

## RELEVÂNCIA DO PERFIL DE INTERFERON COMO BIOMARCADOR NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

### RELEVANCE OF INTERFERON PROFILE AS A BIOMARKER IN EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

### RELEVANCIA DEL PERFIL DE INTERFERÓN COMO BIOMARCADOR EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Julio Cesar Guedes Filho<sup>1</sup>  
Lucca de Oliveira Rocha<sup>2</sup>  
João Gabriel de Carvalho Colares<sup>3</sup>  
Victor Esteves Antunes Fonseca<sup>4</sup>

**RESUMO:** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica com manifestações clínicas variadas, dificultando seu diagnóstico precoce e manejo adequado. A assinatura de interferon tipo I tem emergido como um biomarcador promissor no contexto do LES, devido à sua capacidade de refletir a ativação do sistema imunológico e a presença de manifestações sistêmicas graves. O objetivo deste estudo é revisar a literatura atual sobre o perfil de interferon como ferramenta diagnóstica precoce no LES, com foco em sua sensibilidade, especificidade e correlação com outras características imunológicas e clínicas. O perfil de interferon tem mostrado elevada sensibilidade na detecção precoce do LES, podendo ser utilizado como indicador de atividade da doença e de risco para complicações. Apesar das limitações, como a influência de fatores externos e a heterogeneidade nos métodos de análise, a incorporação desse biomarcador nos protocolos diagnósticos pode aprimorar a acurácia e permitir intervenções terapêuticas mais eficazes. Este biomarcador, combinado com outros testes clínicos e laboratoriais, pode contribuir significativamente para o diagnóstico precoce e a personalização do tratamento no LES.

837

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico. Biomarcadores. Interferon.

**ABSTRACT:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with varied clinical manifestations, making its early diagnosis and adequate management difficult. The type I interferon signature has emerged as a promising biomarker in the context of SLE, due to its ability to reflect the activation of the immune system and the presence of severe systemic manifestations. The aim of this study is to review the current literature on the interferon profile as an early diagnostic tool in SLE, focusing on its sensitivity, specificity and correlation with other immunological and clinical characteristics. The interferon profile has shown high sensitivity in the early detection of SLE, and can be used as an indicator of disease activity and risk for complications. Despite limitations, such as the influence of external factors and heterogeneity in analysis methods, the incorporation of this biomarker in diagnostic protocols can improve accuracy and allow more effective therapeutic interventions. This biomarker, combined with other clinical and laboratory tests, can significantly contribute to early diagnosis and personalized treatment in SLE.

<sup>1</sup>Universidade de Itaúna.

<sup>2</sup>Universidade de Itaúna.

<sup>3</sup>Universidade de Itaúna.

<sup>4</sup>Universidade de Itaúna.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus. Biomarkers. Interferon.

**RESUMEN:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica con manifestaciones clínicas variadas, lo que dificulta el diagnóstico precoz y el manejo adecuado. La firma de interferón tipo I ha surgido como un biomarcador prometedor en el contexto del LES, debido a su capacidad para reflejar la activación del sistema inmune y la presencia de manifestaciones sistémicas graves. El objetivo de este estudio es revisar la literatura actual sobre el perfil de interferón como herramienta de diagnóstico temprano en el LES, centrándose en su sensibilidad, especificidad y correlación con otras características inmunológicas y clínicas. El perfil de interferón ha demostrado una alta sensibilidad en la detección temprana del LES y puede utilizarse como indicador de la actividad de la enfermedad y del riesgo de complicaciones. A pesar de las limitaciones, como la influencia de factores externos y la heterogeneidad en los métodos de análisis, la incorporación de este biomarcador en los protocolos de diagnóstico puede mejorar la precisión y permitir intervenciones terapéuticas más efectivas. Este biomarcador, combinado con otras pruebas clínicas y de laboratorio, puede contribuir significativamente al diagnóstico temprano y al tratamiento personalizado en el LES.

**Palabras -clave:** Lupus Eritematoso Sistémico. Biomarcadores. Interferón.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação multissistêmica mediada por uma resposta imunológica aberrante. Embora sua etiologia não seja completamente compreendida, acredita-se que uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e hormonais desempenhe um papel crucial no desenvolvimento da doença. O diagnóstico precoce do LES continua sendo um desafio significativo, devido à variabilidade clínica e à sobreposição de sintomas com outras condições autoimunes. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores confiáveis e sensíveis é essencial para melhorar a detecção precoce e o manejo clínico da doença.

Nos últimos anos, o perfil de interferon (IFN) tem emergido como um candidato promissor para biomarcador no LES. O IFN tipo I, particularmente o IFN- $\alpha$ , desempenha um papel central na patogênese do LES, promovendo a ativação de células dendríticas plasmocitoides, a produção de autoanticorpos e a amplificação de respostas inflamatórias. Estudos demonstraram que pacientes com LES apresentam uma assinatura molecular específica de IFN, conhecida como "assinatura de IFN tipo I", que está correlacionada com a atividade da doença e o desenvolvimento de complicações graves.

O uso do perfil de IFN como biomarcador no diagnóstico precoce do LES oferece múltiplas vantagens. Além de sua associação direta com a fisiopatologia da doença, sua detecção pode ser realizada por meio de técnicas moleculares, como PCR em tempo real, que permitem

a avaliação da expressão gênica de genes estimulados por IFN (ISGs). Essas abordagens fornecem um método objetivo e reprodutível para identificar pacientes em estágios iniciais da doença, antes do estabelecimento de danos irreversíveis aos órgãos.

Apesar de seu potencial, o uso clínico do perfil de IFN ainda enfrenta limitações. A variabilidade entre populações, a influência de comorbidades e o custo das tecnologias moleculares são barreiras que precisam ser superadas para sua implementação generalizada. Além disso, é fundamental compreender a relação temporal entre o aumento do IFN e a progressão da doença, de modo a validar sua utilidade como marcador diagnóstico e prognóstico.

A investigação sobre o papel do perfil de interferon no diagnóstico precoce do LES possui implicações clínicas e científicas de grande relevância. Ao compreender melhor os mecanismos imunológicos subjacentes à assinatura de IFN e suas aplicações diagnósticas, é possível avançar na identificação de novas estratégias terapêuticas personalizadas para pacientes com LES. Este estudo tem como objetivo revisar as evidências científicas sobre a relevância do perfil de interferon como biomarcador no diagnóstico precoce do lúpus eritematoso sistêmico, avaliando sua sensibilidade, especificidade e viabilidade clínica. Além disso, busca explorar as limitações e perspectivas futuras para sua utilização em práticas médicas de rotina.

## METODOLOGIA

Este estudo utilizou a revisão integrativa como abordagem metodológica, visando sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a relevância do perfil de interferon como biomarcador no diagnóstico precoce do lúpus eritematoso sistêmico (LES). A revisão integrativa permite a incorporação de estudos de diferentes desenhos metodológicos, como ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas, proporcionando uma visão abrangente do tema.

A elaboração da revisão seguiu as etapas: identificação do problema, definição da questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, seleção das bases de dados, coleta e análise dos dados, síntese dos resultados e apresentação das conclusões. A questão norteadora foi: "Quais são as evidências disponíveis sobre a utilização do perfil de interferon como biomarcador no diagnóstico precoce do LES?"

A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas relevantes, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, cobrindo publicações no período de 2013 a 2023. Os descritores utilizados foram selecionados a partir do Medical Subject Headings (MeSH) e

incluíram combinações de termos como "Lupus Erythematosus, Systemic", "Interferons", "Biomarkers", "Early Diagnosis" e "Gene Expression". Os operadores booleanos AND e OR foram empregados para otimizar a estratégia de busca.

Os critérios de inclusão compreenderam estudos originais publicados em inglês, português ou espanhol, que abordassem o uso do perfil de interferon como biomarcador no diagnóstico do LES, além de artigos disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos duplicados, publicações secundárias, revisões narrativas, relatos de caso e aqueles cuja temática não estivesse alinhada ao objetivo da revisão. A seleção dos estudos seguiu as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com triagem inicial dos títulos e resumos, seguida pela leitura integral dos artigos elegíveis.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, destacando as principais evidências sobre a sensibilidade e especificidade do perfil de interferon, bem como suas limitações e aplicabilidade clínica. Os dados foram organizados em categorias temáticas para facilitar a síntese das informações, considerando as relações entre a assinatura de interferon, os mecanismos imunológicos e o diagnóstico precoce do LES.

## RESULTADOS

A análise da literatura revelou que o perfil de interferon, particularmente a assinatura de interferon tipo I, é amplamente associado ao diagnóstico precoce e à atividade do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Em estudos de coorte e ensaios clínicos analisados, a expressão aumentada de genes estimulados por interferon (ISGs) foi identificada em 60% a 80% dos pacientes com LES, mesmo em fases iniciais da doença, sugerindo sua alta sensibilidade como biomarcador. Essa assinatura mostrou-se menos prevalente em indivíduos com outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide e síndrome de Sjögren, indicando uma especificidade moderada a alta para o LES.

Os resultados também demonstraram que o perfil de interferon tipo I está associado a manifestações clínicas mais graves, incluindo nefrite lúpica e comprometimento neurológico, o que reforça sua utilidade não apenas como ferramenta diagnóstica, mas também como marcador prognóstico. Estudos longitudinais indicaram que níveis elevados de ISGs precedem a ocorrência de exacerbações clínicas, permitindo a identificação de pacientes em risco de progressão rápida. Além disso, a correlação entre a assinatura de IFN tipo I e os níveis de

autoanticorpos específicos, como anti-dsDNA e anti-Smith, foi consistentemente observada, sugerindo um papel integrativo no diagnóstico e no monitoramento da doença.

Em termos de técnicas de análise, a PCR em tempo real foi o método mais utilizado para avaliar a expressão dos ISGs, apresentando alta reprodutibilidade e sensibilidade. No entanto, avanços recentes, como a aplicação de plataformas de transcriptômica em larga escala e análise de microarrays, têm ampliado a compreensão do perfil de interferon e identificado novas assinaturas moleculares que podem diferenciar estágios subclínicos do LES. Esses métodos mais sofisticados, embora promissores, ainda enfrentam desafios relacionados ao custo e à complexidade técnica, limitando sua aplicabilidade em larga escala.

Por outro lado, algumas limitações importantes foram identificadas nos estudos revisados. A heterogeneidade entre as populações estudadas e a variabilidade nos critérios de inclusão influenciaram a acurácia dos resultados. Além disso, fatores como infecções virais concomitantes, tratamentos imunossupressores prévios e comorbidades puderam influenciar os níveis de IFN tipo I, reduzindo a especificidade do biomarcador. Apesar disso, a maioria dos estudos concluiu que a utilização de um painel combinado de ISGs pode mitigar essas limitações e aumentar a confiabilidade diagnóstica.

De forma geral, os dados analisados confirmam a relevância do perfil de interferon como biomarcador no diagnóstico precoce do LES. Sua integração a outras ferramentas clínicas e laboratoriais, como a dosagem de autoanticorpos e exames de imagem, pode representar um avanço significativo na identificação precoce da doença, contribuindo para intervenções terapêuticas mais eficazes e redução das complicações a longo prazo.

## DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão reforçam a relevância do perfil de interferon, especialmente a assinatura de interferon tipo I, como um biomarcador promissor para o diagnóstico precoce do lúpus eritematoso sistêmico (LES). A elevada sensibilidade desse perfil, evidenciada por sua presença em até 80% dos pacientes com LES, destaca seu potencial para identificar a doença em estágios iniciais. Esse achado é particularmente significativo, considerando os desafios inerentes ao diagnóstico do LES, que frequentemente é retardado devido à variabilidade clínica e à ausência de marcadores laboratoriais altamente específicos.

A assinatura de interferon tipo I, além de ser útil no diagnóstico, apresenta uma forte associação com manifestações clínicas graves, como nefrite lúpica e complicações neurológicas.

Essa relação sugere que o perfil de interferon pode atuar como um marcador prognóstico, permitindo a estratificação de risco e a personalização do manejo clínico. Além disso, sua correlação com autoanticorpos específicos, como anti-dsDNA e anti-Smith, fortalece a ideia de que o perfil de interferon pode complementar outros biomarcadores estabelecidos, aumentando a precisão diagnóstica e prognóstica.

Apesar de seu potencial, a aplicabilidade clínica do perfil de interferon enfrenta desafios. A heterogeneidade entre os estudos revisados, incluindo diferenças nas populações avaliadas, métodos de análise e critérios de inclusão, limita a generalização dos achados. Além disso, fatores externos, como infecções virais e comorbidades autoimunes, podem influenciar os níveis de interferon tipo I, reduzindo sua especificidade. Esses aspectos ressaltam a necessidade de estudos futuros que abordem essas variabilidades, idealmente utilizando coortes maiores e mais diversas para validar a robustez do biomarcador em diferentes contextos clínicos.

Outro aspecto discutido é a viabilidade das tecnologias moleculares utilizadas para a detecção do perfil de interferon. Métodos como PCR em tempo real e transcriptômica de alta resolução demonstraram alta sensibilidade e reprodutibilidade, mas enfrentam limitações relacionadas ao custo e à infraestrutura necessária. A simplificação e a padronização dessas técnicas são passos fundamentais para sua implementação em larga escala, especialmente em sistemas de saúde de países de baixa e média renda.

842

A integração do perfil de interferon em um painel multimodal de biomarcadores, combinado a dados clínicos e laboratoriais, pode representar uma abordagem inovadora e eficaz para o diagnóstico precoce do LES. Além de melhorar a identificação de pacientes em estágios iniciais, essa estratégia pode auxiliar no monitoramento da atividade da doença e na avaliação de resposta terapêutica, contribuindo para um manejo mais assertivo e personalizado. Essa perspectiva amplia o escopo da pesquisa translacional no LES e destaca a necessidade de um esforço colaborativo entre pesquisadores e clínicos para tornar o perfil de interferon uma ferramenta diagnóstica amplamente acessível e confiável.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil de interferon, particularmente a assinatura de interferon tipo I, emerge como um biomarcador promissor no diagnóstico precoce do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Sua elevada sensibilidade, capacidade de detecção em estágios iniciais e associação com manifestações clínicas graves posicionam-no como uma ferramenta diagnóstica e prognóstica

de relevância clínica significativa. Além disso, sua correlação com autoanticorpos específicos e outros parâmetros imunológicos reforça seu potencial para complementar os métodos diagnósticos convencionais, aumentando a precisão e a eficácia no manejo do LES.

Apesar de seu potencial, a implementação clínica do perfil de interferon enfrenta desafios relacionados à variabilidade dos resultados, limitações metodológicas e custos associados às tecnologias de detecção. Essas barreiras destacam a necessidade de padronização dos métodos de análise e de estudos adicionais que avaliem a aplicabilidade desse biomarcador em diferentes contextos populacionais e clínicos. Além disso, a influência de fatores externos, como infecções e comorbidades, deve ser considerada para aprimorar sua especificidade e minimizar o risco de resultados falsos-positivos.

Os avanços recentes em tecnologias moleculares, como a transcriptômica em larga escala, oferecem oportunidades para uma melhor caracterização do perfil de interferon e identificação de assinaturas genéticas mais refinadas. No entanto, a adoção dessas tecnologias em ambientes clínicos depende de esforços direcionados à sua simplificação, redução de custos e viabilidade em larga escala. A integração dessas abordagens com sistemas de saúde globais requer colaboração interdisciplinar e investimentos estratégicos para garantir acesso equitativo e amplo aos benefícios proporcionados por esse biomarcador.

De forma geral, a relevância do perfil de interferon como biomarcador no diagnóstico precoce do LES é inquestionável, e sua inclusão em estratégias diagnósticas multimodais pode transformar significativamente a abordagem da doença. Estudos futuros devem focar na validação de sua aplicabilidade clínica, explorando seu papel como marcador preditivo e sua utilidade no monitoramento terapêutico. Além disso, a disseminação de evidências sobre sua eficácia é essencial para consolidar seu uso como padrão em protocolos de diagnóstico e manejo do LES.

Portanto, a investigação contínua e os esforços para superar os desafios técnicos e logísticos são indispensáveis para maximizar o impacto do perfil de interferon na prática clínica. Essa abordagem contribuirá não apenas para um diagnóstico mais precoce e preciso, mas também para uma melhor qualidade de vida dos pacientes com LES, reduzindo complicações e melhorando os desfechos a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- Crow, M. K. (2014). Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *The Journal of Immunology*, 192(12), 5459-5468.
- Eloranta, M. L., & Rönnblom, L. (2016). Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *Journal of Molecular Medicine*, 94(10), 1103-1110.
- Baechler, E. C., Batliwalla, F. M., & Gregersen, P. K. (2003). The emerging role of interferon in human systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Immunology*, 15(6), 704-710.
- Rönnblom, L., & Leonard, D. (2019). Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Science & Medicine*, 6(1), e000270.
- Chiche, L., Jourde-Chiche, N., Whalen, E., et al. (2014). Modular transcriptional repertoire analyses identify a shared interferon signature between SLE and other interferonopathies. *PLOS ONE*, 9(10), e109836.
- Kirou, K. A., Lee, C., George, S., et al. (2005). Activation of the interferon-alpha pathway in SLE: A comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Arthritis & Rheumatism*, 52(5), 1573-1581.
- Tsokos, G. C. (2011). Systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 365(22), 2110-2121.
- Blanco, P., Palucka, A. K., Pascual, V., & Banchereau, J. (2001). Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 12(1), 19-42.
- Bennett, L., Palucka, A. K., Arce, E., et al. (2003). Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *Journal of Experimental Medicine*, 197(6), 711-723.
- Banchereau, J., Pascual, V., & Palucka, A. K. (2004). Autoimmunity through cytokine-induced dendritic cell activation. *Immunity*, 20(5), 539-550.
- Mathian, A., Mouries-Martin, S., Dorgham, K., et al. (2019). Monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus with interferon-inducible chemokines: A prospective longitudinal cohort study. *Arthritis & Rheumatology*, 71(6), 972-982.
- Rönnblom, L., Alm, G. V., & Eloranta, M. L. (2009). Type I interferon and lupus. *Current Opinion in Rheumatology*, 21(5), 471-477.
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., et al. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for SLE. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), 2677-2686.
- Furie, R., Khamashta, M., Merrill, J. T., et al. (2011). Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 63(12), 3918-3930.

Eloranta, M. L., Sandling, J. K., & Rönnblom, L. (2010). Susceptibility to SLE: The complex interplay between genes and environment. *Seminars in Immunopathology*, 32(4), 451-464.

Bauer, J. W., Petri, M., Batliwalla, F. M., et al. (2009). Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis & Rheumatism*, 60(10), 3098-3107.

Kennedy, W. P., Maciuga, R., Wolslegel, K., et al. (2015). Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine*, 2(1), e000080.

Carvalho, D. S., Louzada-Junior, P., & Donadi, E. A. (2013). Translational advances in the interferon signature and pathways: A promising future in lupus investigations. *Autoimmunity Reviews*, 12(6), 584-589.

Lövgren, T., Eloranta, M. L., Kastner, B., et al. (2006). Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis & Rheumatism*, 54(6), 1917-1927.

Hua, J., Kirou, K., Lee, C., & Crow, M. K. (2006). Functional assay of type I interferon in systemic lupus erythematosus plasma and association with anti-RNA binding protein autoantibodies. *Arthritis & Rheumatism*, 54(6), 1906-1916.