



LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES É UMA DOENÇA AUTOIMUNE SISTÊMICA CRÔNICA CARACTERIZADA PELA PRODUÇÃO DE AUTOANTICORPOS (ESPECIALMENTE CONTRA COMPONENTES DO NÚCLEO CELULAR) QUE LEVAM A INFLAMAÇÃO E DANO TECIDUAL MULTISSISTÊMICO. A APRESENTAÇÃO É ALTAMENTE HETEROGÊNEA: DESDE MANIFESTAÇÕES LEVES (ARTRALGIAS, RASH CUTÂNEO) ATÉ FORMAS GRAVES COM ENVOLVIMENTO RENAL, NEUROLÓGICO OU HEMATOLÓGICO.

EPIDEMIOLOGIA

- INCIDÊNCIA MUNDIAL ESTIMADA NA ORDEM DE POUCOS POR 100.000 PESSOA-ANO.
- PREVALÊNCIA/REFORÇOS MOSTRAM VARIAÇÕES REGIONAIS IMPORTANTES.
- ESTUDOS RECENTES ESTIMAM INCIDÊNCIA GLOBAL APROXIMADA DE ~1,4–15/100.000 PESSOA-ANO DEPENDENDO DA REGIÃO, COM PREVALÊNCIA MAIOR EM ALGUMAS POPULAÇÕES.
- PREDOMINA EM MULHERES (RELAÇÃO F:M $\approx$ 9–12:1), ESPECIALMENTE EM IDADE REPRODUTIVA (SEGUNDA A QUARTA DÉCADAS).
- MAIOR CARGA E PIOR PROGNÓSTICO EM INDIVÍDUOS DE ASCENDÊNCIA AFRICANA, HISPÂNICA/LATINA E ASIÁTICA.
- FATORES SOCIOECONÔMICOS E ACESSO AO CUIDADO INFLUENCIAM DESENLACES.

FISIOPATOLOGIA

-
- GENÉTICA E PREDISPOSIÇÃO: MÚLTIPLOS ALELOS DE SUSCETIBILIDADE (HLA E NÃO-HLA) AUMENTAM RISCO; INTERAÇÃO GENE-AMBIENTE.
 - DISFUNÇÃO IMUNOLÓGICA: PERDA DE TOLERÂNCIA CENTRAL/PERIFÉRICA → ATIVAÇÃO DE CÉLULAS B E PRODUÇÃO DE AUTOANTICORPOS (ANTI-DNA DE CADEIA DUPLA, ANTI-SM, ENTRE OUTROS). DÉFICES NO CLEARANCE DE APOPTOSE E DE COMPLEXOS IMUNES CONTRIBUEM.
 - PAPEL DO COMPLEMENTO E CITOCINAS: ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO (QUEDA DE C3/C4 EM ATIVIDADE) E RESPOSTA INFLAMATÓRIA MEDIADA POR INTERFERONS TIPO I (SIGNATURE DE IFN) SÃO CENTRAIS NO DANO TECIDUAL.
 - FATORES AMBIENTAIS E HORMONAIS: EXPOSIÇÃO UV, INFECÇÕES, DROGAS (EX.: HIDRALAZINA, PROCAINAMIDA; FENÔMENO DE LÚPUS INDUZIDO), TABAGISMO E ESTROGÊNIOS MODULAM RISCO/ATIVIDADE.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A APRESENTAÇÃO É POLIMÓRFICA; OS ACHADOS MAIS FREQUENTES INCLUEM:

- CONSTITUCIONAIS: FADIGA (MUITO PREVALENTE), FEBRE, PERDA DE PESO.
- CUTÂNEO/MUCOSO: RASH MALAR EM ASA DE BORBOLETA, FOTOSSENSIBILIDADE, LESÕES DISCOIDES, ALOPECIA, ÚLCERAS ORAIS.
- OSTEOARTICULAR: ARTRALGIAS E ARTRITE MIGRATÓRIA E NÃO EROSIVA (MANIFESTAÇÕES ARTICULARES MUITO COMUNS).
- RENAL: PROTEINÚRIA, HEMATÚRIA, SÍNDROME NEFRÓTICA OU INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (LÚPUS NEFRITE É CAUSA DE MORBIDADE E MORTALIDADE).
- HEMATOLÓGICO: ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA.
- PULMONAR/PLEURAL: PLEURITE, PNEUMONITE.
- CARDÍACO/VASCULAR: PERICARDITE, MIOCARDITE, AUMENTO DO RISCO TROMBÓTICO SE SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA COEXISTENTE.
- NEUROLÓGICO: CONVULSÕES, PSICOSE, NEUROPATIAS, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (EM ESPECIAL SE ASSOCIAÇÃO COM ANTICOAGULANTE LÚPICO/ANTI-FOSFOLIPÍDIO).

A INTENSIDADE E COMBINAÇÃO DEPENDEM DO INDIVÍDUO E DO TEMPO DE EVOLUÇÃO.

DIAGNÓSTICO

EXAMES INICIAIS ÚTEIS

- ANA (ANTICORPO ANTINUCLEAR): TESTE DE RASTREIO: ALTA SENSIBILIDADE (POSITIVO EM >95% DOS CASOS), MAS BAIXA ESPECIFICIDADE. UM ANA NEGATIVO PERSISTENTE TORNA O LES IMPROVÁVEL.
- AUTOANTICORPOS ESPECÍFICOS: ANTI-DSDNA (ASSOCIADO A ATIVIDADE RENAL), ANTI-SM (ESPECÍFICO), ANTI-RO/SSA E ANTI-LA/SSB (ASSOCIADOS A FENÓTIPOS ESPECÍFICOS, P. EX. SÍNDROME NEONATAL DO LES), ANTICARDIOLIPINA/ANTI- β 2-GP1 E ANTICOAGULANTE LÚPICO (SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA).
- COMPLEMENTO (C3, C4): NÍVEIS FREQUENTEMENTE BAIXOS EM DOENÇA ATIVA, ESPECIALMENTE EM NEFRITE LÚPICA.
- HEMOGRAMA, FUNÇÃO RENAL, ELETRÓLITOS, URINÁLISE (PROTEINÚRIA, HEMATÚRIA), ESFREGAÇO DE URINA, PCR/VS.
- BIÓPSIA QUANDO INDICADA: BIÓPSIA RENAL (PADRÕES HISTOLÓGICOS DE NEFRITE LÚPICA — CLASSES I–VI) É IMPRESCINDÍVEL PARA DECIDIR TRATAMENTO EM SUSPEITA DE NEFRITE.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

OS CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO EULAR/ACR 2019 EXIGEM ANA POSITIVO (TELA DE ENTRADA) E DEPOIS ATRIBUEM PONTUAÇÕES PARA DOMÍNIOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS;

- PONTUAÇÃO ≥ 10 CLASSIFICA O PACIENTE COMO LES (ÚTEIS PARA PESQUISA E TAMBÉM ORIENTAM A PRÁTICA CLÍNICA).
- ESSES CRITÉRIOS INCORPORAM ELEMENTOS COMO FEBRE, DOENÇA HEMATOLÓGICA, MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS, ENVOLVIMENTO RENAL E TÍTULOS DE AUTOANTICORPOS.
- OBSERVAÇÃO: CLASSIFICAR $\neq$ DIAGNOSTICAR! O DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRA HISTÓRIA, EXAME E EXAMES COMPLEMENTARES; CRITÉRIOS AUXILIAM, SOBRETUDO, EM ESTUDOS E PADRONIZAÇÃO.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE E MONITORAMENTO

- FERRAMENTAS: SLEDAI, BILAG E OUTRAS ESCALAS PARA AVALIAR ATIVIDADE E RESPOSTA AO TRATAMENTO (USADAS EM ENSAIOS/CONSULTA).
- PARÂMETROS DE ACOMPANHAMENTO: FUNÇÃO RENAL (CREATININA, PROTEINÚRIA), TÍTULOS DE ANTI-DSDNA (PODEM ACOMPANHAR ATIVIDADE RENAL EM ALGUNS PACIENTES), COMPLEMENTO, HEMOGRAMA, FUNÇÃO HEPÁTICA, EXAMES DE IMAGEM CONFORME ÓRGÃO ENVOLVIDO.
- RISCO DE INFECÇÃO: MONITORAR EFEITOS ADVERSOS IMUNOSSUPRESSORES E VACINAÇÃO (INATIVADAS PREFERÍVEIS; EVITAR VACINAS VIVAS EM PACIENTES FORTEMENTE IMUNOSSUPRIMIDOS).

TRATAMENTO

PRINCÍPIOS GERAIS

- TRATAR BASEADO NA GRAVIDADE E ÓRGÃO ENVOLVIDO: DIFERENCIAR DOENÇA LEVE/MUCOCUTÂNEA/OSTEOMUSCULAR DE DOENÇA VISCERAL (NEFRITE, NEURO-LES, PULMÃO, CORAÇÃO).
- MINIMIZAR DANO CORTICOSTEROIDE-INDUZIDO (USAR MENOR DOSE EFICAZ E ESQUEMAS POUPADORES DE ESTEROIDES QUANDO POSSÍVEL).
- HIDROXI-CLOROQUINA (HCQ): RECOMENDADA DE ROTINA PARA A MAIORIA DOS PACIENTES COM LES POR REDUZIR ATIVIDADE, PREVENIR FLARES, PROTEGER CONTRA TROMBOSE E MELHORAR SOBREVIDA — DEVE SER PRESCRITA SALVO CONTRAINDICAÇÃO.
- EDUCAÇÃO SOBRE FOTOPROTEÇÃO, EVITAR GATILHOS E PLANEJAMENTO REPRODUTIVO.

FÁRMACOS POR CENÁRIO

- DOENÇA CUTÂNEA/ARTERALGIAS LEVES: ANTIMALÁRICOS (HCQ), AINES PARA DOR, BAIXA DOSE DE GLICOCORTICÓIDE QUANDO NECESSÁRIO; METOTREXATO OU AZATIOPRINA COMO

POUPADORES.

- DOENÇA MODERADA A GRAVE/VISCERAL:
 - NEFRITE LÚPICA PROLIFERATIVA (CLASSE III/IV): INDUÇÃO COM CICLOFOSFAMIDA IV OU MICOFENOLATO MOFETIL (MMF); MANUTENÇÃO COM AZATIOPRINA OU MMF. EM CASOS SELECIONADOS, VOCLOSPORINA E ASSOCIAÇÕES COM BELIMUMABE, RITUXIMABE, OU ANIFROLUMABE TÊM PAPEL (VER ORIENTAÇÕES ESPECÍFICAS). BIÓPSIA RENAL GUIA O TRATAMENTO.
 - NEURO-LES GRAVE: GLICOCORTICÓIDES EM ALTAS DOSES + IMUNOSSUPRESSORES (CYC OU RITUXIMABE EM ALGUNS CASOS).
- BIOLÓGICOS E TERAPIAS ALVO:
 - BELIMUMABE (ANTI-BAFF): INDICADO EM LES ATIVO APESAR DO TRATAMENTO PADRÃO; DEMONSTROU BENEFÍCIO EM REDUÇÃO DE ATIVIDADE E EM ALGUNS SUBGRUPOS.
 - ANIFROLUMABE (ANTI-RECEPTOR DO IFN TIPO I): APROVADO PARA LES MODERADO-GRAVE EM ALGUNS PAÍSES; REDUZ ATIVIDADE EM PACIENTES COM ASSINATURA DE IFN.
 - RITUXIMABE (ANTI-CD20): USO OFF-LABEL/INDICADO EM CASOS REFRATÁRIOS, ESPECIALMENTE COM MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS OU RENAI RESISTENTES.
- TERAPIA DA SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA (SE PRESENTE): ANTICOAGULAÇÃO (VARFARINA/DOACS EM CENÁRIOS SELECIONADOS) E MANEJO ESPECÍFICO DAS TROMBOSES/GESTAÇÃO.
- SUPORTE E PREVENÇÃO: CONTROLE CARDIOVASCULAR (LES AUMENTA RISCO CARDIOVASCULAR), VACINAÇÃO (INATIVADAS), PROFILAXIA DA OSTEOPOROSE SE USO CRÔNICO DE CORTICOIDE, RASTREIO DE EFEITOS ADVERSOS (EX.: TOXICIDADE RETINIANA POR HCQ — EXAME OFTALMOLÓGICO BASELINE E SEGUIMENTO).

PROGNÓSTICO

EVOLUÇÃO MELHOROU NAS ÚLTIMAS DÉCADAS DEVIDO A DIAGNÓSTICO PRECOCE, USO DE HCQ, TERAPIAS IMUNOSSUPRESSORAS E SUPORTE MÉDICO; ENTRETANTO, O LES AINDA TEM MORBIDADE SIGNIFICATIVA (NEFROPATIA, COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS, TROMBOSE, DOENÇA CARDIOVASCULAR

PREMATURA). O PROGNÓSTICO VARIA COM RAÇA, ACESSO AO CUIDADO, GRAVIDADE INICIAL E PRESENÇA DE NEFRITE OU COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO.

COMPLICAÇÕES IMPORTANTES

- LÚPUS NEFRITE (INSUFICIÊNCIA RENAL/ESRD).
- EVENTOS TROMBÓTICOS POR SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA.
- INFECÇÕES RESULTANTES DE IMUNOSSUPRESSÃO.
- DOENÇA CARDIOVASCULAR PRECOCE (ATEROSCLEROSE ACELERADA)
- DANOS CRÔNICOS DECORRENTES DE DOENÇA ATIVA E DE EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO (OSTEOPOROSE, CATARATA, DIABETES INDUZIDA POR CORTICOIDE, TOXICIDADE GONADAL POR CICLOFOSFAMIDA).

REFERÊNCIAS

1. TSOKOS GC. **SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**. N ENGL J MED. 2011 DEC 1;365(22):2110–2121.
2. ARINGER M, ET AL. **2019 EULAR/ACR CLASSIFICATION CRITERIA FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**. (ARTIGO E SUMÁRIO).
3. TIAN J, ET AL. **GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A COMPREHENSIVE REVIEW (2022)**.
4. FANOURIAKIS A, ET AL. **EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (UPDATE)**.