

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: MANIFESTAÇÕES MULTISSISTÊMICAS, ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E OS SEUS DESAFIOS

LUPUS ERYTHEMATOSUS SYSTEMICUS: MULTISYSTEMIC MANIFESTATIONS, THERAPEUTIC APPROACHES AND THEIR CHALLENGES

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: MANIFESTACIONES MULTISISTÊMICAS, ENFOQUES TERAPÉUTICOS Y SUS DESAFÍOS

Raíra dos Santos Xavier¹
Pedro Henrique Guimarães Ferreira Pinto²
Isabela Jacinto Medeiros³
Lavínia Santos Farias⁴
Paola Senatore Ribeiro⁵
Tamires Santos Franco⁶
Emílio Conceição de Siqueira⁷

RESUMO: Esse artigo buscou analisar as manifestações, abordagens e desafios do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Essa é uma doença autoimune crônica, multifatorial, apresentando sintomas variados, desde manifestações cutâneas leves até complicações graves. Com os avanços na imunologia, o diagnóstico e tratamento evoluíram, destacando-se a detecção de anticorpos como anti-DNA e anti-Sm. A complexidade do LES, que envolve fatores genéticos, ambientais e hormonais, dificulta o diagnóstico precoce, resultando frequentemente em danos irreversíveis aos órgãos. O manejo da doença requer uma abordagem multidisciplinar, considerando a interação entre diversos fatores. O tratamento varia de acordo com a gravidade dos sintomas, podendo incluir antimaláricos, imunossuppressores e anticorpos monoclonais. Além disso, a qualidade de vida dos pacientes é afetada por desafios psicológicos e complicações graves, como problemas cardiovasculares e renais, que demandam monitoramento contínuo.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Reumatologia. Autoimune.

ABSTRACT: This article sought to analyze the manifestations, approaches, and challenges of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). This is a chronic, multifactorial autoimmune disease, with varied symptoms, from mild skin manifestations to severe complications. With advances in immunology, diagnosis and treatment have evolved, especially the detection of antibodies such as anti-DNA and anti-Sm. The complexity of SLE, which involves genetic, environmental, and hormonal factors, makes early diagnosis difficult, often resulting in irreversible organ damage. The management of the disease requires a multidisciplinary approach, considering the interaction between several factors. Treatment varies according to the severity of symptoms, and may include antimalarials, immunosuppressants, and monoclonal antibodies. In addition, patients' quality of life is affected by psychological challenges and serious complications, such as cardiovascular and kidney problems, which require continuous monitoring.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Rheumatology. Autoimmune.

¹Discente, Universidade de Vassouras.

²Medico da Família e Comunidade, Graduado pela Universidade Estácio de Sá.

³Discente, Universidade de Vassouras.

⁴Discente, Universidade de Vassouras.

⁵Discente, Universidade de Vassouras.

⁶Discente, Universidade de Vassouras.

⁷Docente, Universidade de Vassouras.

RESUMEN: Este artículo buscó analizar las manifestaciones, abordajes y desafíos del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Se trata de una enfermedad autoinmune crónica, multifactorial, con síntomas variados, desde manifestaciones cutáneas leves hasta complicaciones graves. Con los avances en inmunología, el diagnóstico y el tratamiento han evolucionado, especialmente la detección de anticuerpos como el anti-ADN y el anti-Sm. La complejidad del LES, que involucra factores genéticos, ambientales y hormonales, dificulta el diagnóstico temprano, lo que a menudo resulta en daño irreversible a los órganos. El manejo de la enfermedad requiere un abordaje multidisciplinario, considerando la interacción entre varios factores. El tratamiento varía según la gravedad de los síntomas y puede incluir antipalúdicos, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales. Además, la calidad de vida de los pacientes se ve afectada por desafíos psicológicos y complicaciones graves, como problemas cardiovasculares y renales, que requieren un seguimiento continuo.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico. Reumatología. Autoinmune.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é conhecido por ser uma doença multifatorial, crônica com manifestações em diversos sistemas e órgãos do corpo humano. Quando se trata dos sintomas que podem ser apresentados, pode-se ter diferentes graus de gravidade, desde complicações leves como as manifestações cutâneas até as manifestações mais graves como disfunções cardíacas, renais e hematológicas. Podendo acometer pacientes com qualquer faixa etária e sexo biológico, entretanto sendo mais comum em mulheres que estão na idade fértil, sobretudo naquelas com ascendências africana e hispânica (PAIVA BD, et al., 2022).

102

No século XX foi a primeira vez que foi descrito o LES como a presença de lesões dermatológicas em face semelhantes a face de um lobo, sendo o nome originário do latim. Todavia, com o passar dos séculos e o avançar da medicina, sobretudo a imunologia, o diagnóstico e o tratamento tiveram sua evolução, principalmente no que tange a detecção de anticorpos, como anti-DNA e anti-Sm para detecção da doença (NERI HVN, et al., 2024).

O LES pode ser considerado uma complexa doença autoimune, uma vez que o mesmo consegue afetar múltiplos órgãos e sistemas do corpo humano. Esse fator acaba por tornar o diagnóstico desafiador para ser realizado, desse modo, na maioria das vezes acaba sendo feito de forma mais tardia. Isso ocorre devido à complexa interação dos fatores genéticos, ambientais e imunes. Fato este, que torna a terapêutica e o manejo do LES algo difícil. Apesar disso, com os avanços da medicina molecular é possível que sejam realizadas abordagens individualizadas caso a caso (ALLEN ME, et al., 2021).

Carvalho ABE, et al. (2024) descrevem sobre a importância da realização da abordagem terapêutica multidisciplinar para o melhor controle da doença, uma vez que a mesma apresenta interação entre diversos fatores, como: ambiente, genética, imune e hormonal.

A problemática diagnóstica da doença encontra-se no amplo espectro de sintomas que podem ocorrer, portanto, dificultando o diagnóstico precoce. Dessa maneira, a falta de terapêutica adequada estabelecida em tempo certo, pode acarretar complicações mais severas, como: insuficiência renal devido à evolução da nefrite lúpica. Os casos mais graves de insuficiência renal podem necessitar até mesmo do procedimento de diálise ou de transplante renal (PAIVA BD, et al., 2022).

Nesse contexto, torna-se essencial a compreensão da fisiopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico, bem como os tratamentos existentes e, também aqueles que estão em estudo. O objetivo desta revisão é reunir informações sobre as manifestações que essa doença pode apresentar, bem como suas formas de tratamento.

DISCUSSÃO

As Manifestações Multissistêmicas e o Diagnóstico de LES

Segundo Carvalho ABE, et al. (2024) o LES pode acometer os rins, o coração, os vasos sanguíneos, o sistema nervoso, a pele, os pulmões, os músculos e as articulações e é devido a esse caráter multissistêmico que existe impacto significativo na mortalidade e na morbidade desses pacientes. Isso ocorre porque o sistema imunológico desses pacientes ataca suas células e tecidos saudáveis. De maneira geral, a patogênese da patologia é incerta, entretanto sabe-se que estão envolvidos fatores ambientais (radiação UV, tabagismo e outros), genéticos, epigenéticos e hormonais (MORAES VT, et al., 2022).

Para se realizar o diagnóstico de LES é preciso que se tenha a presença conjunta de sinais clínicos e laboratoriais, por exemplo, presença de autoanticorpo e sinais de inflamação em diversos órgãos. Como essa patologia pode apresentar uma infinidade de manifestações, dificultando assim o diagnóstico precoce, a maior parte dos pacientes fica suscetível a apresentarem irreversíveis danos aos órgãos (ALLEN ME, et al., 2021). Os autoanticorpos, como o antinuclear (ANA), anti-Ro e antifosfolipídeos, são bastante importantes quando se trata do LES. Entretanto, mesmo com a positividade dos mesmos, o diagnóstico necessita de uma combinada análise de outros critérios, utilizando muitas das vezes o SLICC e EULAR/ACR. Isso ocorre, porque indivíduos saudáveis também podem apresentar presença de ANA positivo em seus exames laboratoriais (CARVALHO ABE, et al., 2024).

Paiva, BD., et al (2022) descreveram através de uma revisão bibliográfica sobre o importante impacto do diagnóstico precoce e da terapêutica adequada para a melhora da

qualidade de vida de pacientes que apresentam LES. Podendo até mesmo alterar os níveis de sobrevida, aumentando-os de forma considerável. Entretanto, é imprescindível destacar que a medicina, apesar dos seus avanços, ainda enfrenta grandes limitações quando se trata da sobrevida dos pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistemático (LES). Isso ocorre, principalmente devido às complicações que a doença pode gerar, de forma especial os acometimentos renais.

Algumas complicações relacionadas ao LES podem agravar ainda mais o quadro do doente, como anemia, leucopenia e trombocitopenia. Apesar disso, nos últimos anos o prognóstico desses pacientes tem tido uma crescente melhora, uma vez que novas terapêuticas estão sendo utilizadas de maneira eficaz (CARVALHO ABE, et al., 2024).

Allen ME., et al (2021) afirmam que o desenvolvimento de novas tecnologias como a transcriptômica, de caráter molecular, auxilia na identificação dos diversos subtipos que essa patologia pode apresentar. Por sua vez, isso acaba facilitando os diagnósticos, tornando-os mais precisos e, ainda, deixando individualizada as prescrições para cada paciente.

A Base da Terapêutica do LES

A escolha do tratamento adequado para cada paciente irá variar de acordo com a complexidade dos sinais e sintomas apresentados. Casos mais leves, podem ser utilizados antimaláricos, como a hidroxicloroquina, associado ao uso de baixa dose de corticoide e de anti-inflamatórios. Pacientes considerados moderados e graves necessitam de realização da imunossupressão que pode ser realizada através do Metotrexato e da Ciclofosfamida. Algumas terapias imunológicas, em uso em pacientes portadores de LES, demonstra melhora da qualidade de vida, em especial aqueles que apresentam diagnóstico de LES ocasionando nefrite lúpica e manifestações hematológicas (CARVALHO ABE, et al., 2024).

Atualmente, as terapias existentes para LES apresentam um foco na modulação do sistema imune. Entretanto, com o avanço da medicina tem sido possível a utilização de anticorpos monoclonais, por exemplo, o Anifrolumabe e o Belimumabe. O Anifrolumabe atua de forma a neutralizar o interferon do tipo I, já o Belimumabe consegue inibir o BlyS, sendo que essas duas medicações buscam diminuir a atividade da patologia. Além dessas terapêuticas, também existe a depleção de células B através do uso de Rituximabe, entretanto, ainda carece de estudos sobre sua eficácia total no controle do LES. O uso de inibidores das vias JAK/STAT

e mTOR e, também outras terapêuticas tendo base na nanotecnologia estão sendo estudadas para tornar cada vez mais seguros os tratamentos (ALLEN ME, et al., 2021).

Para MORAES VT, et al. (2022) os fatores dietéticos podem estar envolvidos e influenciando na resposta imune. Ocorrendo da seguinte forma: consumo moderado de carboidratos, proteínas e ácidos graxos essenciais podem atuar de maneira a diminuir a resposta inflamatória e melhorar tanto a qualidade de vida quanto o prognóstico do doente.

A terapia dupla com rituximabe e belimumabe é bastante eficaz no tratamento de LES, já que ajuda a melhorar os sintomas e a reduzir os autoanticorpos. Diferentemente do atacicept e o ustecinumab que tiveram alguns estudos associando o seu uso a diminuição da atividade da patologia. Demais fármacos, como: Hidroxicloroquina, antimaláricos e vitamina D devem ser usados apenas em casos específicos. Além disso, foi demonstrado que a terapia psicológica pode contribuir para a adesão ao tratamento e melhora da qualidade de vida. Todavia, ainda existe uma limitação nos estudos apresentados sobre as novas terapêuticas, sendo necessário a realização de novas pesquisas para comprovação da eficácia (MACEDO RM, et al., 2020).

O uso de vitamina D na terapêutica do LES apresenta bom perfil de segurança e de tolerabilidade, em uma dose de vitamina D₃ de até 4000 UI diária, para investigar os seus efeitos no interferon tipo I (IFN). Uma vez que o IFN é uma citocina que modula a resposta imune, geralmente aumentada em pacientes com LES. Entretanto, sua utilização no estudo não reduziu a assinatura do sinal do IFN em pacientes com deficiência de vitamina D₃ (ARANOW C, et al., 2015).

O uso de antimaláricos, como a Hidroxicloroquina para o tratamento de sintomatologia dermatológica foi eficaz em um estudo japonês. Foi demonstrado uma melhora da afecção dermatológica, em uma ou mais lesões, em 87% dos pacientes estudados. Tendo também como resultado final o fato de 74% dos pacientes tratados de forma sistêmica, terem apresentado diminuição da atividade da doença em 32 semanas de tratamento com a Hidroxicloroquina (OTOTAKE Y, et al., 2019).

O uso de Baricitinibe oral em pacientes em atividade da doença foi descrito como tendo um perfil de melhora dos sintomas e sinais, em uma dosagem diária de 4mg. Além disso, foi estabelecido que o medicamento apresentou melhora de quadros de artrite e dor em articulações, tendo também efeito no tratamento de diversas afecções dermatológicas, como alopecia, dermatite atópica e outros (WALLACE DJ, et al., 2018).

Conceição CTM, et al. (2019) avaliaram através de um estudo a eficácia da terapia psicoanalítica para melhoramento da ansiedade, depressão e melhor aprimoramento de estratégias para enfrentamento da doença. Como resultado foi percebido que a psicoterapia, através de uma psicanálise, foi eficaz para o desenvolvimento de diversas habilidades de enfrentamento do LES, diminuição dos quadros psicológicos e melhora da qualidade de vida.

Os Desafios apresentados por pacientes portadores de LES

É importante lembrar sobre a qualidade de vida em pacientes portadores de LES, uma vez que o impacto nela é significativo, porque comumente esses pacientes enfrentam diversos desafios psicológicos, como aumento de quadros depressivos e de quadros de ansiedade generalizada. Isso acontece, principalmente, devido à imprevisibilidade e a gravidade dos sintomas que esses pacientes podem ser acometidos (PAIVA BD, et al., 2022).

As complicações cardiovasculares e renais são as principais e as mais graves relacionadas a perda da qualidade de vida de pacientes com LES, aumentando o risco de morbidade e mortalidade. Além delas, esses indivíduos podem também apresentar manifestações musculoesqueléticas, neuropsiquiátricas e pulmonares, que necessitam de um manejo contínuo e cuidadoso por parte do médico e equipe de saúde (CARVALHO ABE, et al., 2024).

106

A diversidade de sintomas que esses pacientes apresentam e os surtos agudos dos mesmos pode ser considerado um grande desafio, haja vista que afeta drasticamente a qualidade de vida. Além disso, essas exacerbações podem acarretar em prejuízos de função renal, neurológica e distúrbios hematológicos (NERI HVN, et al., 2024).

Um estudo espanhol que ocorreu através de um questionário entre 2015 e 2016 buscou compreender a relação entre a qualidade de vida relacionada à saúde (HR-QoL) e os custos à saúde de pacientes que apresentam LES. Foi utilizado grupos de risco clínico (CRGs) de maneira classificatória com relação aos níveis de multimorbidade e necessidades de saúde, para aplicação do questionário. Como resultado, a maior parte dos pacientes, sobretudo mulheres, encontravam-se nos CRGs 5 e 6, apresentando limitações em mobilidade, atividades cotidianas e presença de dor. Com isso, foi percebido que com o passar da idade e da gravidade da doença ocorre um prejuízo no HR-QoL, aumentando exponencialmente os custos para o tratamento de acordo com a gravidade do CRG apresentada. Sendo, estimado gastos médios de cerca de

€8432,85, sendo majoritariamente aglomerado nos grupos onde a qualidade de vida é mais afetada (IVORRA JAR, et al.,2019).

Pacientes grávidas portadoras de LES também estão sujeitas às manifestações multissistêmicas da doença e aos desafios que ela apresenta, levando a uma gravidez de alto risco, pelas chances de exacerbação do LES, que pode acarretar em diversos sintomas durante o curso da gestação, entre eles, hipertensão arterial sistêmica (HAS), disfunção renal e presença de hemorragias. Desse modo, é imprescindível realizar um monitoramento constante e adequado dessa gestação, uma vez que grávidas portadoras LES apresentam maiores chances de apresentarem pré-eclâmpsia e outras patologias que podem afetar tanto a mãe quanto o feto, elevando o risco de prematuridade e complicações no período neonatal (PAIVA BD, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fundamental que sejam realizadas maiores pesquisas sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), visando aprimorar o cuidado e a terapêutica dos pacientes. Buscando cada vez mais opções terapêuticas que ocasionam menores efeitos colaterais, a fim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Outrossim, é fundamental a busca de novos biomarcadores que permitam um diagnóstico precoce, contribuindo, dessa forma, para a compreensão da doença e de possíveis lacunas no conhecimento da mesma. A importância de uma abordagem multidisciplinar se destaca, pois os pacientes necessitam de cuidados que abrangem não apenas o tratamento físico, mas também o suporte psicológico e social.

107

REFERÊNCIAS

ALLEN ME, et al. Leveraging Heterogeneity in Systemic Lupus Erythematosus for New Therapies. *Trends Mol Med*, 2021; 27(2): 152-171.

ARANOW C, et al. Double-blind randomized placebo controlled trial of the effect of vitamin D₃ on the interferon signature in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2015.

CARVALHO ABE, et al. Lúpus eritematoso sistêmico - uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2024.

CONCEIÇÃO CTM, et al. Psychoanalytic psychotherapy improves quality of life, depression, anxiety and coping in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled randomized clinical trial. *Adv Rheumatol*, 2019.

IVORRA JAR, et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: a Spanish study based on patient reports. *Clin Rheumatol*, 2019; 38(7): 1857-1864.

JESUZ AK, CAMARGO RS. Modalidades de tratamento no lúpus eritematoso sistêmico: revisão de literatura, 2000 a 2010. *Cadernos da Escola de Saúde*, 2017.

MACEDO RM, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: relação entre os diferentes tratamentos e evolução clínica. *Rev Med (São Paulo)*, 2020.

MORAES VT, et al. A influência da dieta no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão de literatura atualizada. *Brazilian Journal of Development*, 2022.

NERI HVN, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão abrangente da epidemiologia, manifestações clínicas, abordagens diagnósticas e avanços no tratamento. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação - REASE*, 2024.

OTOTAKE Y, et al. Varied responses to and efficacies of hydroxychloroquine treatment according to cutaneous lupus erythematosus subtypes in Japanese patients. *J Dermatol*, 2019.

PAIVA BD, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico e suas complicações. *Ensaio USF*, 2022.

WALLACE DJ, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2018.