



BIOTECNOLOGIA BIOMÉDICA: LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

BIOMEDICAL BIOTECHNOLOGY: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Allandelon Alencastro Barbosa¹, André Felipe da Silva Guedes², Simone Tartari³

Informações do Artigo

Histórico:

Recebido em 16/03/2024

Recebido revisado 31/05/2024

Aceito em 01/06/2024

Publicado em 20/06/2024

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Tratamento

Biotecnologia Biomédica

RESUMO

A lúpus é uma doença autoimune, ou seja, ocorre quando o sistema imunológico ataca os próprios tecidos e órgãos do corpo. Trata-se de uma doença inflamatória crônica e sistêmica, de causa idiopática. Embora a etiologia específica seja desconhecida, alguns fatores hormonais, genéticos e ambientais estão correlacionados com o desencadeamento da doença. Pessoas com susceptibilidade genética desenvolvem lúpus em algum momento após a interação com fatores ambientais, como irradiação solar e infecções virais. A lúpus também pode estar relacionado ao uso de determinados antibióticos, medicamentos usados para controlar convulsões e também para pressão alta. Fatores hormonais, como o uso de anticoncepcionais à base de estrogênio, podem causar alterações imunológicas. A doença evolui com surtos de atividade e períodos de remissão, podendo atingir múltiplas partes do corpo e causar anormalidades imunológicas. Sabe-se que o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença predominantemente feminina, apresentando uma incidência três a quatro vezes maior em mulheres negras e asiáticas em comparação com mulheres brancas. A lúpus é dividido em vários subtipos, incluindo lúpus discoide, neonatal, induzido e sistêmico.

Neste projeto, o objetivo é construir uma revisão sobre biomarcadores, manifestações clínicas, comorbidades, remissão, atividade da doença, diagnósticos, terapias convencionais e novos métodos terapêuticos com uso de mecanismos biotecnológicos.

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica e sistêmica de origem autoimune, cujos sintomas podem surgir em diversos órgãos, de forma lenta e progressiva (ao longo de meses) ou rapidamente (em semanas) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, Comissão de Lúpus, 2001). Trata-se de uma reação de hipersensibilidade do tipo III, caracterizada por uma resposta inflamatória que pode ocorrer de forma generalizada ou em órgãos específicos, desencadeada pela deposição de imunocomplexos (IC), o que resulta em uma cascata de reações inflamatórias. Este processo, de base genética, é ativado por fatores ambientais, especialmente pela exposição à luz solar, que pode gerar lesões cutâneas e levar à morte de células epiteliais, como os queratinócitos. A deposição de imunocomplexos nas paredes dos glomérulos renais leva à ativação de leucócitos circulantes, particularmente neutrófilos, os quais liberam enzimas lisossomais e espécies reativas de oxigênio (ROS), causando danos patológicos aos glomérulos (ABBAS, A. *Imunologia Celular e Molecular*, 2015).

¹ Estudante de Biomedicina da Faculdade ESTÁCIO do Rio Grande do Sul.

² Doutor em Engenharia e Tecnologia de Materiais da Faculdade ESTÁCIO do Rio Grande do Sul.

³ Mestre em Gestão de Cuidados da Saúde da Must University FL-USA.



Em 1851, o médico francês Pierre Cazenave identificou, em vários pacientes, lesões avermelhadas na face, principalmente no nariz e nas bochechas, semelhantes a “mordidas de lobo”; ele então denominou a doença como lúpus eritematoso (do latim *lupus* = lobo e do grego *erythema* = vermelho). Posteriormente, em 1895, Sir William Osler, médico canadense, expandiu a compreensão da patologia ao evidenciar o envolvimento sistêmico de vários tecidos do corpo, incluindo "sistêmico" no nome da doença, nomeando-a Lúpus Eritematoso Sistêmico (LÚPUS, 2012).

A primeira medicação eficaz identificada para o tratamento do LES foi a quinina, descoberta em 1894. Estudos subsequentes demonstraram que a combinação de quinina com salicilatos era mais eficaz do que o uso isolado de quinina. No século XX, Hench descobriu a eficácia dos corticosteroides no tratamento do LES, levando à sua inclusão no manejo clínico da doença, com grande sucesso na maioria dos casos. Em 1948, houve um avanço significativo no conhecimento sobre a fisiologia, patologia, características clínicas e exames laboratoriais do LES (LÚPUS, 2003).

Conforme o Conselho Brasileiro para o Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico, o objetivo do tratamento medicamentoso é reduzir a atividade inflamatória da doença, controlar sinais e sintomas, e minimizar as complicações. A corticoterapia prolongada (com glicocorticoides, preferencialmente a prednisona) e o uso de antimaláricos (como difosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina) são as abordagens terapêuticas mais comuns. Em casos graves, como na presença de comprometimento renal e lesões cutâneas, elevadas doses de corticoides podem ter efeitos colaterais adversos. A avaliação prognóstica do LES nos pacientes deve considerar a atividade da doença, a velocidade de sua progressão, a qualidade de vida e os danos acumulados ao longo do tempo. Alguns pesquisadores apontam que o LES pode ter uma predisposição genética; entretanto, filhos de indivíduos com a doença não necessariamente a desenvolverão, embora haja uma maior prevalência de manifestação caso sejam expostos a fatores ambientais que ativem genes suscetíveis ao LES (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, Comissão de Lúpus, 2001).

A metodologia deste artigo baseou-se na revisão de literatura em bases de dados, como Google Scholar, MEDLINE, LILACS, PubMed e SciELO, além de consultas à obra *Patologia Básica*, de Robbins (9ª edição) e à Revista Brasileira de Reumatologia (RBR), órgão oficial da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), entre os anos de 2004 e 2023. Os descritores utilizados na pesquisa incluíram: Lúpus Eritematoso Sistêmico, Tratamento e Biotecnologia Biomédica. Ao todo, treze referências bibliográficas foram utilizadas para a construção deste artigo.

2. FATORES GENÉTICOS

Sobre LES, a maioria dos genes de suscetibilidade ao LES está localizada em regiões não codificantes. Uma análise recente de todo o genoma em 4.556 pacientes chineses com LES apresentaram uma associação entre a variação A>G em rs13259960 em SLEAR, especialmente no que diz respeito à predisposição ao LES (Zucchi D, Elefante E One year in review 2022).

O mecanismo pelo qual a variante rs13259960 modula a expressão SLEAR (um elemento regulador à regulação da expressão gênica) e confere uma predisposição ao LES onde esse polimorfismo de nucleotídeo se localiza em um intensificador intrônico, prejudica o recrutamento de STAT1 para o intensificador que se liga ao promotor SLEAR, resultando em diminuição da produção de SLEAR em células mononucleares. Além disso, o SLEAR interagiu com as proteínas de ligação ao RNA, fator de ligação do intensificador de interleucina 2. Além disso, SLEAR regula a apoptose

de células. Em particular, este polimorfismo leva a uma regulação negativa da expressão SLEAR e aumenta a apoptose de células periféricas e células mononucleares tais como linfócitos T, linfócitos B, *natural killer*, monócitos, macrófagos e células dendrítica (Zucchi D, Elefante E One year in review 2022).

2 Biomarcadores/diagnósticos

Utilização de biomarcadores são muito importantes para investigação de diagnóstico precoce e monitoramento da doença não existe um exame que seja exclusivo do LES (100% específico), a presença do exame chamado FAN (fator ou anticorpo antinuclear), principalmente com títulos elevados, em uma pessoa com sinais e sintomas característicos de LES, permite o diagnóstico com muita certeza. Outros testes laboratoriais como os anticorpos anti-Sm e anti-DNA são muito específicos, mas ocorrem em apenas 40% a 50% das pessoas com LES (BRASIL. Ministério da Saúde).

Mas segundo estudos, (Zucchi D, Elefante E One year in review 2022) analisaram assinaturas de RNA pequeno não codificador snRNA derivado de RNA transportador (tRNA) no soro de 192 pacientes com LES e 109 controles. O tRF-His-GTG-1 é um biomarcador que foi significativamente aumentado no LES e, em combinação com o anti-dsDNA (anticorpos antinucleares) foi um bom biomarcador para os lúpus. (Zucchi D, Elefante E One year in review 2022).

Outros testes para novos biomarcadores foram realizados em 1.052 pacientes com LES e NL (Nefrite lúpica), onde determinou os níveis séricos de cinco anticorpos IgG2, anti-H2/H3, anti-C1q, anti- α ENO e ANXA1. O grupo anti-H2 IgG2 foram específicos para o subgrupo LN, já o outro grupo anti-C1q, anti- α ENO e ANXA1 foram capazes de discriminar entre LES/NL e outras condições reumatológicas lúpus (YANG. P. Clin Exp Rheumatol 2021).

Fatores neurotróficos, IL-33, ST2 solúvel e CD14 solúvel são potenciais biomarcadores para monitoramento de doenças segundo ensaios clínicos, observaram uma correlação entre a atividade da doença do LES e alguns fatores neurotróficos, responsáveis não apenas pela função neuronal, mas também pela modulação do sistema imunológico. Os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator neurotrófico-3 (NT 3), fator neurotrófico-4 (NT-4), fator de crescimento nervoso (NGF) e fator neurotrófico derivado da linha celular glial (GDNF) foram medidos no plasma de 34 pacientes com LES e 34 controles saudáveis. Os níveis plasmáticos de GDNF, NGF, NT-4 e BDNF foram significativamente menores em pacientes com LES. (DIAS A. MOREAU A. Clin Exp Rheumatol 2021)

Para explicar esses achados, especulou-se que condições inflamatórias prolongadas como o LES podem diminuir a produção de fatores neurotróficos. (Zucchi D, Elefante E One year in review 2022)

A utilização de biomarcadores séricos e urinários busca uma abordagem menos invasiva na monitorização e previsão da resposta ao tratamento. Dentre os possíveis indicadores, destaca-se o fator de necrose tumoral (TNF), uma citocina da superfamília TNF frequentemente elevada no sangue e na urina de pacientes com nefrite lúpica (NL) ativa, atualmente como fraco indutor de apoptose (Zucchi D, Elefante E One year in review 2022).

Pesquisas recentes apontam que os níveis séricos de sindecano-1, hialuronano (HA) e trombomodulina apresentaram aumento significativo durante fases ativas de NL em comparação com períodos de remissão. (Trentin, F.; Zucchi, D. Clin Exp Reumatol, 2021.) Os níveis de syndecan-1 e trombomodulina com a gravidade da adição intersticial foi evidente, enquanto os níveis de HA se mostraram relacionados ao grau de cronicidade. Além disso, estudos demonstram que os níveis de AH acompanham a atividade da NL, aumentando durante exacerbações nefríticas e

dificultando a resposta ao tratamento. Por outro lado, sindecano-1 e trombomodulina apresentaram aumento 3,6 meses antes de exacerbações clínicas renais, revelando seu potencial como biomarcadores precoces do envolvimento renal. (Zucchi D, Elefante E One year in review 2022).

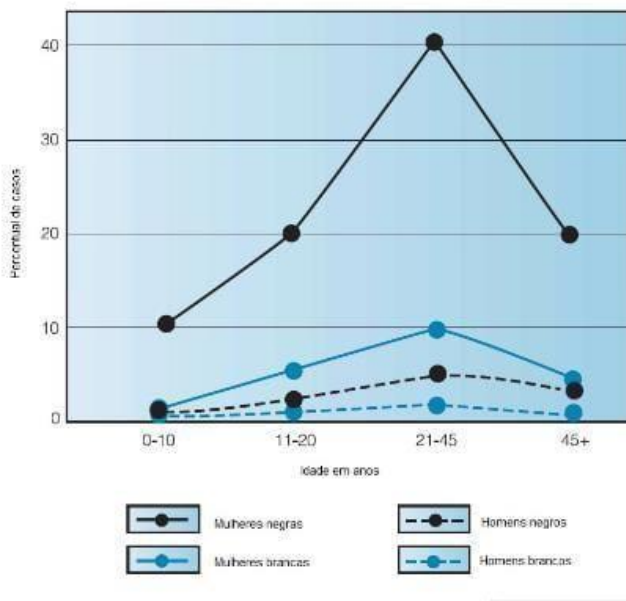
3. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Lúpus pode se manifestar em qualquer idade, raça e sexo, no entanto é mais incidentes em mulheres do que homens, manifestando principalmente entre 20 e 45 anos, além disso, a incidência dos lúpus chega a ser três a quatro vezes maior em mulheres negras do que em mulheres brancas. No Brasil, não dispomos de números exatos, mas as estimativas indicam que existam cerca de 65.000 pessoas com lúpus, sendo a maioria mulheres. Acredita-se, assim, que uma a cada 1.700 mulheres no Brasil tenha a doença. (Segundo a sociedade reumatologia brasileira). mais de 5 milhões de pessoas vivem com lúpus no mundo, sendo 90% mulheres, e pode haver alguém que tenha lúpus do seu lado e nem saiba disso (BRASIL. Ministério da Saúde).

É uma doença predominantemente feminina. As origens desse viés sexual são pouco compreendidas, sugerindo a presença de fatores genéticos hormonais ou ligados ao cromossomo x, recentemente exploraram a função do XIST, um longo RNA não codificante, essencial para a inativação do cromossomo X em células femininas nos estágios iniciais de desenvolvimento. Nas células B adultas, o XIST desempenha um papel importante na regulação de genes imunes ligados ao X, como TLR7. Por meio da análise de dados de transcriptoma de célula única de pacientes do sexo feminino afetados pelo LES, XIST e genes dependentes do XIST (incluindo TLR7) se mostraram desregulados. Uma consequência importante do TLR7, devido à inativação de XIST, é a promoção de células CD11c+ com a mudança de isotipo nas células B de memória atípica (ABCs); esta população única de células B ganhou um papel importante no envelhecimento, doenças infecciosas e autoimunidade com viés feminino graças, a esses achados o XIST parece ter um papel crescente nas diferenças fisiopatológicas relacionadas ao sexo no LES e em outras doenças (YU B, QI Y, Cell Immunol 2017), conforme apresentada na Figura 1.

Figura 1: Distribuição de incidência do LES/ Por idade, Sexo e Raça

Fonte: Adaptado pelo autor Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus. ACP Medicine. 2008).



A incidência da doença nas populações asiáticas, hispânicas e de americanos nativos situa-se entre aquelas observadas nas populações de negros e de brancos [Figura 1]. Na referida figura, podemos observar a incidência de LES por idade, sexo e raça. Até o momento, nenhuma explicação convincente indicou o motivo pelo qual os afro-americanos são afetados com maior frequência. Nos aspectos familiares do lúpus, há uma marca significativa: aproximadamente 10% dos indivíduos afetados possuem familiares com lúpus ou outra doença autoimune. A suscetibilidade ao lúpus é maior entre indivíduos com deficiências genéticas específicas.

4. SINTOMAS

Os sintomas do lúpus dependem basicamente do órgão afetado. Os mais frequentes são: febre, fadiga, manchas na pele, *rash* malar (vermelhidão na face em forma de "borboleta" sobre as bochechas e a ponta do nariz), sintoma que afeta cerca de metade das pessoas com lúpus, fotossensibilidade, feridas recorrentes na boca e no nariz, dores articulares, falta de ar, taquicardia, tosse seca, dor de cabeça, convulsões, anemia, problemas hematológicos, renais, cardíacos e pulmonares, conforme apresentado na Figura 2 (A, B e C). Na Figura 3, são apresentados todos os sintomas possíveis, dependendo do tecido ou órgão afetado pela patologia lúpus eritematoso.

Figura 2 : Rash cutâneo/ Pois trata- se de uma lesão em face, avermelhada, que encobre as bochechas e o dorso do nariz, tipicamente presente em paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico, causando coceira e dor na região da face.



Fonte: adaptado pelo autor (Daniel Watrous, MD AARA sparthritis artritis/lúpus, sierra pacific arthritis). 2B - Erupções cutâneas/ Lúpus subagudo anular – ocasionando essas erupções cutâneas em forma de “mordida de Lobo”, é um arranjo policíclico, localizada no membro superior. **Fonte:** Adaptado pelo (Serviço de dermatologia da UFMG). 2C - Glomérulo nefrite / Imagem Histológica do tecido renal, mostrando onde esse Imuno complexos são depositados, causando uma cascata inflamatória. **Fonte:** Adaptado pelo autor (Massry SG, Glomerular diseases in; Textobook of nephrology 3. Ed. Williams Wilkins.p.681).

Figura 3: Uma imagem apresentando todos sintomas possíveis, dependendo do tecido ou órgão afetado pela patologia lúpus eritematoso.



Fonte: (Adaptado pelo Autor Barbosa A.A. – Allandelon Alencastro Barbosa Projeto de Iniciação Científica 2022).

5 TIPOS DE LÚPUS

O Lúpus pode ser manifestar de quatro formas diferentes, que têm causas distintas. As principais formas da doença são:

- **Lúpus Discoide:** esse tipo de lúpus fica limitado à pele da pessoa. Pode ser identificado com o surgimento de lesões avermelhadas com tamanhos, formatos e colorações específicas na pele, especialmente no rosto, na nuca e/ou no coro cabeludo.
- **Lúpus Sistêmico:** esse tipo de lúpus é o mais comum e pode ser leve ou grave, conforme cada situação. Nessa forma da doença, a inflamação acontece em todo o organismo da pessoa, o que compromete vários órgãos ou sistemas, além da pele, como rins, coração, pulmões, sangue e articulações. Algumas pessoas que têm os lúpus discoide podem, eventualmente, evoluir para o lúpus sistêmico.
- **Lúpus induzido por drogas:** essa forma dos lúpus também é comum e acontece porque substância de algumas drogas e/ou medicamentos podem provocar inflamação com sintomas parecidos com o lúpus sistêmico. No entanto, a doença, nesse caso, tende a desaparecer assim que o uso da substância terminar.
- **Lúpus neonatal:** esse tipo de lúpus é bastante raro e afeta filhos recém-nascidos de mulheres que têm lúpus. Normalmente, ao nascer, a criança pode ter erupções na pele, problemas no fígado ou baixa contagem de células sanguíneas, mas esses sintomas tendem a desaparecer naturalmente após alguns meses. Alguns bebês com lúpus neonatais também podem desenvolver um defeito cardíaco grave. No entanto, com testes e exames adequados, os médicos conseguem identificar as mães em risco e fazer o tratamento antes ou depois do nascimento. (BRASIL,2024).

6 FISIOPATOLOGIA

Em indivíduos saudáveis, as células apoptóticas são rapidamente removidas pelos macrófagos, um processo anti-inflamatório fisiológico. Em muitos modelos de camundongos e no LES humano, há evidências de depuração defeituosa de células apoptóticas, resultando em uma transição para uma forma necrótica de morte celular. Propõe-se que a liberação de antígenos nucleares (modificados) expõe autoantígenos, induzindo a produção de citocinas inflamatórias. As interferons tipo I (IFN) promovem a perda da autotolerância, a produção de autoanticorpos contra material nuclear e a formação de imunocomplexos (IC). O processo de formação de IC gerado por autoanticorpos do LES e antígenos derivados de células mortas pode ser replicado in vitro usando detritos apoptóticos ou necróticos. Estudos mostraram um nível significativamente maior de IL-18 circulante em pacientes asiáticos, europeus, árabes ou de etnia mista, que apresentaram alta atividade da doença (SLEDAI - Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico). A IL-18 e a proteína acessória do receptor (IL18RAP) desempenham um papel como neutrófilos, conduzindo a citocina. Em neutrófilos de pacientes com LES, particularmente naqueles com histórico de envolvimento renal, observou-se um aumento maior, mediado pela IL-18, na atividade pela produção de espécies reativas de oxigênio. Esses

dados revelam que a IL-18 provavelmente contribui para a patogênese do LES por meio da mediação da disfunção de neutrófilos (Zucchi D, Elefante E. *One year in review* 2022).

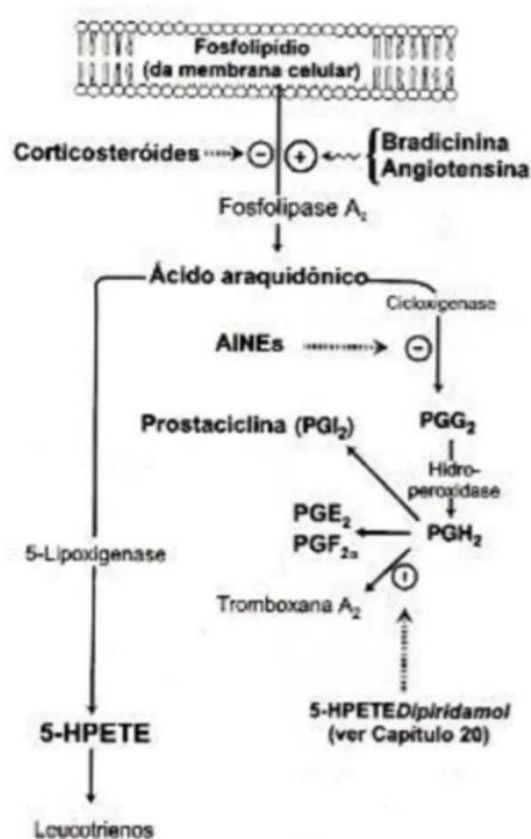
Algumas interleucinas, como a IL-23 e a IL-17, estão envolvidas na patogênese do LES, uma vez que têm papel na diferenciação e na sobrevivência das células T. Após a estimulação pela IL-17, observa-se uma potente produção de anticorpos anti-dsDNA. Isso foi positivamente correlacionado com o aumento dos níveis circulantes de células Th17 (células T auxiliares 17 pró-inflamatórias), níveis séricos de autoanticorpos e atividade da doença, tanto em pacientes com LES quanto em modelos murinos. Além disso, camundongos deficientes para IL-17 exibiram uma resposta diminuída das células plasmáticas e danos renais. A IL-23 promoveu a diferenciação de Th17, através da fosforilação *de signal transducer and activator of transcription* 3 (pSTAT3), que regula modificações epigenéticas. A estimulação com IL-23 aumentou significativamente a expressão de pSTAT3 (Zucchi D, Elefante E. *One year in review* 2022).

O estudo de Zucchi e Elefante (*One year in review* 2022) mostrou uma regulação anormal da expressão de Th17 em pacientes com LES, sugerindo um papel patogênico. Particularmente, as citocinas relacionadas a Th17, como a IL-8 e a IL-21, podem se tornar alvos terapêuticos potenciais no LES.

7. TRATAMENTO

Tratamento convencional age na modulação do sistema imunológico no LES incluem os corticoides (cortisona), os antimaláricos (a cloroquina ou hidroxicloroquina) e os imunossupressores, em especial a azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila. É necessário enfatizar a importância do uso dos fotoprotetores que devem ser aplicados diariamente em todas as áreas expostas à claridade, conforme apresentada na Figura 4.

Figura 4: Mecanismo da Ação dos medicamentos; essa enzima fosfolipase A2, presente nos leucócitos e plaquetas, é ativada por citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1. Esta enzima leva à degradação dos fosfolípidos, resultando na produção de ácido araquidônico. Este, ao ser metabolizado, forma os leucotrienos, pela ação da enzima lipooxigenase, e as prostaglandinas, as prostaciclina e os tromboxanos, pela ação da enzima ciclooxigenase (Cox) desencadeando uma cascata inflamatória um dos avanços importantes na terapia antiinflamatória foi descoberta a inibição da Cox pelos anti-inflamatórios não esteroides AINEs e a inibição das foslipase A2 pela ação dos corticoides.



Fonte: Adaptado por Hilário, MOE; Terreri, MT UNIFESP-EPM, 2006).

8 NOVOS MÉTODOS TERAPÊUTICOS BIOTECNOLÓGICOS

Artigo aborda os progressos na área da terapia biotecnológica, focalizando o emprego de fármacos monoclonais, tais como rituximabe e belimumabe, no tratamento de enfermidades autoimunes, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Estes fármacos possuem a habilidade de se conectar de forma específica a antígenos determinados, sendo fabricados em laboratório a partir de réplicas de anticorpos monoclonais. Índícios provenientes de estudos clínicos citados sugerem que a combinação de rituximabe, ciclofosfamida e glicocorticoides, seguida pela inclusão de belimumabe, emerge como uma terapia promissora para pacientes com LES resistente. (SHIPA M, EMBLETON-THIRSK A, et al.: Eficácia do belimumabe após rituximabe no lúpus eritematoso sistêmico Ann Intern Med 2021).

Além disso, outro estudo evidencia o possível benefício da terapia combinada envolvendo rituximabe e belimumabe na redução do risco de exacerbações graves em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que não respondem adequadamente à terapia convencional. Adicionalmente, são apontados resultados promissores de inibidores de calcineurina, como voclosporina e tacrolimus, no tratamento das complicações renais do

lúpus, destacando o constante progresso na busca por terapias mais eficazes e seguras para essa condição complexa. Esses avanços na terapia biotecnológica representam uma luz no fim do túnel para pacientes com doenças autoimunes, oferecendo novas alternativas de tratamento direcionadas ao controle da atividade da doença e à melhoria da qualidade de vida (Zucchi D, Elefante E *One year in review* 2022).

Declaração de conflito de interesse:

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) aborda diversas facetas da doença, desde sua patogênese até os avanços terapêuticos mais recentes. Inicia-se com uma análise detalhada da patogênese, destacando os mecanismos imunológicos subjacentes à doença, incluindo a formação de autoanticorpos e a cascata inflamatória desencadeada pelos imunocomplexos.

Além disso, são discutidos os fatores genéticos que contribuem para a suscetibilidade ao LES, juntamente com biomarcadores que podem auxiliar no diagnóstico precoce e no monitoramento da doença. Os dados epidemiológicos fornecem insights sobre a prevalência e a distribuição do LES, ressaltando sua predominância em mulheres, especialmente de origem afrodescendente. A compreensão desses padrões epidemiológicos é crucial para orientar estratégias de prevenção e manejo da doença.

A descrição dos sintomas e tipos de LES oferece uma visão abrangente das manifestações clínicas da doença, desde lesões cutâneas características até complicações graves em órgãos vitais. Essa compreensão é essencial para um diagnóstico preciso e um tratamento adequado. Na fisiopatologia, são abordados os mecanismos moleculares e celulares que contribuem para a progressão do LES, destacando a importância das citocinas pró-inflamatórias e da disfunção imunológica na patogênese da doença.

Por fim, os avanços terapêuticos recentes, como o uso de medicamentos monoclonais e inibidores de calcineurina, oferecem novas perspectivas no tratamento do LES, especialmente em casos refratários à terapia convencional. Essas abordagens terapêuticas promissoras representam uma esperança para pacientes com LES, oferecendo potencialmente uma melhor qualidade de vida e controle da doença. Em resumo, o estudo aborda de maneira abrangente os aspectos clínicos, moleculares e terapêuticos do LES, fornecendo uma base sólida para futuras pesquisas e práticas clínicas na área da reumatologia.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul; LICHTMAN, Andrew; PILLAI, Shiv. *Imunologia Celular e Molecular*. 8. ed. [S. l.: s. n.], 2015.

BRASIL. Lúpus. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lupus>>. Acesso em: 08 abr. 2024.

3. BRUNE, K.; HINZ, B. Inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: semelhanças e diferenças. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 33, p. 1-6, 2004.

ABOBRINHA, D.; ELEFANTE, E.; CALABRESI, E.; SIGNORINI, V.; BORTOLUZZI, A.; TANI, C.; BATTISTA, M.; MARCUCCI, E.; ELEFANTE, E. Um ano em revisão 2018: Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 36, p. 763-777, 2018.

ZUCCHI, D.; ELEFANTE, E.; SCHILIRÒ, D.; SIGNORINI, V.; TRENTIN, F.; BORTOLUZZI, A.; TANI, C. One Year in Review 2022: Systemic Lupus Erythematosus.

ZUCCHI, D.; ELEFANTE, E.; SCHILIRÒ, D.; SIGNORINI, V.; TRENTIN, F.; BORTOLUZZI, A.; TANI, C. One Year in Review 2019: Systemic Lupus Erythematosus.

FILIPESOARE. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2022. Disponível em: <<https://www.filipesoare.com.br>>. Acesso em: 10 maio 2022.

BRUCE, Ian N.; SAROWAR, Golam; STEENKAMP, Jason; WANG, Pearl; WORTHINGTON, Evelyn; DESTA, Barnabas; PSACHOULIA, Konstantina; ERHARDT, Wilma; TUMMALA, Raj. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, v. 12, n. 1, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. As principais doenças & orientações ao paciente: Comissão Lúpus. São Paulo, 2011.

SINGH, Rr. SLE: traduzindo lições de sistemas modelo para doenças humanas. *Trends in Immunology*, 2005.

SHIPA, M.; EMBLETON-THIRSK, A.; PARVAZ, M. et al. Eficácia do belimumabe após rituximabe no lúpus eritematoso sistêmico: um estudo controlado randomizado. *Annals of Internal Medicine*, 2021.

TRENTIN, Francesca; ZUCCHI, Dina; SIGNORINI, Viola; ELEFANTE, Elena; BORTOLUZZI, Alessandra; TANI, Chiara. Um Ano em Revisão 2021: Lúpus Eritematoso Sistêmico.

WANG, B.; HIGGS, B. W.; CHANG, L.; VAINSHSTEIN, I.; LIU, Z.; STREICHER, K.; et al. Farmacogenômica e simulações translacionais para unir indicações para um anticorpo anti-receptor de interferon- α . *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 93, p. 483–492, 2013.

YU, B.; QI, Y.; LI, R.; SHI, Q.; SATPATIA, A. T.; CHANG, H. Y. B cell-specific XIST complex enforces X-inactivation and restrains atypical B Cell. Author manuscript; Disponível em: PMC, 2022.