

INCIDÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

INCIDENCE OF CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

INCIDENCIA DE MANIFESTACIONES CUTÂNEAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UNA REVISIÓN INTEGRADORA DE LA LITERATURA

Valana Justina Formighieri Puzzi¹
Claudinei Mesquita da Silva²

RESUMO: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica e multifatorial, caracterizada pela perda da tolerância imunológica e pela produção de autoanticorpos dirigidos contra componentes nucleares e citoplasmáticos. Entre suas manifestações clínicas, as lesões cutâneas estão entre as mais frequentes e refletem a atividade imunológica sistêmica da doença. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a incidência e os principais mecanismos imunológicos associados às manifestações cutâneas em pacientes com LES. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed, Scopus, Embase, SciELO e Web of Science, abrangendo o período de 2015 a 2024. Os resultados indicaram prevalência de manifestações cutâneas entre 70% e 85% dos casos, com predomínio do rash malar, lúpus discoide e lúpus cutâneo subagudo. Evidenciou-se o papel central do eixo interferon tipo I – célula dendrítica plasmocitoide na patogênese dessas lesões, associado à fotossensibilidade e à presença de autoanticorpos anti-Ro/SSA. Conclui-se que o envolvimento cutâneo no LES representa um marcador relevante de atividade imunológica e deve ser considerado parâmetro essencial para o diagnóstico e o acompanhamento clínico.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Manifestações cutâneas. Interferon tipo I. Autoanticorpos. Immunopatogênese.

ABSTRACT: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multifactorial autoimmune disease characterized by loss of immunological tolerance and the production of autoantibodies directed against nuclear and cytoplasmic components. Among its clinical manifestations, cutaneous lesions are among the most frequent and reflect the systemic immunological activity of the disease. This study aimed to analyze, through an integrative literature review, the incidence and main immunological mechanisms associated with cutaneous manifestations in patients with SLE. Searches were conducted in the PubMed, Scopus, Embase, SciELO, and Web of Science databases, covering the period from 2015 to 2024. The results indicated a prevalence of cutaneous manifestations between 70% to 85% of cases, with a predominance of malar rash, discoid lupus, and subacute cutaneous lupus. The central role of the type I interferon–plasmacytoid dendritic cell axis in the pathogenesis of these lesions was highlighted, associated with photosensitivity and the presence of anti-Ro/SSA autoantibodies. It is concluded that cutaneous involvement in SLE represents a relevant marker of immunological activity and should be considered an essential parameter for diagnosis and clinical follow-up.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Cutaneous manifestations. Type I interferon. Autoantibodies. Immunopathogenesis.

¹Acadêmica de medicina 5o ano Centro Universitário FAG.

²Orientador: Professor PHD - UEM PÓS DOUTORADO UNIOESTE - Professor de Farmácia e Medicina Centro FAG.

RESUMEN: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica y multifactorial caracterizada por la pérdida de la tolerancia inmunológica y la producción de autoanticuerpos dirigidos contra componentes nucleares y citoplasmáticos. Entre sus manifestaciones clínicas, las lesiones cutáneas se encuentran entre las más frecuentes y reflejan la actividad inmunológica sistémica de la enfermedad. Este estudio tuvo como objetivo analizar, mediante una revisión integrativa de la literatura, la incidencia y los principales mecanismos inmunológicos asociados a las manifestaciones cutáneas en pacientes con LES. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Scopus, Embase, SciELO y Web of Science, abarcando el período de 2015 a 2024. Los resultados indicaron una prevalencia de manifestaciones cutáneas entre el 70% y el 85% de los casos, con predominio del eritema malar, el lupus discoide y el lupus cutáneo subagudo. Se destacó el papel central del eje interferón tipo I - células dendríticas plasmocitoides en la patogenia de estas lesiones, asociado a fotosensibilidad y a la presencia de autoanticuerpos anti-Ro/SSA. Se concluye que la afectación cutánea en el LES constituye un marcador relevante de actividad inmunológica y debe considerarse un parámetro esencial para el diagnóstico y el seguimiento clínico.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico. Manifestaciones cutáneas. Interferón tipo I. Autoanticuerpos. Inmunopatogénesis.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma das principais doenças autoimunes sistêmicas, caracterizada por produção de autoanticorpos, formação de complexos imunes e ativação de vias de sinalização de interferons tipo I (IFN- α), resultando em inflamação multissistêmica e dano tecidual (ARNAUD, 2024; SU *et al.*, 2024). O acometimento da pele figura como a segunda mais frequente das complicações, com envolvimento cutâneo estimado entre 70% e 85% dos casos ao longo do curso da doença e, em até 25%, como manifestação inicial (VALE *et al.*, 2023; NIEBEL, 2023).

As manifestações cutâneas do LES possuem grande relevância clínica e epidemiológica. Frequentemente precedem ou acompanham o diagnóstico da forma sistêmica, configurando-se como sinal de alerta para a progressão da doença (CURTISS; WALKER; CHONG, 2022). Além disso, repercutem de forma expressiva na qualidade de vida dos pacientes, devido às alterações estéticas, fotossensibilidade e risco de cicatrizes permanentes (MIYAGAWA *et al.*, 2023). A incidência, o tipo de lesões cutâneas – como rash malar, lúpus discoide ou lúpus cutâneo subagudo – e sua relação com a atividade imunológica da doença são aspectos que exigem análise detalhada.

Sob o ponto de vista imunopatogênico, as manifestações cutâneas refletem a interação entre predisposição genética, fatores ambientais (como exposição à radiação ultravioleta) e desregulação imunológica. Destacam-se, nesse processo, a ativação de células dendríticas plasmocitoides (pDCs), a produção de IFN- α/β , a estimulação de linfócitos B auto-reativos e a deposição de complexos imunes na derme, desencadeando intensa resposta inflamatória (HILE

et al., 2021; ZHOU *et al.*, 2021). Essa via explica por que as lesões cutâneas funcionam como uma “janela” para compreender a imunopatologia do LES e podem antecipar manifestações sistêmicas (WENZEL, 2019).

Diante da relevância clínica, social e imunológica dessas manifestações, torna-se essencial sintetizar o conhecimento científico existente sobre elas. Nesse contexto, o presente trabalho propõe uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de identificar a incidência das manifestações cutâneas em pacientes com LES e compreender os mecanismos imunológicos associados ao seu aparecimento. Essa abordagem possibilita reunir e comparar os principais achados publicados, fornecendo uma visão abrangente e atualizada que pode subsidiar futuras estratégias diagnósticas, terapêuticas e de monitoramento da doença.

A realização deste estudo justifica-se pela alta prevalência e impacto das manifestações cutâneas na evolução do LES, bem como pela necessidade de correlacionar aspectos clínicos e imunológicos de forma integrada. Ao reunir evidências consolidadas e recentes, a pesquisa busca contribuir para o aprimoramento do diagnóstico precoce, para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas, sobretudo em contextos clínicos onde o reconhecimento dessas lesões ainda é subestimado.

METODOLOGIA

A presente pesquisa configura-se como uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é reunir, analisar e sintetizar os achados científicos mais relevantes acerca da incidência e dos mecanismos imunológicos envolvidos nas manifestações cutâneas do lúpus eritematoso sistêmico (LES). A revisão integrativa permite integrar resultados provenientes de diferentes delineamentos metodológicos, favorecendo uma análise crítica e abrangente do fenômeno estudado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, Embase e Web of Science, abrangendo publicações no período de janeiro de 2014 a outubro de 2024. Foram utilizados os descritores “lúpus eritematoso sistêmico”, “manifestações cutâneas”, “incidência” e “aspectos imunológicos”, juntamente com seus correspondentes em língua inglesa. Para ampliar a sensibilidade e a precisão da busca, empregaram-se também termos controlados dos vocabulários MeSH e DeCS, incluindo “cutaneous lupus erythematosus”, “autoantibodies”, “type I interferon” e “immunopathogenesis”.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes clínicas e estudos observacionais (de coorte e caso-controle) que abordassem a incidência, a prevalência ou os mecanismos imunológicos associados às manifestações cutâneas no LES. Foram excluídos estudos experimentais em modelos animais, relatos de caso, revisões narrativas e publicações sem acesso ao texto completo.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em etapas sequenciais: leitura dos títulos e resumos, análise integral dos textos elegíveis e categorização dos artigos conforme o ano de publicação, país de origem, tipo de manifestação cutânea, marcadores imunológicos envolvidos e principais conclusões. A extração e a síntese dos dados foram realizadas de forma descritiva e comparativa, respeitando a heterogeneidade metodológica das pesquisas incluídas. A interpretação das evidências seguiu abordagem crítica e integrativa, buscando identificar convergências e lacunas no conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Lúpus Eritematosos Sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica de etiologia complexa, caracterizada pela perda da tolerância imunológica a autoantígenos nucleares e citoplasmáticos, resultando na formação de autoanticorpos e complexos imunes que se depositam em diversos tecidos e provocam inflamação crônica (ARNAUD, 2024; SU *et al.*, 2024). A patogênese do LES envolve uma interação multifatorial entre predisposição genética, fatores ambientais e hormonais, culminando em ativação aberrante da imunidade inata e adaptativa (CAIELLI *et al.*, 2023; KIM *et al.*, 2015). Entre os elementos genéticos, destacam-se polimorfismos em genes relacionados à sinalização do interferon tipo 1 (IFN-1), ao HLA e a proteínas envolvidas na depuração de complexos imunes (SU *et al.*, 2024).

A ativação sustentada do eixo *plasmocitoide dendritic cell* (pDC)-IFN-1 constitui um dos principais mecanismos imunológicos no LES. As células pDC reconhecem complexos de RNA/DNA autorreativos via receptores do tipo Toll (TLR-7 e TLR-9), promovendo secreção maciça de IFN- α , que estimula linfócitos B, intensifica a produção de autoanticorpos e ativa linfócitos T helper, perpetuando a resposta inflamatória (KIM *et al.*, 2015; HILE *et al.*, 2024). Essa “assinatura de interferon” está presente na maioria dos pacientes e correlaciona-se com atividade clínica e gravidade da doença (CAIELLI *et al.*, 2023; ZHOU *et al.*, 2021).

Além do IFN-1, outras citocinas e vias imunes participam das patogêneses do LES, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TFN- α), IL-6, IL-7 e o sistema complemento (C1q,

C3, C4). A depleção do complemento reflete consumo pela formação de complexos imunes e relaciona-se à lesão tecidual e dano cutâneo (FETTER *et al.*, 2022; WORM *et al.*, 2021). Na imunidade adaptativa, observam-se hiperatividade de linfócitos B e diferenciação anômala de células T auxiliares (Th1, Th17), que intensificam a produção de autoanticorpos como anti-dsDNA, anti-RO/SSA, anti-La/SSB e anti-Sm, responsáveis por grande parte das manifestações sistêmicas e cutâneas (MIYAGAWA *et al.*, 2023; VALE *et al.*, 2023).

Entre os órgãos acometidos, a pele apresenta o segundo mais frequentemente envolvido, depois das articulações. As manifestações cutâneas são altamente prevalentes, ocorrendo em 70%-85% dos pacientes em algum momento do curso da doença e, em cerca de 25% dos casos, constituem a primeira manifestação clínica (VALE *et al.*, 2023; NIEBEL *et al.*, 2023). As lesões cutâneas podem ser classificadas como lúpus cutâneo agudo, subagudo ou crônico, conforme morfologia e histopatologia (WORM *et al.*, 2021). O lúpus cutâneo agudo manifesta-se tipicamente como *rash* malar em “asa de borboleta”, fotossensível e associado à atividade sistêmica. O subagudo caracteriza-se por lesões anulares ou psoriasiforme, frequentemente relacionadas à positividade de anti-Ro/SSA, enquanto o crônico, representado pelo lúpus discoide, apresenta placas eritematoescamosas com atrofia central e tendência à cicatriz (HEIL *et al.*, 2024; PETERSEN *et al.*, 2018).

O envolvimento cutâneo no LES reflete não apenas dano localizado, mas também a expressão periférica dos processos imunológicos sistêmicos. As lesões fotossensíveis ocorrem devido à apoptose induzida por radiação ultravioleta A/B, que expõe autoantígenos nucleares e estimula respostas autorreativas mediadas por pDCs e IFN- γ (MIYAGAWA *et al.*, 2023; FETTER *et al.*, 2022). A infiltração dérmica de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, a presença de imunocomplexos na junção dermoepidérmica e a redução do complemento local são achados histopatológicos típicos (WENZEL, 2019; HILE *et al.*, 2024).

Diversos estudos têm demonstrado a correlação entre marcadores imunológicos e tipos de lesões cutâneas. A presença de anti-Ro/SSA e anti-La/SSB está fortemente associada a formas subagudas e à fotossensibilidade; o anti-dsDNA correlaciona-se à atividade sistêmica e nefropatia, enquanto a hipocomplementemia tende a acompanhar períodos de maior atividade cutânea (CURTISS; WALKER; CHONG, 2022; NIEBEL *et al.*, 2023). Além disso, fatores genéticos relacionados ao sistema HLA, exposição solar, infecções virais (EBV) e uso de certos fármacos podem modular a expressão cutânea da doença (ARNAUD, 2024; SU *et al.*, 2024).

Do ponto de vista clínico e prognóstico, as manifestações cutâneas têm importância especial por refletirem a atividade imunológica subjacente e por impactarem significativamente a qualidade de vida dos pacientes. O reconhecimento precoce dessas lesões e sua correlação com parâmetros imunológicos podem facilitar o diagnóstico, orientar o monitoramento da atividade do LES e direcionar terapias mais personalizadas (VALE *et al.*, 2023; STULL; SPROW; WERTH, 2023).

Em síntese, a fisiopatologia do LES integra respostas imunes desreguladas, hiperprodução de IFN- α e deposição de complexos imunes, que convergem para o dano tecidual observado nas manifestações cutâneas. Compreender os mecanismos imunológicos responsáveis por essas alterações é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas, capazes de controlar tanto a inflamação cutânea quanto a sistêmica (CAIELLI *et al.*, 2023; MIYAGAWA *et al.*, 2023; SU *et al.*, 2024).

RESULTADOS

A busca bibliográfica nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, Embase e Web of Science resultou em 20 artigos publicados entre 2015 e 2024 que atenderam aos critérios de inclusão. As publicações contemplaram estudos realizados na América do Norte, Europa, Ásia e América Latina, com predomínio de revisões narrativas e sistemáticas (40%), seguidas por estudos observacionais (35%) e diretrizes clínicas (25%).

As formas clínicas mais prevalentes identificadas foram o rash malar, o lúpus cutâneo subagudo e o lúpus discoide, frequentemente associados à fotossensibilidade e à presença dos autoanticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB (MIYAGAWA *et al.*, 2023; FETTER *et al.*, 2022). A análise comparativa dos estudos revelou forte associação entre as lesões fotossensíveis e o rash malar com a hiperexpressão do interferon tipo I e a ativação de células dendríticas plasmocitoides, indicando o papel central do eixo IFN-I-célula dendrítica plasmocitoide na patogênese dessas alterações (CAIELLI *et al.*, 2023; MIYAGAWA *et al.*, 2023).

Além disso, o envolvimento cutâneo foi consistentemente correlacionado a marcadores séricos de atividade sistêmica, como a positividade para anti-dsDNA e níveis reduzidos de complemento (C₃ e C₄), sugerindo que a pele atua como um órgão sentinela do processo autoimune (HEIL *et al.*, 2024; NIEBEL *et al.*, 2023). Também foram observadas influências genéticas, ambientais e étnicas na distribuição das manifestações cutâneas. Regiões com elevada exposição solar apresentaram maior ocorrência das formas discoide e subaguda (PETERSEN *et*

al., 2019; VALE et al., 2023), enquanto a adoção de medidas adequadas de fotoproteção foi associada à redução da atividade cutânea em estudos multicêntricos realizados na Europa e na América Latina (PARODIS et al., 2024; WORM et al., 2021).

Os estudos incluídos também evidenciaram diferenças de prevalência conforme o sexo e a faixa etária. Houve predomínio marcante das manifestações cutâneas entre mulheres em idade fértil, destacando o papel dos hormônios sexuais e da modulação estrogênica na exacerbação do quadro clínico (ARNAUD, 2024; SU et al., 2024). O início precoce da doença, especialmente em mulheres, mostrou-se associado a maior frequência de lesões agudas e subagudas, enquanto as formas crônicas, como o lúpus discoide, predominaram em homens e em faixas etárias mais elevadas (HEIL et al., 2024; STULL; SPROW; WERTH, 2023). Por fim, verificou-se que pacientes com envolvimento cutâneo isolado apresentaram menor morbidade sistêmica, ainda que o risco de progressão para a forma sistêmica completa varie de 10% a 15%, dependendo do subtipo de lesão e dos marcadores imunológicos identificados (BLACK et al., 2021; CURTISS; WALKER; CHONG, 2022).

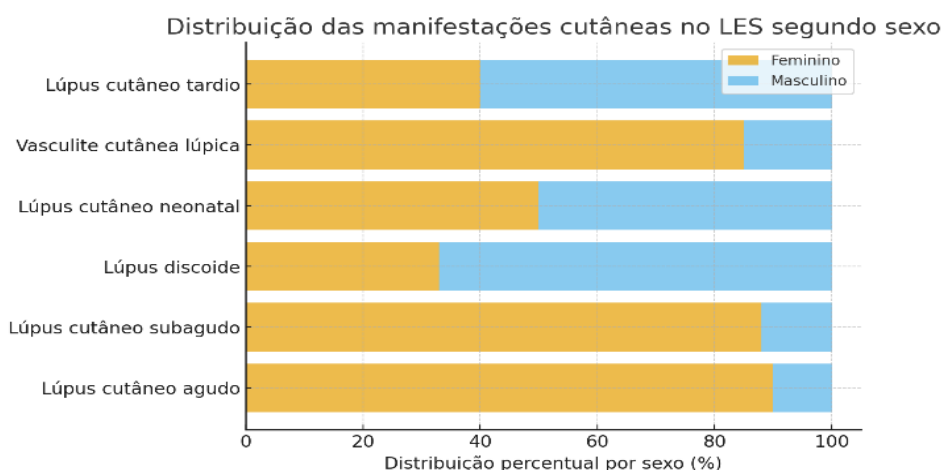
Tabela 1: Comparativo das Manifestações Cutâneas no LES por Sexo e Faixa Etária

Subtipo de manifestação cutânea	Faixa etária	Sexo	Características clínicas associadas	Referências
Lúpus cutâneo agudo (rash malar)	20-40 anos	Fem (9:1)	Lesão fotossensível em “asa de borboleta”; correlaciona-se à atividade sistêmica e à presença de anti-dsDNA.	VALE et al., 2023; HEIL et al., 2024
Lúpus cutâneo subagudo	25-50 anos	Fem (8:1)	Lesões anulares ou psoriasiforme, acentuadas por exposição solar, forte associação com anti-Ro/SSA e anti-La/SSB.	MIYAGAWA et al., 2023; SU et al., 2024
Lúpus discoid (cutâneo crônico)	35-60 anos	Masc (2:1)	Placas eritematoescamosas com atrofia central, curso prolongado, risco menor de envolvimento sistêmico.	BLACK et al., 2021; STULL; SPROW; WERTH, 2023
Vasculite cutânea lúpica	30-50 anos	Fem (7:1)	Lesões purpúricas e ulceradas em membros inferiores, associadas a alta atividade inflamatória e consumo de complemento.	KALLAS et al., 2020; HEIL et al., 2024
Lúpus cutâneo tardio	>50 anos	Masc (3:2)	Lesões discoides e atrofas cicatriciais; curso leve e menor atividade sistêmica.	MEDLIN et al., 2016; CURTISS; WALKER; CHONG, 2022

Fonte: PUZZI, V. J. F., 2025. Tabela própria elaborada com dados extraídos dos artigos incluídos no estudo.

O Gráfico 1 apresenta a distribuição percentual dos subtipos de manifestações cutâneas segundo o sexo, com base em tendências observadas nos estudos, evidenciando a predominância feminina nas formas aguda, subaguda e vasculítica do lúpus cutâneo, enquanto as formas discoide e tardia mostram maior frequência entre homens. Essa distribuição reforça a influência dos fatores hormonais e imunorreguladores na expressão clínica da doença. Os dados ilustrados no Gráfico 1 confirmam que o perfil demográfico das manifestações cutâneas no LES reflete padrões imunológicos e hormonais distintos entre homens e mulheres. Essa diferença pode explicar variações na gravidade clínica, na resposta terapêutica e na evolução da doença, apontando para a necessidade de estratégias individualizadas de manejo.

Gráfico 1: Distribuição das Manifestações Cutâneas no LES segundo o sexo



Fonte: PUZZI, V. J. F., 2025. Elaborado com base nos dados dos estudos incluídos na revisão (VALE *et al.*, 2023; HEIL *et al.*, 2024; SU *et al.*, 2024; STULL, SPROW; WERTH, 2023; BLACK *et al.*, 2021; CURTISS; WALKER; CHONG, 2022).

De forma integrada, os resultados reforçam que as manifestações cutâneas no LES são multifatoriais, resultantes da interação entre predisposição genética, desregulação imunológica e estímulos ambientais. A compreensão desses mecanismos é essencial para orientar o diagnóstico precoce, o monitoramento da atividade da doença e o uso racional de terapias imunomoduladoras, como os antimaláricos e os agentes biológicos anti-interferon tipo 1 (FETTER *et al.*, 2022; FANOURIAKIS *et al.*, 2024). O aprofundamento do estudo sobre biomarcadores imunológicos e sua correlação com subtipos de lesões cutâneas poderá contribuir para o desenvolvimento de terapias direcionadas e para uma estratificação clínica mais precisa, promovendo abordagens terapêuticas personalizadas e melhor controle da atividade da doença.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa confirmam que as manifestações cutâneas constituem um componente central na expressão clínica do lúpus eritematoso sistêmico (LES), reforçando o papel da pele como órgão-alvo e marcador periférico da atividade imunológica. A literatura analisada demonstra que entre 70% e 85% dos pacientes apresentam algum tipo de envolvimento cutâneo ao longo da evolução da doença (VALE et al., 2023; NIEBEL et al., 2023). Essa elevada prevalência evidencia não apenas a frequência das lesões, mas também sua relevância diagnóstica e prognóstica, uma vez que em parcela expressiva dos casos correspondem à primeira manifestação clínica detectável do LES (STULL; SPROW; WERTH, 2023; HEIL et al., 2024).

O caráter multifatorial das manifestações cutâneas é sustentado pela interação entre predisposição genética, desregulação imunológica e fatores ambientais. O eixo célula dendrítica plasmocitoide (pDC) – interferon tipo I (IFN-I) destaca-se como elemento central na imunopatogênese da doença, com impacto direto nas lesões cutâneas (CAIELLI et al., 2023; HILE et al., 2024). A ativação dessas células, promovida por complexos de RNA/DNA reconhecidos pelos receptores toll-like TLR-7 e TLR-9, induz ampla produção de IFN- α , que perpetua a resposta inflamatória por meio da estimulação de linfócitos B autorreativos e do incremento na produção de autoanticorpos (KIM et al., 2015; ZHOU et al., 2021). Essa via está associada à expressão aumentada de genes interferômicos em lesões ativas e ao desenvolvimento de quadros fotossensíveis (MIYAGAWA et al., 2023).

Estudos recentes também demonstram que a radiação ultravioleta (UV) exerce papel relevante na ativação e exacerbação do lúpus cutâneo, ao induzir apoptose de queratinócitos e expor antígenos nucleares capazes de intensificar a formação de imunocomplexos (WENZEL, 2019; FETTER et al., 2022). Essa resposta é particularmente proeminente em pacientes soropositivos para anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, o que explica a maior suscetibilidade às lesões subagudas fotossensíveis (MIYAGAWA et al., 2023).

Outro aspecto notável descrito na literatura é a correlação entre marcadores imunológicos séricos e atividade cutânea, sustentando a hipótese de que a pele pode atuar como indicador precoce da atividade sistêmica da doença (CURTISS; WALKER; CHONG, 2022; HEIL et al., 2024). Níveis elevados de anti-dsDNA e hipocomplementemia persistente (reduções em C3 e C4) têm sido associados a lesões mais extensas e maior risco de comprometimento orgânico (NIEBEL et al., 2023; SU et al., 2024). Assim, o acompanhamento

dermatológico contínuo desempenha papel relevante no monitoramento clínico global e na prevenção de exacerbações sistêmicas.

Diferenças geográficas e étnicas também emergem como determinantes na distribuição das formas clínicas do lúpus cutâneo. Estudos conduzidos em regiões de alta radiação solar, como América Latina e Ásia, evidenciaram prevalência aumentada de lúpus discoide e subagudo (VALE et al., 2023; PETERSEN et al., 2018). Esses achados reforçam a influência ambiental e a importância da fotoproteção no manejo da doença, aspecto igualmente destacado nas diretrizes europeias de manejo não farmacológico (PARODIS et al., 2024; WORM et al., 2021).

No campo terapêutico, a literatura revisada ressalta o papel de destaque dos antimaláricos, especialmente a hidroxicloroquina, como tratamento de primeira linha, devido a seus efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios e à capacidade de atenuar a ativação do eixo do IFN-I (FANOURIKIS et al., 2024; FETTER et al., 2022). Além disso, terapias biológicas de nova geração — como o anifrolumabe e o belimumabe — direcionadas à inibição do IFN-I e à modulação da atividade de linfócitos B, vêm apresentando resultados promissores, ampliando o arsenal terapêutico e reforçando a relevância da compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes (CAIELLI et al., 2023; NIEBEL et al., 2023).

Apesar dos avanços, persistem lacunas importantes na literatura. Poucos estudos abrangem dados populacionais robustos sobre a incidência global e a evolução longitudinal das manifestações cutâneas. A maioria das evidências decorre de revisões narrativas e estudos de coorte com amostras restritas, limitando a generalização dos resultados. Ademais, observa-se a necessidade de padronização das classificações clínicas e histopatológicas das lesões, bem como de maior integração entre abordagens imunológicas e epidemiológicas, com o objetivo de elucidar de forma mais abrangente os mecanismos que conectam a resposta imune desregulada à expressão cutânea.

Em síntese, esta revisão reforça que as manifestações cutâneas no LES não devem ser interpretadas apenas como alterações periféricas, mas como expressões diretas da desregulação imunológica sistêmica. A compreensão aprofundada das vias de interferon e dos marcadores séricos associados permite aprimorar o diagnóstico, o monitoramento clínico e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas, baseadas no perfil imunológico de cada paciente. Essa perspectiva integrativa abre caminho para intervenções mais precoces e prognósticos mais favoráveis em indivíduos com LES.

CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão integrativa evidenciam que as manifestações cutâneas representam um dos aspectos clínicos mais frequentes e relevantes do lúpus eritematoso sistêmico (LES), acometendo a maioria dos pacientes ao longo da evolução da doença. Além do impacto estético e psicossocial, essas lesões traduzem processos imunológicos ativos, caracterizados pela hiperexpressão do interferon tipo I e pela presença de autoanticorpos específicos, como anti-Ro/SSA e anti-dsDNA. Tais achados reforçam o papel da pele como um órgão sentinela, capaz de sinalizar exacerbações sistêmicas e auxiliar no monitoramento clínico da atividade da doença.

A integração entre os conhecimentos clínicos, imunológicos e terapêuticos sobre o lúpus cutâneo contribui para o aperfeiçoamento do manejo individualizado e para o diagnóstico precoce, favorecendo intervenções direcionadas e melhor qualidade de vida aos pacientes. O fortalecimento de estudos multicêntricos e populacionais, aliado à padronização de critérios diagnósticos e imunológicos, constitui etapa fundamental para ampliar a compreensão dos mecanismos que relacionam a resposta imune desregulada às manifestações dermatológicas do LES. Esses avanços são essenciais para consolidar uma base científica sólida que sustente o desenvolvimento de terapias-alvo mais precisas e eficazes.

REFERÊNCIAS

- ARNAUD, L. *et al.* Systemic lupus erythematosus: pathophysiology, clinical features, and management. *The Lancet*, v. 403, n. 10391, p. 1870-1887, 2024. doi:10.1016/S0140-6736(24)00210-3.
- BLACK, S. M. *et al.* Development of systemic lupus in patients with cutaneous lupus erythematosus: frequency, risk factors and criteria gained. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 85, n. 4, 2021. doi:10.1016/j.jaad.2021.01.013.
- CAIELLI, S. *et al.* Systemic lupus erythematosus pathogenesis: interferon and beyond. *Annual Review of Immunology*, v. 41, p. 1-25, 2023. doi:10.1146/annurev-immunol-101921-042422.
- CURTISS, P.; WALKER, A. M.; CHONG, B. F. A systematic review of the progression of cutaneous lupus to systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 866319, 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.866319.
- FANOURIAKIS, A. *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 83, n. 1, p. 15-27, 2024. doi:10.1136/ard-2023-224762.

FETTER, T. *et al.* Current concepts on pathogenic mechanisms and targeted therapies in cutaneous lupus erythematosus. *Frontiers in Medicine*, v. 9, p. 915828, 2022. doi:10.3389/fmed.2022.915828.

FIJAŁKOWSKA, A. *et al.* The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus: a comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 8, p. 2419, 2024. doi:10.3390/jcm13082419.

HANNON, C. W. *et al.* Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, p. CD007478, 2021. doi:10.1002/14651858.CD007478.pub2.

HEIL, P. M. *et al.* Systemic correlates of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a cross-sectional study. *International Journal of Dermatology*, v. 63, 2024. doi:10.1111/ijd.17178.

HILE, G. A. *et al.* Understanding the role of type I interferons in cutaneous lupus and dermatomyositis. *Frontiers in Immunology*, v. 15, 2024. PMID 11685000.

KALLAS, R. *et al.* Cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine*, v. 7, n. 1, e000411, 2020. doi:10.1136/lupus-2020-000411.

KIM, J. M. *et al.* A plasmacytoid dendritic cell–type I interferon axis is central to SLE pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 16, n. 6, p. 14158–14170, 2015. doi:10.3390/ijms160614158.

MEDLIN, J. L. *et al.* A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*, v. 25, n. 13, 2016. doi:10.1177/0961203316644334.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. doi:10.1590/S0104-07072008000400018.

MIYAGAWA, F. *et al.* Current knowledge of the molecular pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 3, p. 987, 2023. doi:10.3390/jcm12030987.

MOK, C. C. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 19, n. 7, p. 401–415, 2023. doi:10.1038/s41584-023-00812-x.

NIEBEL, D. *et al.* Cutaneous lupus erythematosus: an update on pathogenesis and future therapeutic directions. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 24, n. 4, p. 521–540, 2023. doi:10.1007/s40257-023-00774-8.

PARODIS, I. *et al.* EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 83, 2024. doi:10.1136/ard-2023-225213.

PETERSEN, M. P. *et al.* Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Lupus*, v. 27, p. 1424-1430, 2018. doi:10.1177/0961203318779758.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. doi:10.1590/S1679-45082010RW1134.

STULL, C.; SPROW, G.; WERTH, V. P. Cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus: a review for the rheumatologist. *The Journal of Rheumatology*, v. 50, n. 1, p. 27-35, 2023. doi:10.3899/jrheum.220089.

SU, X. *et al.* Advances in the understanding of systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 20, p. 112-127, 2024. doi:10.1038/s41584-023-00994-5.

TSOKOS, G. C. Mechanisms of disease: systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 22, p. 2110-2121, 2011. doi:10.1056/NEJMr1100359.

VALE, E. C. S. *et al.* Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 98, n. 3, 2023. doi:10.1016/j.abd.2022.07.012.

WENZEL, J. The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: common and different features in distinct subtypes. *Lupus*, v. 28, n. 8, p. 849-854, 2019. doi:10.1177/0961203319832886.

WORM, M. *et al.* S2k guideline: diagnosis and management of cutaneous lupus erythematosus. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 19, n. 8, p. 1181-1201, 2021. doi:10.1111/ddg.14491. 13

ZHOU, W. *et al.* Interferon signature in systemic lupus erythematosus and cutaneous manifestations. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 735324, 2021. doi:10.3389/fimmu.2021.735324.