 984229, 2023.

FANOURIKIS, Antonis *et al.* Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 80, n. 1, p. 14-25, 2021.

FAVA, Andrea; PETRI, Michelle. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. **Journal of autoimmunity**, v. 96, p. 1-13, 2019.

FARINA, Nicola *et al.* Antiphospholipid antibody positivity in early systemic lupus erythematosus is associated with subsequent vascular events. **Rheumatology**, v. 62, n. 6, p. 2252-2256, 2023.

FEITOSA, Mairla Bernardino *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: uma análise clínico-assistencial. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 34451-34463, 2020.

FILÁRTIGA, María Teresa Martínez de. Nuevos biomarcadores en el Lupus Eritematoso Sistêmico: su valor diagnóstico y pronóstico. **Revista Paraguaya de Reumatología**, v. 8, n. 1, p. 51-52, 2022.

FURLAN, Fernanda Luiza Schumacher *et al.* Qualidade de vida em tratamento de lúpus eritematoso sistêmico com antimaláricos. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 16, n. 1, p. 2-6, 2018.

GARCÉS, Juan Pablo Sánchez *et al.* Lupus Eritematoso Sistêmico: generalidades sobre su fisiopatología, clínica, abordaje diagnóstico y terapéutico. **Revista Paraguaya de Reumatología**, v. 9, n. 1, p. 25-32, 2023.

GOLDMAN, Nathaniel; HAN, Joseph; LACHANCE, Avery. Diagnosis and management of cutaneous manifestations of autoimmune connective tissue diseases. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 2285-2312, 2022.

GONÇALVES, Amanda Marçal *et al.* O acometimento cutâneo do Lúpus Eritematoso e as principais estratégias utilizadas para seu tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 640-650, 2024.

HILE, Grace A.; KAHLENBERG, J. Michelle. Immunopathogenesis of skin injury in systemic lupus erythematosus. **Current opinion in rheumatology**, v. 33, n. 2, p. 173-180, 2021.

HOSOKAWA, Yohei; OIWA, Hiroshi. Continuation rate, safety and efficacy of hydroxychloroquine treatment in a retrospective cohort of systemic lupus erythematosus in a Japanese Municipal Hospital. **Internal Medicine**, v. 59, n. 20, p. 2485-2490, 2020.

HOY, Ryan F.; CHAMBERS, Daniel C. Silica-related diseases in the modern world. **Allergy**, v. 75, n. 11, p. 2805-2817, 2020.

ILLESCAS-MONTES, Rebeca *et al.* Infectious processes and systemic lupus erythematosus. **Immunology**, v. 158, n. 3, p. 153-160, 2019.

JACOB, Fernanda Toledo; PEREIRA, Malu Godoy Torres Alves; KANDLER, Ingrid. Manifestações neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico pediátrico: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 3681-3696, 2024.

JIMÉNEZ, Daniela González; BONILLA, Susan Mejía; FALLAS, Marisol Cruz. Lupus eritematoso sistêmico: enfoque general de la enfermedad. **Revista Medica Sinergia**, v. 6, n. 01, p. 1-17, 2021.

JÚNIOR, Helder Castro Sampaio *et al.* Avaliação dos sintomas, complicações, tratamento e efeitos colaterais medicamentosos sobre a qualidade de vida de portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10303-10318, 2020.

KIM, Ji-Won *et al.* Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 906475, 2022.

KUHN, Annegret *et al.* The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 112, n. 25, p. 423, 2015.

LI, Mengtao *et al.* Diretrizes chinesas de 2020 para o diagnóstico e tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. **Pesquisa em Reumatologia e Imunologia**, v. 1, 2020.

LYTHGOE, H. *et al.* Classificação do lúpus eritematoso sistêmico em crianças e adultos. **Imunologia clínica**, v. 234, p. 108898, 2022.

MACEDO, Rafaela Melo *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: relação entre os diferentes tratamentos e evolução clínica. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 6, p. 573-580, 2020.

MAK, Anselm; TAY, Sen Hee. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 9, p. 16043-16056, 2014.

MOHAMED, Ezzat Moustafa *et al.* Brief overview about Systemic Lupus Erythematosus. **African Journal of Biological Sciences**, v.6, 2024.

MOK, C. C. Systemic lupus erythematosus: what should family physicians know in 2018?. **Hong Kong Medical Journal**, v. 24, n. 5, p. 501, 2018.

MOROTTI, Alberto *et al.* Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on the association of occupational exposure to free crystalline silica and systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v. 60, n. 1, p. 81-91, 2021.

NAZARÉ, Kelvin Aves *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: métodos de diagnóstico e estratégias de tratamento. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 34, n. 3, 2021.

O'BRIEN, Jack C.; CHONG, Benjamin F. Not just skin deep: systemic disease involvement in patients with cutaneous lupus. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**. Elsevier. p. S69-S74, 2017.

OLIVEIRA, Alana Dias *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento Systemic Lupus Erythematosus: An Up-to-Date Review of Pathophysiology of Treatment. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 24074-24084, 2021.

OLIVEIRA, Haiane de Souza J. de; CARVALHO, Hélen Fernandes; LIMA, Thaís de Souza. O lúpus eritematoso sistêmico e o acometimento renal. **Cruzeiro do Sul Educacional**, p. 01-10, 2020.

PACHECO, Andrea Verónica García *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico com fator antinuclear (FAN) negativo: um desafio no diagnóstico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 1, p. 1150-1164, 2023.

PAN, Lu *et al.* Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. **World Journal of Pediatrics**, v. 16, p. 19-30, 2020.

PANIKKATH, Deepa Ragesh; SANDHU, Vaneet Kaur. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. **Journal of the Dermatology Nurses' Association**, v. 14, n. 4, p. 163-169, 2022.

PARIKH, Samir V. *et al.* Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 2, p. 265-281, 2020.

PARREIRA, Rita *et al.* Rhupus: do diagnóstico ao tratamento. **Pensar Acadêmico**, v. 21, n. 4, p. 1231-1246, 2023.

PATIÑO-TRIVES, Alejandra María *et al.* Anti-dsDNA antibodies increase the cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus promoting a distinctive immune and vascular activation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 41, n. 9, p. 2417-2430, 2021.

PERES, Julia Garcia *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: revisão das características clínicas e diagnósticas. **RECISATEC - Revista Científica Saúde e Tecnologia-ISSN 2763-8405**, v. 3, n. 1, p. e31243-e31243, 2023.

PEZZOLE, Eliana Regina; OSELAME, Gleidson Brandão. Fatores de risco para o lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura. **Revista Uniandrade**, v. 15, n. 1, p. 65-77, 2014.

PIGA, Matteo *et al.* Padrões clínicos da doença: desde o lúpus eritematoso sistêmico precoce até a doença de início tardio. **Melhores Práticas e Pesquisa em Reumatologia Clínica**, p. 101938, 2024.

PUFF, Arturo Vincenzo Dassoler; HIOKI, Tiago Takahiro; SKARE, Thelma L. Influência do tabagismo no dano cumulativo do lúpus eritematoso sistêmico. **BioSCIENCE**, v. 80, n. 2, p. 14-14, 2022.

RELLA, Valeria *et al.* Bone Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5804, 2022.

ROCHA, Nathalya Caroline Medeiros De Macedo; FERREIRA, Valéria. Lúpus eritematoso sistêmico e as complicações no sistema renal: uma revisão epidemiológica e etiológica. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 35, n. 1, 2021.

RODRIGUES, Douglas Dantas *et al.* Diagnóstico clínico e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico. **Revista de patologia do tocantins**, v. 4, n. 2, p. 15-20, 2017.

ROZALEN, Aline Gabriele Silva *et al.* Prognóstico de pacientes com plaquetopenia no lúpus eritematoso sistêmico: revisão bibliográfica. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 1, n. 1, 2021.

SALES, Izabella Martins *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico-aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 20242-20251, 2023.

SANCHO, Karen Jaramillo; SÁNCHEZ, Gabriela Paola Valenzuela. Biomarcadores utilizados para el diagnóstico y pronóstico en lupus eritematoso sistêmico. **Salud, Ciencia y Tecnología**, v. 3, p. 422-422, 2023.

SANDRI, Jéssica Bellini *et al.* Aspectos gerais do lúpus eritematoso sistêmico. **Saúde e Desenvolvimento**, v. 15, n. 8, 2019.

SANT'ANA, Karina Carvalho; DE SIQUEIRA, Emílio Conceição. Uma abordagem geral do Lúpus Eritematoso Sistêmico: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 17, p. e11055-e11055, 2022.

SANTANA, Jéssica Alyne Garcia de. Lúpus eritematoso sistêmico: sua etiopatologia, patogênese e tratamento em alta. **Academia de Ciência e Tecnologia**. 2024.

SAWADA, Tetsuji; FUJIMORI, Daiki; YAMAMOTO, Yusuke. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. **Immunological medicine**, v. 42, n. 1, p. 1-9, 2019.

SEGATO, Rafael Caldas Esteves *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: manifestações clínicas. **Studies in Health Sciences**, v. 4, n. 3, p. 716-727, 2023.

SCHACKER, Victória *et al.* Uma revisão narrativa de literatura acerca do lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 9, p. 681-688, 2023.

SHANG, Xiaoying *et al.* Anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-C1q, and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 9, n. 2, p. 407-418, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR). **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**. 2021. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencasreumaticas/lupus-eritematoso-sistêmico-les/>. Acesso em: 13 mar. 2024.

SOUZA, Rebeca Rosa de *et al.* Fatores influentes da qualidade de vida em pessoas com lúpus eritematoso sistêmico. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, p. eAPE01173, 2021.

SOUZA, Rebeca Rosa de *et al.* Do diagnóstico às complicações: experiências de quem convive com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 75, p. e20200847, 2022.

STULL, Courtney; SPROW, Grant; WERTH, Victoria P. Cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus: a review for the rheumatologist. **The Journal of rheumatology**, v. 50, n. 1, p. 27-35, 2023.

TAN, Gongjun *et al.* Emerging molecular markers towards potential diagnostic panels for lupus. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 808839, 2022.

TANAKA, Yoshiya. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 23, n. 4, p. 465-471, 2020.

TASSINARI, Eduardo Rafael; PEGORARO, Naiara Bozza; NETO, José Tresoldi. Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil: atualização acerca das manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. **BioSCIENCE**, v. 81, n. 1, p. 7-7, 2023.

TIECHER, Francieli; DA SILVA, Gisele Souza; DA CUNHA, Ricardo Corrêa. Estresse oxidativo na lesão renal de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES**, v. 17, n. 1, p. 7862-7876, 2024.

TROUW, Leendert A.; PICKERING, Matthew C.; BLOM, Anna M. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 13, n. 9, p. 538-547, 2017.

TSOKOS, George (Ed.). Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects. **Academic Press**, 2020.

VALE, Everton Carlos Siviero do; GARCIA, Lucas Campos. Lúpus eritematoso cutâneo: revisão dos aspectos etiopatogênicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 98, n. 3, p. 355-372, 2023.

VÁSCONEZ-GONZÁLEZ, Eduardo *et al.* Manifestaciones neurológicas del lupus eritematoso sistêmico: revisión de literatura. **Revista Ecuatoriana de Neurología**, v. 30, n. 2, p. 76-82, 2021.

WEI, Meilin *et al.* Identification of Key Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus by a Multi-Cohort Analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 928623, 2022.

YU, Haitao; NAGAFUCHI, Yasuo; FUJIO, Keishi. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. **Biomolecules**, v. 11, n. 7, p. 928, 2021.

ZANEVAN, Ivan Rosso *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: limitações da classificação atual e perspectivas diagnósticas Systemic Lupus Erythematosus: limitations of the current classification and diagnostic perspectives. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 237-249, 2022.

ZHANG, Chen-xing *et al.* Immunometabolism in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Journal of Translational Autoimmunity**, v. 3, p. 100046, 2020.

ŽIVKOVIĆ, Valentina; STAMENKOVIĆ, Bojana; STOJANOVIĆ, Sonja. Systemic lupus erythematosus-diagnosis and classification of the disease in the past and in present times. **Srpski arhiv za celokupno lekarstvo**, n. 00, p. 8-8, 2024.