



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

GABRIELLY TEIXEIRA COSTA<sup>1</sup>  
SILMARA APARECIDA BONANI DE OLIVEIRA<sup>2</sup>  
ANA CLAUDIA GUILHEN CARVALHO<sup>3</sup>

**RESUMO:** O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune e inflamatória, desencadeada por fatores genéticos, ambientais, imunológicos e hormonais. Caracteriza-se pela perda da tolerância imunológica aos autoantígenos, levando a uma produção de autoanticorpos e formação de complexos imunes, que acabam causando inflamação e danos teciduais em diversos órgãos. As lesões associadas pelo LES podem resultar em complicações secundárias graves, como as lesões cutâneas, musculares, neurológicas e nefrites. O tratamento da doença envolve o uso de medicamentos como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, imunossupressores e antimaláricos (ATM), entre eles a cloroquina e a hidroxicloroquina. O diagnóstico do LES é feito com base em critérios clínicos e imunológicos definidos por instituições renomadas na área de reumatologia, como o *American College of Rheumatology* (ACR), a *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR). O manejo da doença é desafiador devido à natureza heterogênea e à variabilidade das manifestações clínicas, que incluem desde sintomas leves a quadros graves que afetam diversos sistemas do corpo. Este trabalho teve como objetivo abordar os principais aspectos clínicos do LES, os métodos de diagnóstico mais empregados na prática clínica, as opções de tratamento farmacológico e não farmacológico disponíveis, bem como os fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento da doença. A revisão bibliográfica foi realizada por meio de pesquisas em plataformas como SciELO, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e Sociedade Brasileira de Reumatologia, com foco em publicações dos últimos cinco anos. Constatou-se que o LES é um problema complexo de saúde pública global que afeta centenas de milhares de pessoas, cujo diagnóstico é dificultado devido à série de manifestações heterogêneas que a doença acarreta e que influenciam o tratamento e prognóstico dos pacientes por ele afetados.

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

## CLINICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC METHODS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

**ABSTRACT:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune and inflammatory disease triggered by genetic, environmental, immunological and hormonal factors. It is characterized by the loss of immunological tolerance to autoantigens, leading

<sup>1</sup> Bacharel em Farmácia. Curso de Farmácia, Centro Universitário Fasipe – Unifasipe. Endereço eletrônico: gabriellyteixeiracs@gmail.com

<sup>2</sup> Professora Mestra em Ciências Ambientais, Curso de Farmácia, Centro Universitário Fasipe - Unifasipe. Endereço eletrônico: silbonani@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Professora Mestra em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Curso de Farmácia, Centro Universitário Fasipe – Unifasipe. Endereço eletrônico: carvalho\_acg@hotmail.com



to the production of autoantibodies and the formation of immune complexes, which end up causing inflammation and tissue damage in various organs. The lesions associated with SLE can result in serious secondary complications, such as skin, muscle and neurological lesions and nephritis. Treatment of the disease involves the use of medications such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, immunosuppressants and antimalarials (ATM), including chloroquine and hydroxychloroquine. The diagnosis of SLE is based on clinical and immunological criteria defined by renowned institutions in the field of rheumatology, such as the American College of Rheumatology (ACR), the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) and the European League Against Rheumatism (EULAR). The management of the disease is challenging due to the heterogeneous nature and variability of clinical manifestations, which range from mild symptoms to severe conditions affecting several body systems. This study aimed to address the main clinical aspects of SLE, the diagnostic methods most commonly used in clinical practice, the pharmacological and non-pharmacological treatment options available, as well as the risk factors associated with the development of the disease. The literature review was conducted through research on platforms such as SciELO, PubMed, LILACS, Google Scholar and the Brazilian Society of Rheumatology, focusing on publications from the last five years. It was found that SLE is a complex global public health problem that affects hundreds of thousands of people, whose diagnosis is difficult due to the series of heterogeneous manifestations that the disease causes and that influence the treatment and prognosis of patients affected by it.

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

## 1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, inflamatória e autoimune que se caracteriza pela perda da tolerância aos ácidos nucleicos e respectivamente de suas proteínas de ligação. A fisiopatologia da doença se demonstra a partir da produção de autoanticorpos antinucleares, geração e deposição dos imunocomplexos em inúmeros órgãos e tecidos. A patogênese permanece desconhecida, no entanto, considera-se uma relação entre fatores genéticos, hormonais, imunológicos e ambientais. As manifestações clínicas são inúmeras, além de serem progressivas e potencialmente fatais se não tratadas (MACEDO, 2020).

A patogênese da doença não está fortemente estabelecida, entretanto, 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 alterações nas citocinas desempenham um papel importante, contribuindo para a patogênese e as complicações da doença, 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 (MAGALHÃES *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas do LES são inúmeras, envolvendo sistemas como o nervoso, hematológico, cardiopulmonar, musculoesquelético, renal e gastrointestinal podendo incluir sinais e sintomas como alopecia, artralgia, nefrite lúpica, erupções cutâneas em formato de asade borboleta em regiões malares, pericardite, fadiga, hipossalivação, neuropatia periférica, mononeurite múltipla, lesões orais hiperpigmentadas, ulceradas ou atróficas, além de hemorragia alveolar difusa e comprometimento cognitivo (AMBROGI *et*



*al.*, 2024). Dados indicam que, globalmente, cerca de cinco milhões de indivíduos vivem com lúpus, com uma taxa de incidência se elevando de forma contínua. Observa-se também que cerca de 90% dos pacientes acometidos pela doença são mulheres em idade fértil (SOUZA *et al.*, 2021).

No Brasil, as taxas estimam que há cerca de 65.000 pessoas acometidas pela doença. O LES é uma condição que cursa de maneira imprevisível, possuindo um fenótipo variado, com alta morbidade e de natureza desconhecida. Os dados epidemiológicos estabelecem que há em torno de 8,7 casos de LES em cada 100.000 pessoas, anualmente, destacando-se as mulheres em idade fértil, entre 20 e 45 anos, de etnia não branca. No tocante às taxas de incidência e prevalência, existem 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. Do conjunto de pessoas com LES, 10-20% desenvolveram a doença ainda na infância (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2021; SANTOS *et al.*, 2022).

A fim de estabelecer o diagnóstico da doença, são levadas em consideração a história clínica pregressa do paciente, bem como os exames laboratoriais complementares. A realização de testes imunológicos garante uma maior precisão para o diagnóstico, visto que o LES possui sintomas comuns a outras doenças, o que acaba levando a um diagnóstico tardio e um atraso para o início do tratamento (NAZARÉ *et al.*, 2021). Grande parte do diagnóstico acontece a partir do julgamento clínico, com a adição de uma história clínica, exame físico completo e detalhado e marcadores de autoimunidade, como os anticorpos antinucleares (ANA), que possuem maior sensibilidade para LES, embora menor especificidade que anti-dsDNA ou anti-Sm. Ademais, 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).

O tratamento do LES é duradouro e delicado, sendo que a eficácia da terapêutica varia de acordo com o estado de atividade da doença, considerando que, por exemplo, o paciente pode não precisar de medicamentos durante a fase de remissão da doença. Os medicamentos mais utilizados para o tratamento são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e corticoides que visam o controle do quadro articular crônico, serosites leves e moderadas, além de febres. Importante acrescentar que os imunomoduladores também são utilizados no tratamento (JÚNIOR *et al.*, 2020). Os fatores associados ao desenvolvimento de LES podem ser variados, incluindo fatores genéticos e ambientais. A exemplo disso, a incidência de raios solares aumenta o problema de pele na doença, a partir de um mecanismo que induz a apoptose na pele. O tabagismo, medicamentos (lúpus fármaco induzido) e as infecções (especialmente por agentes virais) também são considerados fatores que influenciam na patogênese da doença (SANT'ANA; SIQUEIRA, 2022; SCHACKER *et al.*, 2023).

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 que a doença apresenta, os métodos de diagnóstico mais utilizados, tratamento farmacológico e não farmacológico no manejo dos sinais e sintomas e fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da doença. 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 abordou um tema de relevância, contribuindo para o conhecimento e conscientização sobre o LES, com o objetivo de fornecer informações de grande valor para a comunidade médica, pacientes e todos aqueles envolvidos no



enfrentamento dessa doença.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Principais aspectos relacionados ao LES

Um dos fatores primordiais para o desenvolvimento do LES e também para os danos teciduais são os linfócitos B. Essa anormalidade não se limita somente às células B, também englobando as células T, neutrófilos, bem como as células dendríticas plasmocitóides (pDC) e macrófagos. Nos pacientes acometidos pela doença são evidenciadas também uma elevação da apoptose, além de uma depuração defeituosa (ZHANG *et al.*, 2020). Nesses pacientes há uma ativação inadequada de neutrófilos, causando a liberação de proteases que culmina em danos teciduais característicos da doença. Nessa circunstância, a ativação de tais células libera um expressivo número de citocinas e quimiocinas, ocasionando distúrbios na regulação imunológica (PAN, 2020). O curso do LES é imprevisível, caracterizando-se pela alternância de períodos de exacerbação e remissão, que culminam em injúria e disfunção progressiva dos órgãos. As pessoas acometidas pela doença possuem uma redução na qualidade de vida, que sedá por inúmeros fatores como dano aos órgãos, ansiedade e depressão. Além disso, diversos pacientes morrem em consequência de infecções, eventos cardiovasculares e demais malignidades (ZANEVAN *et al.*, 2022).

No período atual, dois tipos de lúpus são reconhecidos: o Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC), que se estabelece a partir de lesões na pele, e o Lúpus Eritematoso Sistêmico, em que um ou mais órgãos sofrem alterações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2021). De acordo com a região do corpo que é afetada pela doença, os sintomas podem variar, incluindo fadiga, rigidez muscular, inchaços, febre, dor nas articulações, *rash* cutâneo (vermelhidão no rosto na forma de 'asa de borboleta'). Com a fotoexposição, o *rash* pode piorar cursar de forma generalizada. Ademais, 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).

Embora a avaliação clínica seja fundamental para o manejo do paciente com LES, ela apresenta limitações, sendo necessários meios adicionais para confirmar o diagnóstico e definir a atividade da doença. A detecção de autoanticorpos desempenha um papel crucial no diagnóstico de LES quanto na detecção de nefrite lúpica (SHANG *et al.*, 2021). O início da doença para mulheres acontece em média aos 30 anos, aproximadamente uma década mais cedo que homens. No entanto, os pacientes do sexo masculino possuem uma apresentação mais grave da doença e piores prognósticos (SANTA'NA; SIQUEIRA, 2022).

### 2.2 Acometimento Cutâneo

Grande parte dos pacientes com LES apresentam manifestações cutâneas durante o curso da doença. Os achados cutâneos são classificados como específicos do LES e não específicos, de acordo com os achados histopatológicos. As doenças cutâneas específicas do LES incluem lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA), subagudo (LECSA) e o crônico (LECC). Existem subconjuntos de lesões cutâneas dentro de cada grupo e a probabilidade de LES associado varia entre eles. Lesões não específicas do LES são mais comuns em pacientes com LES e tendem a coincidir com a doença sistêmica ativa (STULL; SPROW;



WERTH, 2023).

De forma majoritária, as principais manifestações clínicas do LES acontecem na pele, através de manchas (como no *rash malar*), assim como estomatite e alopecia, sendo visualmente muito aparentes (REIS *et al.*, 2023). Com base nos critérios clínicos, achados histopatológicos, bem como na duração da manifestação e também alterações laboratoriais, é 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).

A sensibilidade à luz ultravioleta (UV) é uma das manifestações cutâneas no LES, no entanto, pode levar vários dias para ocorrer. Em contraste, a rosácea pode reagir de forma imediata à exposição ao sol (AHRINGER; JOHNSON, 2020). Outras manifestações não específicas podem acontecer, como a urticária, esclerodactilia, dermatite granulomatosa neutrofílica empalçada, mucinose papulonodular, calcinose cutânea e pustulose amicrobiana das dobras (CASTRO *et al.*, 2021). A doença também pode se manifestar pelas lesões cutâneas agudas, como é o caso do *rash malar* em formato de 'asa de borboleta' (SCHACKER *et al.*, 2023).

O Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo (LECA) é um subtipo de lúpus cutâneo que frequentemente ocorre pela exposição solar por longos períodos, com *rash* cutâneo que acomete as regiões malares (SOUSA LIMA *et al.*, 2020). O LECA compreende cerca de 15% dos casos e sempre está associado ao LES, correlacionando-se com a atividade da doença. A exposição solar aguda pode desencadear ou agravar lesões, estando presente em cerca de 50% dos casos de LES no momento do diagnóstico. Predominantemente (90 a 95% dos casos), evidencia-se aerupção em asa de borboleta ou vespertílio (Figura 1 em 'A'), que se apresenta como uma lesão eritematosa com escamas finas, afetando de maneira simétrica as regiões malares, assim como o dorso nasal, geralmente poupando os sulcos nasolabiais (VALE; GARCIA, 2023).

O Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECSA) é observado principalmente em mulheres brancas, onde as lesões geralmente se dão em áreas expostas aos raios UV, como pescoço, tórax, costas e braços, sendo raramente vistas na face (GOLDMAN; HAN; LACHANCE, 2022). O LECSA é um subtipo de lúpus cutâneo que de forma frequente se apresenta inicialmente com máculas ou pápulas eritematosas que mais tarde evoluem para placas psoriasiformes ou anulares (Figura 1 em 'B'). Em geral, cerca de 50% dos pacientes com a forma cutânea subaguda preenchem critérios para LES (ELMGREN; NYBERG, 2023).

O Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico (LECC) abrange 70% dos casos, sendo caracterizado pelas lesões discoides (Figura 1 em 'C'). Comumente inicia-se com pápulas eritematosas, que, com o tempo, sofrem uma descamação e cicatrizam em formato discoide. Além desse fator, as lesões aparecem com a fotoexposição principalmente em áreas como o couro cabeludo, pescoço e orelhas (SOUSA LIMA *et al.*, 2020).



**Figura 1:** A) Erupção em formato de asa de borboleta na testa, queixo e bochechas; B) Lesões anulares policíclicas com borda eritematosa; C) Forma discoide situada no couro cabeludo de paciente com alopecia cicatricial.



**Fonte:** Cooper, Pisano e Shapiro (2021); Panikkat e Sandhu (2022); Vale e Garcia (2023)

### 2.3 Acometimento Musculoesquelético

As manifestações articulares do LES podem ser semelhantes às da artrite reumatoide. Caracterizam-se pela artralgia inflamatória e poliartrite simétrica, que no LES é não erosiva, ao contrário da artrite reumatoide (SCHACKER *et al.*, 2023). O comprometimento articular acontece em cerca de 90% dos casos, durante o curso da doença (CASSIONE *et al.*, 2020). Os pacientes que utilizam doses elevadas de glicocorticoides durante um período longo podem ter acometimentos na cabeça do fêmur, além de necrose asséptica em inúmeras articulações. Os pacientes em uso desses medicamentos (junto a deficiência de vitamina D e também baixa exposição à luz solar), enfrentam desgaste com perda óssea, acrescido do risco de osteoporose e decorrente fraturas (PERES *et al.*, 2023).

Tais manifestações impactam na qualidade de vida, funcionalidade e habilidade laborais dos pacientes acometidos pelo LES. Como é o caso da artralgia inflamatória, sem presença de sinais clínicos de inflamação articular ou tendínea, habitualmente observada nos pacientes com a doença. 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). Há ainda a artropatia erosiva (*Rhupus*), que atinge cerca de 5% dos pacientes com a doença (Figura 2) (DI MATTEO *et al.*, 2021). Quanto ao envolvimento ósseo no LES, estudos recentes indicam que há uma probabilidade de 1,4% a 68,7% de os pacientes desenvolverem osteoporose. Além disso, também há possibilidade de desenvolvimento de osteonecrose e osteomielite (RELLA *et al.*, 2022).

**Figura 2:** Artropatia erosiva (*rhupus*).



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

### 2.4 Acometimento Renal

Uma das causas mais importantes de morbimortalidade no LES é o envolvimento



renal. O LES acomete o sistema renal de várias formas, variando conforme a gravidade, como no acometimento glomerular que leva a insuficiência renal. As principais anormalidades encontradas acontecem no glomérulo com danos tubulares, nas alterações vasculares extra- glomerulares, bem como em uma possível nefrite intersticial. Cerca de 50% dos pacientes com doença sofrem com os problemas renais, que também derivam do uso dos medicamentos para controle da doença. Em decorrência da fragilidade renal, o coração também pode ser afetado por inflamações no pericárdio e arteriosclerose, que são as consequências mais comuns (SANTANA, 2024).

Um dos acometimentos renais causados pelo LES é a nefrite lúpica (NL), que 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 apresentar uma forma mais agressiva da doença, com maiores taxas de envolvimento renal e cardiovascular, além de serem mais propensos a desenvolver insuficiência renal em comparação com as mulheres. Os pacientes com lúpus que desenvolvem NL apresentam-se em idade mais jovem do que pacientes com LES sem nefrite. 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 é capaz de provocar inflamação renal que culmina na destruição dos néfrons, o que acaba por comprometer a capacidade do sistema renal de filtração e prejudicar a preservação de proteínas essenciais. Isso afeta o equilíbrio dos fluidos corporais, assim como a regulação da pressão arterial e níveis hormonais do sistema renina-angiotensina-aldosterona. No mesmo processo, a produção adequada de vitamina D e de eritropoetina também são afetadas. Tal desequilíbrio renal se manifesta a partir de edema nos membros inferiores, no rosto e de forma generalizada, urina espumosa, hematúria e lesão renal aguda dialítica, hipertensão arterial, ganho de peso, distúrbios de coagulação, além de predisposição a infecções. Com a falta de um tratamento adequado, tais sintomas agravam-se, o que leva à doença renal crônica em estágio terminal (TIECHER; SILVA; CUNHA, 2024).

Os autoanticorpos são capazes de levar a lesão de células e tecidos por inflamação mediada pelo receptor Fc, assim como por citotoxicidade direta, que geralmente depende do sistema complemento. A complicação mais complexa e de pior prognóstico no LES é a nefrite, em que os resultados do tratamento acarretam em importantes causas de morbidade e mortalidade. A insuficiência renal pode resultar em óbito em cerca de 67% dos casos da doença.

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 em 10 anos (ROCHA; FERREIRA, 2021).

## 2.5 Acometimento Neurológico

Em relação ao acometimento neurológico no LES, inúmeros autoanticorpos e complexos imunes podem causar uma infinidade de sintomas de NPSLE (Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico). Os sintomas neurológicos 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. Sintomas inespecíficos podem ocorrer, como a cefaleia lúpica (AHRINGER; JOHNSON, 2020). A tabela abaixo



sintetiza as principais manifestações neuropsiquiátricas do LES descritas na literatura atual:

**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).

Há uma prevalência de manifestações neuropsiquiátricas em cerca de 30 a 40% dos casos diagnosticados de LES. Estima-se que a prevalência varie de 14% a 80% em adultos e de 22% a 95% em crianças. Vários fatores de risco predisõem ao desenvolvimento de manifestações neuropsiquiátricas, como a atividade sistêmica do LES e a extensão dos danos nos órgãos quando há tratamento com altas doses de esteroides. A presença prévia de eventos neuropsiquiátricos, bem como a presença de anticorpos de forma persistente e antifosfolípides positivos também são considerados. Outros fatores secundários relevantes indicam que 50% a 78% dos eventos neurológicos podem estar relacionados a infecções resultantes da terapia imunossupressora, assim como complicações metabólicas devido à falência de órgãos, como uremia, hipertensão e toxicidade do tratamento (corticosteroides) (VÁSCONEZ-GONZÁLES *et al.*, 2021).

## 2.6 Diagnóstico

O diagnóstico de LES tem como objetivo identificar com precisão cada paciente individual em cuidados clínicos de rotina a fim de 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 grande parte dos pacientes, enquanto cerca de 20% seguirão um curso de remissão persistentemente ativo ou prolongado (PIGA *et al.*, 2024). Os critérios de diagnóstico para a maioria das doenças reumáticas, como o LES, baseiam-se na combinação dos critérios de classificação mais recentes e da experiência do médico. Há uma atualização regular dos critérios de classificação para refletir novas descobertas e desenvolvimentos no campo da patogênese de doenças (ŽIVKOVIĆ; STAMENKOVIĆ; STOJANOVIĆ, 2024).

Para o diagnóstico de LES, a anamnese e exames físicos são cruciais, bem 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).



O diagnóstico de LES necessita de uma classificação de critérios, como os propostos pelo *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 pela *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) (MACEDO, 2020; TASSINARI; PEGORARO; NETO, 2023).

Os últimos critérios conhecidos que foram estabelecidos foram 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 da doença, 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). A tabela 2 sintetiza os critérios que são atualmente utilizados para classificação do diagnóstico de LES:

**Quadro 2:** Critérios para confirmação do diagnóstico de LES.

ACR 1997	SLICC 2012	EULAR/ACR 2019
<b>Critério de entrada:</b> Ausente	<b>Critério de entrada:</b> Ausente	<b>Critério de entrada:</b> FAN $\geq$ 1:80
<b>Critérios clínicos:</b> Artrite não erosiva, lesão discoide e malar, fotossensibilidade, úlceras orais, serosite, derrame pleural ou pericárdico, pleurite/pericardite, convulsões, psicose (9 critérios)	<b>Critérios clínicos:</b> LEC crônico (incluindo LEC tímido), LEC agudo, subagudo ou LE bolhoso, úlceras orais ou nasais, alopecia não cicatricial, sinovite, pericardite, serosite/pleurite, derrame pleural/pericárdico, doença renal, cilindros hemáticos, proteinúria $>$ 0,5 g/24 horas, distúrbio neurológico, psicose, convulsões, mononeuritemúltipla, mielite, neuropatia craniana/periférica, estado confusional agudo (11 critérios)	<b>Critérios clínicos:</b> Febre (2), delírios (2), psicose (3), convulsão (5), alopecia não cicatricial (2), úlceras orais (2), LEC subagudo (4), LEC agudo (6), derrame pleural/pericárdico (5), pericardite aguda (6), acometimento articular (6), proteinúria $>$ 0,5 g/24 horas (4), biópsia renal com NL (Somar pontos)
<b>Alterações hematológicas:</b> Anemia hemolítica, leucopenia ( $<$ 4.000 mm <sup>3</sup> ), linfopenia ( $<$ 1.500 mm <sup>3</sup> ), trombocitopenia ( $<$ 100.000/mm <sup>3</sup> )	<b>Alterações hematológicas:</b> Anemia hemolítica, leucopenia ( $<$ 4.000 mm <sup>3</sup> ), linfopenia ( $<$ 1.000 mm <sup>3</sup> ), trombocitopenia ( $<$ 100.000/mm <sup>3</sup> )	<b>Alterações hematológicas:</b> Leucopenia (3), trombocitopenia (4), hemólise autoimune (4)
<b>Critérios imunológicos:</b> FAN, autoanticorpos, anti-DNAn, anti-Sm, anticorpo antifosfolípidos (2 critérios)	<b>Critérios imunológicos:</b> FAN, anti-DNAn, anti-Sm, anticorpo antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, teste não treponêmico falso-positivo, anticardiolipina, anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1, complemento $\downarrow$ (C3, C4 ou CH50), coombs direto (anemia hemolítica ausente) (6 critérios)	<b>Critérios imunológicos:</b> Anticorpos antifosfolípidos, anticardiolipina (2), anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1 (2), Anticoagulante lúpico (2), complemento, depleção de C3 ou C4 (3), depleção de C3 e C4 (4), anticorpos LES-específicos, anti-DNAn (6), anti- Sm (6 critérios)

**Fonte:** Adaptado de VALE; GARCIA (2023).

Para a detecção de LES, são empregados testes de ANA e FAN (Fator Antinuclear), realizados por meio de IFI ou teste de triagem como o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Cerca de 95% dos pacientes que possuem LES acabam testando positivo no teste de ANA em células HEp2, significando um resultado positivo para o



diagnóstico da doença. No entanto, o teste é pouco utilizado para o acompanhamento da doença, visto a sua baixa especificidade (NAZARÉ *et al.*, 2021). Os fatores antinucleares são imunocomplexos com funções de apontar, ligar e também destruir estruturas do núcleo, possuindo alta sensibilidade, permitindo que o LES seja identificado precocemente, antes mesmo do início clínico da doença, também sendo utilizado para averiguar sua progressão (PACHECO *et al.*, 2023).

A fim de padronizar o substrato para ANA em testes de IFI, grande parte 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 utilizados geralmente são obtidos de uma linhagem de carcinoma de laringe humano ou de substratos de fígado ou rim. Se houver a presença de ANA, forma-se um complexo denominado antígeno-anticorpo. Este complexo pode ser observado através de um microscópio de fluorescência, onde em amostras positivas o núcleo será visualizado com fluorescência verde e por este motivo deverá ser realizado outro exame complementar como o anti-dsDNA (SANCHO; SÁNCHEZ, 2023).

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

Outro parâmetro eficaz para diagnóstico e classificação da doença é o anti-dsDNA. Ostítulos oscilantes desse anticorpo no período de evolução da doença refletem a sua atividade em diversos pacientes, e mesmo um aumento do título pode prever uma recaída da doença. É observado também envolvimento de anticorpos anti-dsDNA na lesão renal, cutânea e cerebral no LES (PATIÑO-TRIVES *et al.*, 2021). Com o intuito 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, além da dosagem dos níveis de complemento e dos seus produtos. É necessário citar também 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).

É relevante salientar a presença de anticorpos anti-Sm no diagnóstico da doença, estes possuem especificidade de 99%. Os anticorpos anti-Sm estão correlacionados com a atividade da doença LES e apresentam uma expressão relativamente estática no sangue periférico, ao contrário dos anticorpos anti-dsDNA, que exibem flutuações em relação à atividade da doença. Os anticorpos anti-Sm acabam respondendo 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. Ademais, eles 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).

Por outro lado, os anticorpos anti-Ro são detectados em até 50% dos casos de LES, enquanto os anticorpos anti-La estão presentes em até 20%. Estes anticorpos estão altamente associados à síndrome de Sjögren, apresentando especificidade de 90% e podem ser usados para avaliar Síndrome de Sjögren secundária em pacientes com LES. No



entanto, também estão associados ao lúpus cutâneo subagudo, fotossensibilidade e lúpus neonatal (AMEER *et al.*, 2022). Acrescentando a isso, cabe ressaltar a atividade biomarcadora dos anticorpos antifosfolípidos (aPL) que são utilizados para diagnóstico de LES. Estes anticorpos são um grupo heterogêneo direcionado contra diversas proteínas localizadas na membrana das células endoteliais e nas células que participam da cascata de coagulação, especificamente nas plaquetas. Os principais aPL 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 e estão presentes em 11 a 40% dos pacientes com a doença. Em estudo prospectivo de 10 anos, a trombose foi encontrada como causa em 26,7% dos pacientes com LES que faleceram, sempre estando associada à presença de aPL (FARINA *et al.*, 2023).

Também utilizado para diagnóstico do LES, diversos estudos demonstraram que o TNF $\alpha$  (Fator de necrose tumoral alfa) está presente no sangue periférico de pacientes com LES e que os níveis circulantes estão correlacionados 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. Cerca de 30% dos pacientes com LES apresentam níveis circulantes de BLyS, correlacionando-se também com 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).

É amplamente reconhecido que os marcadores potenciais para diagnóstico de LES 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 $\alpha$ , IFN $\beta$ , 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. Cita-se outros marcadores como AXL, ferritina e TNFR2, que se elevam significativamente quando há lúpus nefrítico ativo, quando em comparação com indivíduos com lúpus inativo (FILÁRTIGA, 2022).

Em relação a outros biomarcadores, a proteína C-reativa (PCR) é reconhecida como o marcador padrão de inflamação, embora em pacientes com LES, ela se revele mais como um indicador 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 (AHRINGER, 2020).

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 bloqueando a tradução de proteínas e podem ser medidos em células, tecidos e fluidos corporais. Paralelamente a isso, há um entusiasmo pelo interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) como biomarcador decorrente de estudos que identificam uma assinatura de IFN- $\alpha$  nas células no sangue periférico de indivíduos portadores de LES. Verifica-se o IFN- $\alpha$  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, havendo a necessidade de mais estudos para confirmar seu valor no diagnóstico de LES (WEI, *et al.*, 2022).



### 2.6.1 Biomarcadores de nefrite lúpica

A biópsia renal é o padrão ouro para diagnóstico, classificação e prevenção da nefritelúpica. No entanto, por ter certas desvantagens, não é amplamente utilizada por ser um procedimento intrinsecamente invasivo, possuindo também risco de sangramento e a possibilidade de erro de amostragem. Neste contexto, há um risco de classificação incorreta de 10% a 20% quando realizada 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. Em casos assim, a realização de biópsias seriadas é inviável devido à sua natureza invasiva e às potenciais complicações associadas ao procedimento. Por tais motivos, a biópsia renal de rotina é considerada controversa e tem sido levantada a questão de saber se é absolutamente necessária para diagnosticar NL (YU; NAGAFUCHI; FUJIO, 2021).

De forma aliada, há diversas citocinas urinárias que possuem um papel confirmado dentro da avaliação de nefrite no 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). 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).

## 2.7 Tratamento

Uma das estratégias padronizadas para o tratamento de LES envolvem o uso de glicocorticoides. Além disso, utiliza-se a hidroxicloroquina, um antimalárico capaz de induzir a redução do risco de exacerbação da doença, bem como a deterioração da função renal e incidência dos eventos tromboembólicos, infecções e mortalidade causadas pela doença. A hidroxicloroquina é recomendada para todos os casos de LES, com base nos achados observacionais mencionados (HOSOKAWA; OIWA, 2020).

O tratamento do LES visa a sobrevivência do paciente a longo prazo, bem como a prevenção de danos aos órgãos e melhoria da qualidade de vida. Também está englobado nos objetivos da terapêutica a remissão da doença, mas também que haja baixa atividade e prevenção de crises. Os pacientes que são tratados com hidroxicloroquina recebem uma dose não superior a 5mg/kg. No tratamento de manutenção crônica, os glicocorticoides são minimizados para menos 7,5 mg/dia (equivalente à prednisona) e, se possível, retirados posteriormente. Na descontinuação dos glicocorticoides, são utilizados os agentes imunomoduladores como metotrexato, azatioprina, micofenolato, que aceleram de maneira gradual esse processo. Durante a ativação e/ou exacerbação da doença, são utilizados belimumabe, enquanto rituximabe ou ciclofosfamida podem ser aplicados à pacientes refratários (FANOURIKIS *et al.*, 2021).

Os pacientes acometidos pelo LES possuem uma maior propensão ao desenvolvimento de infecções quando comparados com a população saudável, que se dá pelo desbalanço imunológico e tratamento com imunossupressores. Por esse motivo, a imunização passiva é recomendada. Para a imunização adequada desses indivíduos, as vacinas são sugeridas antes mesmo do início da terapia com os imunossupressores. Entre 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 (TASSINARI; PEGORARO; NETO, 2023).

Outras opções terapêuticas para o tratamento de LES são as imunoglobulinas intravenosas (IVIGs), que são purificadas do plasma de doadores humanos saudáveis. Podem ser utilizadas principalmente em pacientes que possuem infecções concomitantes, para aqueles que são refratários às terapias convencionais ou que apresentam contraindicações. Em determinados casos, como nos que envolvem o acometimento neurológico e hematológico, as IVIGs podem ser empregadas como uma terapia de primeira linha. Esse tipo de terapia é utilizado desde a década de 1980, entretanto, ainda é considerada experimental. Os 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).

As ações não farmacológicas para tratamento da doença incluem a cessação do tabagismo, diminuição da fotoexposição, além de evitar uso de drogas, dietas com restrição de colesterol e lipídios, visto 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. Também são indicadas acupuntura e psicoterapia para amenizar os sintomas (SALES *et al.*, 2023). A abordagem no tratamento de LES também deve incluir 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 desempenha um papel importante no fortalecimento das defesas imunológicas, pois o ganho de peso, perda de peso e comorbidades aumentam os sintomas do LES. Por esse motivo, a restrição calórica na dieta dos indivíduos com a doença melhora de forma geral os sintomas. Deve haver uma ingestão adequada de fibras alimentares, uma vez que auxiliam no controle de glicemia e lipídeos pós-prandiais. Com isso, há a promoção de baixa densidade energética e a melhora na obstipação intestinal e saciedade. A dieta adequada no LES tem como objetivo a redução de doenças cardiovasculares, melhora imunológica e redução dos fatores inflamatórios presentes na doença e 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).

## 2.8 Fatores de risco associados ao desenvolvimento de LES

O LES possui uma complexa etiologia, envolvendo múltiplos fatores, tais como os fatores genéticos, hormonais (influência do estrogênio) e ambientais. Os fatores ambientais incluem a exposição aos raios ultravioleta, que levam à apoptose dos queratinócitos presentes na pele, desencadeando assim a resposta imunológica. Também são considerados fatores ambientais: o tabagismo, os medicamentos (lúpus fármaco induzido) e as infecções (principalmente por agentes virais) (SCHACKER *et al.*, 2023).

### 2.8.1 Tabagismo

Em relação ao tabagismo, este é um dos fatores que contribuem para o dano cumulativo no lúpus. O consumo de tabaco está associado a uma redução da eficácia dos antimaláricos que são utilizados na prevenção da atividade da doença, além de afetar a atuação do belimumabe (anti-Blyss), agente responsável pelo bloqueio do crescimento dos



linfócitos B. O tabagismo também pode ser capaz de causar uma desregulação do sistema imune específico e do processo inflamatório, além 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 causa danos ao atuar sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, podendo culminar no aparecimento de diversas neoplasias, acidentes cerebrovasculares e ataques cardíacos (PUFF; HIOKI; SKARE, 2022).

O estresse oxidativo pode ser causado a partir da inalação de substâncias consideradas tóxicas como alcatrão, nicotina, monóxido de carbono, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e radicais livres. Por conseguinte, isso causa a desmetilação do DNA e um aumento da expressão de genes inflamatórios, levando de forma eventual a manifestações que se assemelham ao lúpus. A elevação do estresse oxidativo causado pelo tabagismo e hipóxia possui efeitos multifatoriais na indução da autoimunidade, com produção de células T autorreativas e autoanticorpos, inibição da atividade Treg e expressão aumentada de mediadores pró-inflamatórios (AKHIL, 2023).

### 2.8.2 Sílica

A exposição aos agentes químicos também pode estar ligada ao desenvolvimento de LES. A exposição à sílica relatada em áreas urbanas e rurais, e também silicatos como amianto, foram diretamente associadas à produção de anticorpos antinucleares e proteinúria, aliado a um risco elevado para desenvolvimento de doenças autoimunes (AKHIL, 2023). Após a exposição à sílica, o risco de desenvolvimento de LES é aumentado, principalmente, para os pacientes com silicose. Tal influência ocorre pelo desequilíbrio das células de defesa, também estando associado 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 grande quantidade de inalação de pó de sílica pode ser capaz de comprometer a funcionalidade dos pulmões e demais órgãos por meio de mecanismos inflamatórios crônicos. Isso está evidenciado pelo fato de que os grupos ocupacionais que têm as maiores taxas de exposição a sílica acabam por apresentar um aumento na ocorrência de doenças autoimunes quando comparados com os níveis que são esperados na população geral (HOY; CHAMBERS, 2020).

### 2.8.3 Raios Ultravioleta (UV)

A radiação ultravioleta é capaz de induzir a alteração de forma e de funcionamento de queratinócitos, levando a uma produção direta de substâncias pró-inflamatórias, como as citocinas (TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) e também à apoptose das células. Com isso, há o recrutamento das células imunológicas, que acabam desencadeando a ativação do sistema imunológico. Tal ativação tem como resultado a inflamação na pele e um aumento na produção de substâncias reconhecidas como alvos, incluindo a proteína Ro/SS-A, que é induzida pelo interferon. Esse aumento estimula a resposta do sistema imunológico adaptativo, como as células T citotóxicas e as células plasmáticas. A elevação de interferon mantém a produção de citocinas e quimiocinas, estas produzem anticorpos que se acumulam na camada que separa a epiderme da derme, causando danos (GONÇALVES *et al.*, 2024).

Além desse fator, a exposição UVB é capaz de induzir espécies reativas de oxigênio e regular positivamente a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como exemplo: IFN- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Os IFNs estão envolvidos no desenvolvimento de inflamações cutâneas



induzidas por UVB. O UVB regula positivamente as moléculas de adesão intracelular (ICAM-1 e LAF1) e aumenta a secreção de IL-8 e dos ligantes de quimiocinas (CCL5, CCL20 e CCL22), que recrutam células de defesa para as áreas inflamatórias e também é capaz de levar a uma depuração prejudicada de células apoptóticas (AMEER *et al.*, 2022).

#### 2.8.4 Fármacos

Cerca de 118 fármacos estão relacionados ao desenvolvimento de lúpus, principalmente procainamida e hidrazina. A associação entre inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) (infliximabe, adalimumabe e etanercepte) e o desenvolvimento de lúpus é imputado à produção de anticorpos anti-dsDNA (ABREU, 2022). Outros medicamentos utilizados para tratar doenças não relacionadas ao lúpus podem desencadear sintomas da doença como: D-penicilamina, clorpromazina, certos anticonvulsivantes, betabloqueadores, minociclina. Tal processo é denominado 'lúpus induzido' e pode desaparecer quando a terapêutica é interrompida (VENZO; NAVARROS, 2022).

#### 2.8.5 Vitamina D

A absorção direta da luz solar é responsável por grande parte da vitamina D feita pelo organismo. Outras fontes também estão associadas, como as alimentares, entretanto, em menor quantidade na forma de ergocalciferol (D2) e colecalciferol (D3). A vitamina D2 pode ser encontrada em plantas ou produtos vegetais, enquanto a vitamina D3 é adquirida por meio de alimentos de origem animal. Devido à fotossensibilidade no LES, há uma necessidade de uso de protetor solar e limitação da exposição ao sol, o que reduz a produção de vitamina D. Por este motivo, algumas complicações do LES podem ser consequência desta falta devido ao desequilíbrio na liberação de citocinas, explicando sua ligação com a atividade da doença. Entretanto, para as pessoas que ainda não possuem a doença, há indícios de que esta carência aumenta o risco de desenvolvê-la e piorar sintomas (LIMA *et al.*, 2023).

#### 2.8.6 Fatores hormonais e genéticos

Sabe-se que os hormônios sexuais, especialmente o estrogênio e a testosterona, influenciam as respostas imunológicas e a autoimunidade. Enquanto o estrogênio e a progesterona são responsáveis pela promoção da resposta imune tipo I, a testosterona aumenta a resposta do T-helper 1. As vias dos receptores Toll-like também são influenciadas, e a sinalização dos receptores de estrogênio está envolvida na ativação e tolerância das células imunológicas. Ademais, as características clínicas do LES variam conforme as alterações hormonais em pacientes do sexo feminino. Mudanças nos hormônios sexuais durante a gravidez podem alterar a atividade da doença, impactando os resultados gestacionais. Pesquisas indicam que a terapia de reposição hormonal também pode modificar o quadro de LES (KIM *et al.*, 2022).

As doenças autoimunes, assim como o lúpus, afetam frequentemente mais mulheres do que homens (9 mulheres para cada homem). Essa predominância não está bem clara e é considerada multifatorial, embora fatores hormonais e genéticos possam ser a explicação. Como exemplo disso, o cromossomo X, cuja células femininas apresentam duas cópias (XX), e as masculinas somente uma (XY), apresenta genes importantes relacionados ao sistema imunológico. Evidências sugerem que mulheres com lúpus expressam os genes de imunidade localizados no cromossomo X de forma diferente, o que pode levar à promoção da hiperatividade do sistema imunológico (VENZO; NAVARROS, 2022). Ademais, uma forte agregação familiar é observada no LES, junto a uma maior



frequência do desenvolvimento da doença entre parentes de primeiro grau, demonstrando a herança poligênica da doença (AKHIL,2023).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

As atividades de pesquisa foram conduzidas no segundo semestre de 2024, entre os meses de agosto e dezembro. Este artigo 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 LES', '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 tratavam de questões referentes 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 cinco anos (2020 a2024) nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, disponíveis em meio físico e digital.

### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença autoimune e inflamatória, que se caracteriza pela perda de tolerância imunológica e produção de autoanticorpos e complexos imunes que acabam se depositando sobre os órgãos causando inflamação e danos a nível sistêmico. A doença se caracteriza também por períodos de exacerbação e remissão, com manifestações clínicas variadas, afetando a pele, sistema nervoso central, rins, pulmões, coração e trato gastrointestinal. Além disso, os sinais e sintomas mais relatados incluem fadiga, febre, dor nas articulações e *rash* cutâneo.

O diagnóstico da doença tem como base critérios clínicos estabelecidos por organizações na área de reumatologia como o *American College of Rheumatology* (ACR), a *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR). O tratamento do LES envolve a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticoides, antimaláricos e imunomoduladores, além de medidas não farmacológicas. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença incluem a exposição aos raios UV, tabagismo, uso de fármacos, a exposição à sílica, além de fatores hormonais e genéticos.

Com isso, evidenciou-se que o LES é considerado um distúrbio crônico que exige tratamento contínuo, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Esta pesquisa visa reforçar a necessidade de diagnóstico precoce e equipes multiprofissionais capacitadas para melhorar o cuidado e a qualidade de vida dos indivíduos que são acometidos por esse distúrbio. Espera-se que as informações apresentadas sirvam como fonte de conhecimento para profissionais de saúde a respeito do LES, contribuindo para aprimorar a assistência aos pacientes afetados por essa condição que é tão complexa.



## REFERÊNCIAS

- ABREU, Mirhelen Mendes de. Lúpus Eritematoso Sistêmico: o que o clínico precisa saber. *Medicina, Ciência e Arte*, v. 1, n. 4, p. 13-30, 2022.
- AHRINGER, Martin. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*, v. 110, p. 102374, 2020.
- AHRINGER, 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.
- 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.
- 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.
- CASTRO, Bruno de *et al.* Manifestações cutâneas no lúpus eritematoso: o que o clínico precisa saber. *Diagnóstico e Tratamento*, v. 26, n. 2, p. 65-72, 2021.
- CHOI, May *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.
- 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.
- 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.

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.

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 Sistémico: su valor diagnóstico y pronóstico. *Revista Paraguaya de Reumatología*, v. 8, n. 1, p. 51-52, 2022.

GARCÉS, Juan Pablo Sánchez *et al.* Lupus Eritematoso Sistémico: generalidades sobre 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.

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.

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.

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.

LIMA, Josânia da Silva *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.

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.

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.

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

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.

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, Hélien Fernandes; LIMA, Thaís de Souza. Olúpus 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.

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.

REIS, Júlia Vinhaes dos *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.

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.

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.

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

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



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.

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.

SEGATO, Rafael Caldas Esteves *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: manifestações clínicas. *Studies in Health Sciences*, v. 4, n. 3, p. 716-727, 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 ago. 2024.

SOUSA LIMA, Matheus Eugenio de *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.

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.

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.

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; SILVA, Gisele Souza da; CUNHA, Ricardo Corrêa da. Estresse oxidativo na lesão renal de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, v. 17, n. 1, p. 7862-7876, 2024.

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 (Portuguesa)*, 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.

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

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 Ikarstvo*, n. 00, p. 8-8, 2024.