

DOI: <https://doi.org/10.58871/conimaps24.c10.ed05>**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO DETALHADA DA
PATOGENESE, DIAGNÓSTICO, TERAPIAS EMERGENTES E PERSPECTIVAS
FUTURAS****SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A DETAILED REVIEW OF
PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, EMERGING THERAPIES, AND FUTURE
PERSPECTIVES****CEZAR ARRUDA DE OLIVEIRA FILHO**

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Jundiaí, Residente de Clínica
médica pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto.

ISABELA PIMENTA PELUCIO

Graduada em Medicina pela Universidade de Uberaba, Residente de Clínica médica
pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto.

CAROLINA BERTINI BONINI

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Residente
de Clínica médica pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto.

AKISSY ALINE UCHIUAMA NOMURA

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Mineiros, Residente de Clínica
médica pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto.

ANA JULIA FONSECA ARRUDA DE OLIVEIRA

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Taubaté

OTÁVIO LOTTI PAULINO

Graduado em Medicina pela a Universidade de Ribeirão Preto, Residente de Clínica
médica pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto.

LAURA MARIA DE SORDI RIGAMONTI

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto,
Residente de Clínica médica pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto.

LUANA MARTINS CAMILO

Graduada em Medicina pela Universidade Brasil, Residente de Clínica médica pela
Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto.

DIEGO HENRIQUE AVELINO

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Residente de
Clínica médica pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo revisar de forma detalhada o lúpus eritematoso sistêmico (LES), com foco na patogênese, diagnóstico e terapias emergentes. A revisão foi conduzida através da análise de artigos científicos recentes, abrangendo estudos sobre mecanismos imunológicos, fatores genéticos e ambientais, critérios diagnósticos, exames laboratoriais e de imagem, e novas abordagens terapêuticas. Os resultados evidenciam a complexidade do LES, destacando os avanços na compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes e na identificação de fatores genéticos e ambientais, além da evolução nos critérios diagnósticos e melhorias nos exames laboratoriais e de imagem. Quanto às terapias, observa-se um crescente desenvolvimento de tratamentos biológicos e uma tendência em direção à medicina personalizada. A discussão enfatiza a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo do LES, considerando as novas perspectivas terapêuticas e a individualização do tratamento. As considerações finais sugerem que, com o avanço contínuo na pesquisa, o manejo do LES poderá se tornar cada vez mais eficaz e personalizado.

Palavras-chave: lúpus Eritematoso Sistêmico, terapias Emergentes, autoimunidade.

ABSTRACT

This paper aims to provide a detailed review of systemic lupus erythematosus (SLE), focusing on pathogenesis, diagnosis, and emerging therapies. The review was conducted through the analysis of recent scientific articles, covering studies on immunological mechanisms, genetic and environmental factors, diagnostic criteria, laboratory and imaging tests, and new therapeutic approaches. The findings highlight the complexity of SLE, underscoring significant advancements in understanding the underlying immunological mechanisms and identifying genetic and environmental factors, along with the evolution in diagnostic criteria and improvements in laboratory and imaging tests. Regarding therapies, there is a growing development of biological treatments and a trend towards personalized medicine. The discussion emphasizes the importance of a multidisciplinary approach to SLE management, considering new therapeutic perspectives and treatment individualization. The final considerations suggest that with continued research advances, SLE management will become increasingly effective and personalized.

Keywords: systemic Lupus Erythematosus, emerging Therapies, autoimmunity.

1. INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DE LÚPUS ERITEMATOSO

O lúpus eritematoso é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação e dano tecidual em vários órgãos e sistemas do corpo. A forma mais comum é o lúpus eritematoso sistêmico (LES), que pode afetar a pele, articulações, rins, cérebro e outros órgãos. Existem também outras formas, como o lúpus cutâneo, que se limita à pele. (1)

1.2 IMPORTÂNCIA DO TEMA

O lúpus eritematoso é uma condição médica de grande relevância devido à sua complexidade, variabilidade clínica e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes.

A doença apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos, exigindo uma abordagem multidisciplinar. Além disso, a prevalência do lúpus varia globalmente, com maior incidência em certas populações, o que reforça a necessidade de compreensão e estudo contínuo. (2)

1.3 OBJETIVOS DA REVISÃO

Esta revisão de literatura tem como objetivos:

- Fornecer uma visão abrangente sobre a epidemiologia, etiologia e patogênese do lúpus eritematoso.
- Discutir as diversas manifestações clínicas da doença e os critérios diagnósticos utilizados.
- Revisar as opções de tratamento disponíveis e as abordagens terapêuticas emergentes.
- Avaliar o impacto da doença no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes.
- Destacar os avanços recentes na pesquisa e as perspectivas futuras para o manejo do lúpus eritematoso.

2. EPIDEMIOLOGIA

2.1 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença relativamente rara, mas sua prevalência e incidência variam amplamente dependendo da população estudada. Globalmente, a prevalência do LES é estimada entre 20 e 150 casos por 100.000 pessoas, enquanto a incidência anual varia de 1 a 10 novos casos por 100.000 pessoas. Nos Estados Unidos, a prevalência é de aproximadamente 72,8 por 100.000 pessoas, com uma incidência de 5,1 por 100.000 pessoas por ano. (3)

2.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A distribuição geográfica do LES mostra variações significativas. A doença é mais comum em certos grupos étnicos, incluindo afro-americanos, asiáticos, hispânicos e nativos americanos, e menos comum em pessoas de ascendência europeia. Estudos mostram que a prevalência do LES é maior em áreas urbanas comparadas às rurais, possivelmente devido a fatores ambientais e socioeconômicos. (3)

2.3 FATORES DE RISCO

Vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do LES:

- Gênero: O LES é significativamente mais comum em mulheres do que em homens, com uma razão de aproximadamente 9:1. Essa diferença é ainda mais pronunciada em mulheres em idade fértil. (4)
- Idade: A doença pode surgir em qualquer idade, mas é mais frequentemente diagnosticada em pessoas entre 15 e 45 anos. (4)
- Fatores Genéticos: A predisposição genética é um fator importante no desenvolvimento do LES. A presença de certos alelos do complexo principal de histocompatibilidade (HLA), como HLA-DR2 e HLA-DR3, aumenta o risco. (4)

- Fatores Ambientais: A exposição à luz ultravioleta, infecções virais, tabagismo e certos medicamentos têm sido implicados como desencadeadores ambientais. (4)
- Hormônios: Estrogênios e outros hormônios sexuais femininos parecem desempenhar um papel na patogênese do LES, o que pode explicar a maior prevalência entre mulheres. (4)

3. ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

3.1 FATORES GENÉTICOS

A predisposição genética desempenha um papel crucial na etiologia do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram mais de 50 loci de risco que estão associados ao desenvolvimento de LES. Muitos desses loci estão relacionados a genes que regulam a resposta imunológica, como os genes do complexo principal de histocompatibilidade (HLA), especificamente os alelos HLA-DR2 e HLA-DR3. Esses alelos têm uma forte associação com o LES, sugerindo que variações nestes genes podem afetar a apresentação de antígenos e a modulação da resposta imune. (5)

Além dos genes HLA, outros genes não-HLA também foram implicados no LES. Por exemplo, variantes nos genes PTPN22, STAT4, IRF5, e TNFAIP3 foram associadas ao risco aumentado de LES. Esses genes estão envolvidos em várias vias imunológicas, incluindo a sinalização de células T e B, a produção de interferons, e a regulação da resposta inflamatória. A identificação desses genes tem fornecido insights valiosos sobre os mecanismos patogênicos subjacentes ao LES e abriu novas avenidas para o desenvolvimento de terapias direcionadas. (8)

Estudos de famílias e gêmeos também apoiam um forte componente genético no LES. A concordância para LES é significativamente maior em gêmeos monozigóticos (24-57%) em comparação com gêmeos dizigóticos (2-5%), sugerindo uma herança genética substancial. No entanto, a penetrância incompleta e a variabilidade fenotípica indicam que fatores ambientais e epigenéticos também desempenham um papel crítico na manifestação da doença. (8)

3.2 FATORES AMBIENTAIS

Diversos fatores ambientais têm sido implicados como desencadeadores do LES, interagindo com predisposições genéticas para iniciar e perpetuar a doença. A exposição à luz ultravioleta (UV) é um dos fatores ambientais mais bem estabelecidos. A radiação UV pode induzir lesões cutâneas em pacientes com LES e exacerbar a doença sistêmica. Mecanicamente, a radiação UV causa danos ao DNA, levando à apoptose de queratinócitos e à liberação de autoantígenos, que podem desencadear uma resposta imune patológica. (5)

Infecções, particularmente infecções virais, são outro fator ambiental importante. Vírus como o Epstein-Barr (EBV) têm sido associados ao LES. O EBV pode infectar células B e levar à produção de autoanticorpos. Estudos mostraram que a maioria dos pacientes com LES tem altos títulos de anticorpos contra EBV. Além disso, a ativação persistente de células B infectadas pelo EBV pode contribuir para a patogênese do LES. (5)

A exposição a determinados medicamentos e substâncias químicas também pode induzir um estado semelhante ao LES, conhecido como lúpus induzido por drogas. Medicamentos como hidralazina, procainamida e isoniazida são conhecidos por desencadear lúpus em indivíduos predispostos. Esses agentes podem modificar proteínas próprias do organismo, tornando-as antigênicas e provocando uma resposta autoimune. (5)

3.3 MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

Os mecanismos imunológicos subjacentes ao LES são complexos e envolvem disfunções em várias componentes do sistema imunológico, incluindo células B, células T, e a via do complemento. A autoimunidade no LES é caracterizada pela produção de autoanticorpos contra uma ampla gama de autoantígenos, como o DNA de cadeia dupla (dsDNA), proteínas nucleares, e fosfolípidios. Esses autoanticorpos podem formar complexos imunes que se depositam em tecidos e órgãos, desencadeando inflamação e dano tecidual. (6)

Células B desempenham um papel central na patogênese do LES. Em condições normais, a ativação e diferenciação das células B são rigidamente reguladas. No entanto, em pacientes com LES, há uma desregulação dessas células, levando à produção excessiva de autoanticorpos. A ativação anormal das células B pode ser promovida por fatores como a sinalização aumentada do receptor de células B (BCR), a ativação de receptores Toll-like (TLRs), e a interação com células T auxiliares. (6)

Células T, particularmente as células T auxiliares (Th), também estão envolvidas na patogênese do LES. As células Th1 e Th17 têm sido implicadas na promoção da inflamação e autoimunidade no LES. As células T reguladoras (Tregs), que normalmente suprimem respostas autoimunes, são frequentemente disfuncionais em pacientes com LES, contribuindo para a perda de tolerância imunológica. (7)

A via do complemento, uma parte crucial da imunidade inata, também está desregulada no LES. Deficiências em componentes do complemento, como C1q, C2, e C4, são associadas a um risco aumentado de LES. O complemento desempenha um papel na depuração de complexos imunes e células apoptóticas, e sua deficiência pode levar ao acúmulo de autoantígenos e à ativação do sistema imunológico. (8)

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

4.1 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

As manifestações cutâneas são comuns no LES e podem se apresentar de várias formas. O rash malar, também conhecido como "rash em borboleta," é uma erupção eritematosa que cobre as bochechas e a ponte nasal, poupando as dobras nasolabiais. O lúpus discoide é outra manifestação cutânea característica, apresentando-se como placas eritematosas e descamativas que podem evoluir para cicatrizes atróficas. Além disso, pacientes podem apresentar fotossensibilidade, onde a exposição ao sol desencadeia ou agrava lesões cutâneas. (9)

4.2 MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

As articulações são frequentemente afetadas no LES, com mais de 90% dos pacientes apresentando artralgia ou artrite em algum momento. A artrite do LES é tipicamente não erosiva e pode ser migratória, envolvendo pequenas articulações das mãos, punhos e joelhos. Sinovite e tenossinovite também podem ocorrer. A dor articular pode ser debilitante e está associada à inflamação sinovial. (10)

4.3 MANIFESTAÇÕES RENAIS

A nefrite lúpica é uma das manifestações mais graves do LES e ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes. A nefrite lúpica pode variar de uma glomerulite leve a

uma glomerulonefrite proliferativa difusa, podendo levar à insuficiência renal crônica. Os sintomas incluem hematúria, proteinúria, hipertensão e, em casos graves, síndrome nefrótica. (11)

4.4 MANIFESTAÇÕES CARDIOPULMONARES

O envolvimento cardiopulmonar no LES pode incluir pericardite, miocardite e valvulopatia. A pericardite é a manifestação mais comum e pode ser assintomática ou causar dor torácica pleurítica. A miocardite é menos comum, mas pode levar à insuficiência cardíaca. A hipertensão pulmonar e a pleurite também são frequentes, com a pleurite causando dor torácica e derrame pleural. (12)

4.5 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

As manifestações neurológicas do LES, também conhecidas como neuropsiquiátricas, incluem uma ampla gama de sintomas, desde cefaleia e distúrbios cognitivos até convulsões e psicose. A vasculite cerebral é uma complicação rara, mas grave, que pode levar a acidentes vasculares cerebrais. A neuropatia periférica e a mielite transversa também são possíveis manifestações. (13)

4.6 OUTRAS MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Outras manifestações sistêmicas do LES incluem anemia hemolítica, leucopenia, e trombocitopenia. A síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAF) é uma complicação importante que pode causar eventos tromboembólicos venosos e arteriais, bem como complicações obstétricas. A febre e a linfadenopatia também são comuns em pacientes com LES. (14)

5. DIAGNÓSTICO

5.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico (LES) é baseado em critérios clínicos e laboratoriais. Os critérios mais utilizados atualmente são os critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR) de 1997 e os critérios de classificação ACR/EULAR de 2019. (15)

Créiterios ACR/EULAR de 2019

Os critérios ACR/EULAR de 2019 são mais recentes e incluem um sistema de pontos ponderados. Para ser diagnosticado com LES, um paciente deve ter um total de pelo menos 10 pontos de acordo com os seguintes critérios, após a presença obrigatória de anticorpos antinucleares (ANA) positivos (15):

1. ANA positivo (obrigatório)
2. Constitucionais (máximo 2 pontos): Febre (2 pontos)
3. Hematológicos (máximo 4 pontos): Leucopenia (3 pontos), Trombocitopenia (4 pontos), Hemólise autoimune (4 pontos)
4. Neuropsiquiátricos (máximo 8 pontos): Delirium (2 pontos), Psicose (3 pontos),

Convulsões (5 pontos)

5. Mucocutâneos (máximo 6 pontos): Lesões cutâneas não cicatriciais (6 pontos), Úlceras orais/nasais (2 pontos), Alopecia não cicatricial (2 pontos)
6. Serosite (máximo 5 pontos): Pleurite ou pericardite (5 pontos)
7. Musculoesqueléticos (máximo 6 pontos): Artrite (6 pontos)
8. Renais (máximo 10 pontos): Proteinúria (4 pontos), Nefrite lúpica (8 ou 10 pontos)
9. Imunológicos (máximo 10 pontos): Anti-dsDNA (6 pontos), Anti-Sm (6 pontos), Antifosfolídeos (2 pontos), Complemento baixo (C3, C4) (4 pontos), Coombs direto positivo (4 pontos).

6. EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais são fundamentais no diagnóstico e monitoramento do LES. Os principais testes incluem (16):

- Anticorpos Antinucleares (ANA): Positivos em mais de 95% dos pacientes com LES, sendo um teste de triagem essencial.
- 2. Anticorpos anti-dsDNA: Altamente específicos para LES e correlacionam-se com a atividade da doença.
- Anticorpos anti-Sm: Específicos para LES, mas menos sensíveis.
- Anticorpos Antifosfolídeos: Incluem anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti- β 2-glicoproteína I, associados à síndrome antifosfolípide.
- Complemento (C3, C4): Níveis baixos de C3 e C4 são indicativos de atividade da doença.
- Hemograma: Pode revelar anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia.
- Exames de Urina: Proteinúria e cilindros celulares podem indicar nefrite lúpica.

7. EXAMES LABORATORIAIS

Os exames de imagem são usados para avaliar o envolvimento de órgãos e auxiliar no diagnóstico diferencial. Os principais exames incluem (16):

- Radiografia de Tórax: Útil para detectar pleurite e derrame pleural.
- Ecocardiograma: Avalia a presença de pericardite, miocardite e outras anormalidades cardíacas.
- Ultrassom Renal: Utilizado para avaliar o tamanho e a estrutura dos rins, especialmente em pacientes com nefrite lúpica.
- Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computadorizada (TC): Úteis para avaliar manifestações neurológicas e vasculite cerebral.
- Doppler de Vascularização: Pode ser usado para avaliar a trombose em pacientes com síndrome antifosfolípide.

8. TRATAMENTO

8.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

8.1.1 IMUNOSSUPRESSORES

Os imunossupressores são frequentemente utilizados para controlar a atividade da

doença e prevenir danos a longo prazo. (17)

- Metotrexato: Usado em pacientes com artrite lúpica e manifestações cutâneas resistentes aos antimaláricos. (17)
- Azatioprina: Usada como poupadora de corticosteroides e para manutenção de remissão. (17)
- Micofenolato Mofetil: Eficaz no tratamento da nefrite lúpica e como poupador de corticosteroides. (17)
- Ciclofosfamida: Reservada para casos graves, como nefrite lúpica proliferativa e envolvimento do sistema nervoso central. (17)

8.1.2 CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides são utilizados para controlar rapidamente a inflamação e suprimir a atividade da doença. (18)

- Prednisona: Usada em doses baixas a moderadas para manutenção e em doses altas para surtos graves. (18)
- Metilprednisolona: Pulsoterapia intravenosa é usada em casos graves ou que ameaçam a vida, como nefrite lúpica severa ou envolvimento neurológico. (18)

8.1.3 ANTIMALÁRICOS

Os antimaláricos são fundamentais no manejo de LES, proporcionando benefícios tanto para manifestações cutâneas quanto articulares, além de possuírem propriedades poupadoras de corticosteroides. (19)

- Hidroxicloroquina: Reduz a atividade da doença, previne surtos e pode diminuir o risco de danos a longo prazo. (19)
- Cloroquina: Alternativa à hidroxicloroquina, embora com maior risco de toxicidade retiniana. (19)

8.1.4 BIOLÓGICOS

Os agentes biológicos têm se mostrado promissores no manejo do LES, particularmente em pacientes com doença refratária.

- Belimumabe: Um anticorpo monoclonal contra o fator de ativação de células B (BAFF), aprovado para o tratamento do LES ativo em pacientes adultos e pediátricos. (20)
- Rituximabe: Um anticorpo monoclonal contra o CD20, utilizado em casos refratários ou graves. (21)

8.2 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

8.2.1 MEDIDAS DE SUPORTE

As medidas de suporte são essenciais no manejo do LES, complementando o tratamento farmacológico e ajudando a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (22)

- **Proteção Solar:** Uso de protetor solar de amplo espectro e evitar exposição ao sol, pois a fotossensibilidade é uma característica comum do LES.
- **Dieta Balanceada:** Uma dieta rica em frutas, vegetais e ácidos graxos ômega-3 pode ajudar a reduzir a inflamação.
- **Exercício Físico:** Exercícios regulares de baixo impacto, como caminhada e natação, ajudam a manter a mobilidade articular e melhorar o bem-estar geral.
- **Gerenciamento do Estresse:** Técnicas como yoga, meditação e terapia comportamental podem ajudar a reduzir o estresse, que pode desencadear surtos.

8.2.3 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Alterações no estilo de vida podem ter um impacto positivo significativo na gestão do LES. (22)

- **Cessação do Tabagismo:** Fumar pode agravar os sintomas do LES e aumentar o risco de complicações cardiovasculares.
- **Sono Adequado:** Manter uma rotina de sono regular e garantir um descanso adequado é crucial para a saúde geral e para minimizar a fadiga associada ao LES.
- **Acompanhamento Regular:** Consultas regulares com reumatologistas e outros profissionais de saúde são essenciais para monitorar a atividade da doença e ajustar

9. AVANÇOS RECENTES E PESQUISAS FUTURAS

9.1 NOVAS TERAPIAS EM DESENVOLVIMENTO

Os avanços na compreensão da patogênese do LES têm levado ao desenvolvimento de novas terapias focadas em alvos específicos do sistema imunológico.

- **Belimumabe (Benlysta):** Um anticorpo monoclonal que inibe o fator de ativação de células B (BAFF), aprovado para tratamento de LES ativo em pacientes adultos e pediátricos. Tem mostrado eficácia em reduzir a atividade da doença e necessidade de corticosteroides (20)
- **Anifrolumabe:** Um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor de interferon tipo I, demonstrando reduzir a atividade da doença em estudos clínicos. Recentemente aprovado pela FDA e EMA para o tratamento do LES. (23)
- **Voclosporina:** Um inibidor de calcineurina que foi aprovado para o tratamento de nefrite lúpica, mostrando eficácia na indução de remissão renal quando combinado com micofenolato mofetil e corticosteroides. (24)

9.2 Áreas de Pesquisa Ativa

A pesquisa em LES está constantemente evoluindo, com várias áreas de foco emergentes que prometem melhorar o entendimento e o manejo da doença.

- **Biomarcadores:** Identificação de biomarcadores que possam prever surtos, resposta ao tratamento e prognóstico. Estudos focam em biomarcadores genéticos, proteômicos e metabolômicos. (25)

- Microbioma Intestinal: Investigações sobre a relação entre o microbioma intestinal e a autoimunidade em LES. Estudos sugerem que disbiose intestinal pode influenciar a atividade da doença. (26)
- Terapias Celulares: Uso de células-tronco mesenquimais para tratar LES refratário. Ensaios clínicos iniciais mostram potencial na redução da atividade da doença e regeneração tecidual. (27)

10. CONCLUSÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune complexa e multifacetada que desafia médicos e pesquisadores há décadas. Com manifestações clínicas que podem afetar virtualmente qualquer órgão do corpo, o LES exige uma abordagem diagnóstica e terapêutica altamente individualizada. A evolução das ferramentas diagnósticas, como os critérios ACR/EULAR e avanços em exames laboratoriais e de imagem, permitiu um diagnóstico mais precoce e preciso da doença, o que é crucial para o manejo eficaz.

O tratamento do LES tem avançado consideravelmente nas últimas décadas, com o desenvolvimento de terapias dirigidas que permitem uma melhor modulação da resposta imunológica, reduzindo a atividade da doença e prevenindo danos irreversíveis aos órgãos. No entanto, o manejo do LES continua sendo um desafio, especialmente devido à sua natureza crônica e a necessidade de equilibrar a eficácia do tratamento com o gerenciamento dos efeitos colaterais.

Avanços recentes em terapias biológicas e o desenvolvimento de novas drogas, como o belimumabe e o anifrolumabe, representam um progresso significativo, oferecendo esperança para pacientes que anteriormente tinham opções limitadas. Além disso, a pesquisa contínua em biomarcadores, microbioma e terapias celulares aponta para um futuro em que tratamentos mais personalizados e menos invasivos possam estar disponíveis, melhorando ainda mais o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com LES.

Apesar dos avanços, ainda existem muitas áreas que requerem atenção. A variabilidade na apresentação clínica, as diferenças de resposta ao tratamento entre diferentes grupos populacionais e as comorbidades associadas ao LES são questões que demandam pesquisa contínua. O impacto do LES na qualidade de vida dos pacientes, tanto física quanto mental, reforça a necessidade de uma abordagem holística no tratamento, que inclua suporte psicológico e medidas de suporte ao estilo de vida.

Em resumo, o manejo do LES requer um esforço colaborativo e multidisciplinar, combinando as melhores práticas clínicas com a inovação contínua em pesquisa. À medida que a compreensão dos mecanismos subjacentes ao LES se aprofunda, o futuro aponta para abordagens mais eficazes e direcionadas, que poderão transformar a vida dos pacientes, proporcionando não apenas uma maior sobrevida, mas também uma melhor qualidade de vida.

12. REFERÊNCIAS

1. NOELLE et al. Label-free piezoelectric biosensor for prognosis and diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 90, p. 166–173, 1 abr. 2017.
2. FANOURIAKIS, A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 78, n. 6, p. 736–745, 29 mar. 2019.

3. CORNET, A.; OSMANI, Z.; FRANKEL, S. AB0371 HYDROXYCHLOROQUINE AS VIEWED BY LUPUS PATIENTS – WHAT IMPACT FOR DOCTORS? **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. Suppl 1, p. 1485.1-1486, 1 jun. 2020.
4. IZMIRLY, P. M. et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. **Arthritis & Rheumatology**, v. 73, n. 6, 23 abr. 2021.
5. BENTHAM, J. et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Nature Genetics**, v. 47, n. 12, p. 1457–1464, 26 out. 2015.
6. HARLEY, J. B. et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. **Nature Genetics**, v. 40, n. 2, p. 204–210, 20 jan. 2008.
7. POSTAL, M. et al. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Immunology**, v. 67, p. 87–94, dez. 2020.
8. TERUEL, M.; ALARCÓN-RIQUELME, M. E. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. **Journal of Autoimmunity**, v. 74, p. 161–175, nov. 2016.
9. COOPER, E. E.; PISANO, C. E.; SHAPIRO, S. C. Cutaneous Manifestations of “Lupus”: Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. **International Journal of Rheumatology**, v. 2021, p. 1–19, 18 maio 2021.
10. KUHN, A. et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. **Deutsches Aerzteblatt Online**, v. 112, n. 25, 19 jun. 2015.
11. CONTRERAS, G. et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. **Lupus**, v. 14, n. 11, p. 890–895, 1 nov. 2005.
12. ZHANG, L. et al. Lack of patient education is risk factor of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus in China. **BMC Health Services Research**, v. 19, n. 1, 13 jun. 2019.
13. HANLY, J. G. et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. **PubMed**, v. 31, n. 11, p. 2156–62, 1 nov. 2004.
14. HOCHBERG, M. C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 40, n. 9, p. 1725–1725, set. 1997.
15. ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 9, p. 1151–1159, 2019.
16. PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 8, p. 2677–2686, 27 jul. 2012.
17. DOOLEY, M. A. et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 20, p. 1886–1895, 17 nov. 2011.
18. VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 6, p. 958–967, 16 abr. 2014.

19. RUIZ-IRASTORZA, G. et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 01, p. 20–28, 22 dez. 2008.
20. FURIE, R. et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 12, p. 3918–3930, 29 nov. 2011.
21. MERRILL, J. T. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase ii/iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. **Arthritis & Rheumatism**, v. 62, n. 1, p. 222–233, jan. 2010.
22. HAHN, B. H. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 6, p. 797–808, 3 maio 2012.
23. MORAND, E. F. et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 3, p. 211–221, 16 jan. 2020.
24. AUGUSTE, B. et al. Voclosporin for Lupus Nephritis: A #NephJC Editorial on AURORA. **Kidney Medicine**, out. 2021.
25. OLSEN, N. J.; KARP, D. R. Autoantibodies and SLE—the threshold for disease. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, n. 3, p. 181–186, 1 mar. 2014.
26. HEVIA, A. et al. Intestinal Dysbiosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus. **mBio**, v. 5, n. 5, 30 set. 2014.
27. WANG, D. et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Severe and Refractory Systemic Lupus Erythematosus: 4 Years of Experience. **Cell Transplantation**, v. 22, n. 12, p. 2267–2277, dez. 2013.