



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistémico e impacto na vida do doente

Beatriz Lourenço Ruivinho

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistémico e impacto na vida do doente

Beatriz Lourenço Ruivinho

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro

2024

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistémico e impacto na vida do doente

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Beatriz Lourenço Ruivinho]

Copyright© 2024 Beatriz Lourenço Ruivinho

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“É justamente a possibilidade de realizar um sonho que torna a vida interessante”

“O Alquimista”, de Paulo Coelho

“Never be so kind you forget to be clever.

Never be so clever you forget to be kind”

Taylor Swift

Agradecimentos

Gostaria de em primeiro lugar agradecer à minha **mãe** por todos os sacrifícios, amor incondicional e por estar sempre lá para me apoiar e me dar força e motivação.

À minha **Tété** e à minha **avó**, por toda a paciência, palavras de carinho e por sempre me terem encorajado a ser a melhor versão de mim mesma.

Ao meu **pai** por toda a motivação e por todas as boleias.

À minha **irmã** por todas as conversas, risos e momentos.

À minha **prima Mariana** por todas as conversas acerca da tese, da vida e do futuro e por todo o apoio.

E a todo o resto da minha **família** por estar sempre lá para mim em qualquer momento.

A todos os meus amigos de sempre, a **Helena** e a **Lara**, por sempre acreditarem em mim e por estarem sempre presentes de alguma forma.

E também a todos aqueles amigos que a universidade colocou na minha vida tornando-a mil vezes melhor. Obrigada, **Marta, Matilde, Talhadas, Andreia, Cheila, Laura, Jéssica, João, Filipa, Afonso, Dias, Mariazinha, Carolina, Inês, Sara, Catarina** e **Raúl** já não sei o que seria da minha vida sem vocês! Vocês tornaram estes últimos anos nos melhores da minha vida. Adoro-vos infinitos!

Izabela, obrigada por seres a melhor amiga do universo! Por ouvires os meus áudios de 20 minutos, por estares lá para mim nos bons e nos maus momentos, por teres paciência para aturar os meus dramas e momentos de desespero, por me apoiares, motivares, mas também por me dares na cabeça quando preciso. Obrigada por seres quem és e me deixares ser eu mesma!

Por fim, agradeço também a todos aqueles que contribuíram para a minha aprendizagem e para o meu crescimento e desenvolvimento pessoal e profissional, nomeadamente toda a **equipa profissional** do **IPO-Porto**, da **Farmácia Amparo de Portimão** e da **Farmácia de Ferragudo**, que foram locais onde estagiei e aprendi bastante; a todo o **corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da UAlg** por sempre se terem mostrado disponíveis para esclarecer dúvidas e para ajudarem no que podiam; e em especial um obrigada à **professora Ana Serralheiro** por toda a amizade e orientação nesta reta final da minha jornada.

A todos aqueles que que fizeram parte desta minha caminhada ou que em algum ponto se cruzaram comigo, muito obrigada!

Resumo

O lúpus eritematoso sistémico é uma doença crónica e autoimune, que leva a uma desregulação do sistema imunitário e desenvolvimento de uma resposta inflamatória, mas mesmo desconhecendo-se a totalidade do mecanismo patogénico, sabe-se que este está relacionado com hiperreatividade dos linfócitos T e B, alterações no sistema complemento, produção de autoanticorpos e formação de complexos imunes. O que pode ser potencializado por fatores de risco genéticos, ambientais e hormonais.

Por ser uma doença muito heterogénea apresenta várias manifestações clínicas que podem ser cutâneas, musculoesqueléticas, pulmonares, entre outras, e diversas complicações e comorbilidades como o desenvolvimento de nefrite lúpica ou de infertilidade e outros problemas aquando da gravidez.

Assim sendo, o impacto da doença no dia-a-dia do doente a nível físico, emocional e social é marcadamente relevante, diminuindo bastante a sua qualidade de vida e fazendo com que tenha de existir uma grande capacidade de adaptação e de gestão da patologia e das suas comorbilidades.

Para dar um maior conforto e melhorar a vida destes doentes torna-se fundamental o recurso a opções terapêuticas que consigam controlar ou diminuir a atividade da doença e impedir o aparecimento de novos danos, aliadas às quais devem ser aplicadas medidas não farmacológicas como a realização de consultas com um psicólogo.

De acordo com as diretrizes terapêuticas, a base do tratamento é a hidroxicloroquina e os glucocorticoides aos quais poderá haver a necessidade de adicionar determinados agentes imunossuppressores, como o metotrexato, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, o belimumab ou o anifrolumab, a ciclofosfamida, os inibidores da calcineurina e o rituximab.

Salienta-se deste modo, que o farmacêutico apresenta um papel fundamental no aumento da qualidade de vida do doente, e que ainda há um longo caminho a percorrer para o melhor entendimento da patologia e existência de melhores opções terapêuticas.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Doença autoimune; Autoanticorpos; Imunossuppressores; Farmacêutico.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is a chronic autoimmune disease that leads to dysregulation of the immune system and the development of an inflammatory response. Although the complete pathogenic mechanism is not fully understood, it is known to be related to hyperreactivity of T and B lymphocytes, alterations in the complement system, production of autoantibodies, and formation of immune complexes. This process can be exacerbated by genetic, environmental, and hormonal risk factors.

Being a highly heterogeneous disease, it presents various clinical manifestations, which can be cutaneous, musculoskeletal, pulmonary, among others, and can lead to different complications and comorbidities, such as the development of lupus nephritis or infertility and other pregnancy-related problems.

Therefore, this disease significantly impacts patients' daily lives at physical, emotional, and social levels, substantially reducing their quality of life and requiring a high capacity for adaptation and management of the disease and its comorbidities.

To provide greater comfort and improve the lives of these patients, it is essential to use therapeutic options that can control or reduce disease activity and prevent the occurrence of new damage. These should be combined with non-pharmacological measures, such as therapy.

According to therapeutic guidelines, the basis of treatment is hydroxychloroquine and glucocorticoids, to which specific immunosuppressive agents may need to be added, such as methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, belimumab or anifrolumab, cyclophosphamide, calcineurin inhibitors, and rituximab.

Thus, it is emphasized that pharmacists play a crucial role in improving patients' quality of life, and there is still a long way to go to better understand the disease and develop better therapeutic options.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Autoimmune disease; Autoantibodies; Immunosuppressants; Pharmacist.

Índice

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract	xi
Índice.....	xiii
Índice de figuras	xv
Índice de tabelas	xvii
Índice de quadros	xix
Lista de abreviaturas e acrónimos	xxi
1. Introdução.....	1
2. Panorama atual do Lúpus Eritematoso Sistémico	2
2.1. Definição e classificação do Lúpus Eritematoso Sistémico.....	2
2.2. Etiologia e fatores de risco	3
2.3. Manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistémico	15
2.3.1. Manifestações cutâneas	17
2.3.2. Manifestações musculoesqueléticas	21
2.3.3. Envolvimento de órgãos internos.....	22
2.3.4. Manifestações neuropsiquiátricas	23
3. Epidemiologia do Lúpus Eritematoso Sistémico	25
3.1. Prevalência e incidência globais	25
3.2. Variações demográficas e étnicas	26
3.3. Fatores de risco populacional.....	26
4. Fisiopatologia do Lúpus Eritematoso Sistémico	27
4.1. Mecanismos imunológicos envolvidos	27
4.1.1. Desregulação ao nível do sistema imunitário inato.....	28
4.1.2. Desregulação ao nível do sistema imunitário adquirido	30

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

4.1.3.	Papel das citocinas na fisiopatologia do LES.....	33
4.1.4.	Papel dos autoanticorpos	35
5.	Abordagens de diagnóstico e de monitorização da doença.....	36
5.1.	CrITÉRIOS de diagnóstico.....	37
5.2.	Testes laboratoriais utilizados no diagnóstico.....	41
5.3.	TÉCNICAS de imagiologia aplicadas na avaliação/monitorização da doença.....	42
5.4.	CrITÉRIOS de monitorização da atividade da doença.....	42
5.5.	Comparação com outras doenças autoimunes.....	45
6.	Complicações e comorbilidades associadas	47
7.	Impacto do Lúpus na vida do doente	51
7.1.	Impacto psicossocial	53
7.2.	Impacto na qualidade de vida – desafios diários e adaptações	54
7.3.	Necessidades não atendidas	58
8.	Estratégias terapêuticas e de gestão contínua da patologia	59
8.1.	Terapêuticas farmacológicas	59
8.2.	Abordagens não farmacológicas	78
8.3.	Estratégias multidisciplinares de gestão da doença.....	79
8.4.	Desafios na adesão à terapêutica a longo prazo	80
9.	Papel e importância do farmacêutico no LES	82
10.	Perspetivas futuras.....	83
10.1.	Avanços recentes na pesquisa acerca do LES	83
10.2.	Terapias farmacológicas em investigação.....	84
11.	Conclusão	90
12.	Anexos.....	92
13.	Bibliografia.....	103

Índice de figuras

Figura 2.1. Formas de identificação dos loci do lúpus eritematoso sistêmico	4
Figura 2.2. Representação das vias de ativação do sistema do complemento	10
Figura 2.3. Lesão eritematosa representativa do lúpus eritematoso cutâneo crônico	18
Figura 2.4. Representação de lesões típicas do lúpus eritematoso cutâneo subagudo ...	18
Figura 2.5. Representação da lesão em forma de borboleta típica do lúpus eritematoso cutâneo agudo.....	19
Figura 3.1. Incidência do lúpus eritematoso sistêmico	25
Figura 3.2. Prevalência do lúpus eritematoso sistêmico	25
Figura 4.1. Papel dos <i>pattern recognition receptors</i> (PRR) no sistema imunitário inato	29
Figura 4.2. Papel das citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia do LES	34
Figura 5.1. Esquematização do processo de diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico	40
Figura 7.1. Manifestações clínicas mais incomodativas de acordo com os doentes com lúpus eritematoso sistêmico	53
Figura 8.1. Guidelines para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico sem manifestações clínicas renais	64
Figura 8.2. Guidelines para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico com manifestações clínicas renais	64
Figura 8.3. Estrutura química da hidroxicloroquina	66
Figura 8.4. Estrutura química da prednisona e estrutura química da metilprednisolona	68
Figura 8.5. Estrutura química do metotrexato.....	69
Figura 8.6. Estrutura química da azatioprina	70
Figura 8.7. Estrutura química do micofenolato de mofetil	71
Figura 8.8. Estrutura química do tacrolímus	74
Figura 8.9. Estrutura química da ciclosporina	75
Figura 8.10. Estrutura química da voclosporina	76
Figura 8.11. Estrutura química da ciclofosfamida	76

Índice de tabelas

Tabela 3.1. Variações demográficas da incidência e da prevalência do lúpus eritematoso sistêmico26

Índice de quadros

Quadro 2.1. Lista de genes relacionados com o lúpus monogénico	8
Quadro 2.2. Fatores de risco ambiental relacionados com o desenvolvimento de lúpus eritematoso sistémico	14
Quadro 2.3. Alguns dos principais sintomas e sinais em doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico	16
Quadro 2.4. Manifestações clínicas raras no lúpus eritematoso sistémico	23
Quadro 2.5. Manifestações neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistémico.....	24
Quadro 4.1. Papel das citocinas com papel no desequilíbrio entre as células Th1 e Th2 que ocorre no lúpus eritematoso sistémico	32
Quadro 4.2. Principais anticorpos antinucleares presentes no lúpus eritematoso sistémico	36
Quadro 5.1. Definição dos critérios EULAR/ACR 2019	38
Quadro 5.2. Pontuação atribuída a cada um dos critérios EULAR/ACR de 2019	39
Quadro 7.1. Impacto do lúpus eritematoso sistémico na vida dos doentes.....	55

Lista de abreviaturas e acrônimos

6-MP – 6-mercaptopurina

ACR – Colégio Americano de Reumatologia (do inglês, *American College of Rheumatology*)

ADAR1 – adenosina desaminase 1 específica do RNA

AMH – hormona anti-mulleriana

ANA – anticorpos antinucleares

Anti-dsDNA – anticorpos dupla cadeia de ácido desoxirribonucleico

aPL – anticorpos antifosfolipídicos

BAFF – fator de ativação de linfócitos T

BCR – recetor de células B

BILAG – do inglês, *British Isles Lupus Activity Group*

BTK – tirosina quinase de Bruton

CGH – matriz de hibridação genómica comparativa (do inglês, *array comparative genomic hybridization*)

CLASI – Área de Doença do Lúpus Eritematoso Cutâneo e Índice de Gravidade

CRISPR/Cas9 – repetições curtas palindrômicas agrupadas e espaçadas regularmente com proteína 9 associada a Cas9 (do inglês, *clustered regularly interspaced short palindromic repeats, Cas9 associated protein 9*)

DASS-42 – questionário da Escala de Depressão, Ansiedade e Stress – 42 (do inglês, *Depression Anxiety Stress Scales – 42*)

DL – desequilíbrio de ligação

DNA – ácido desoxirribonucleico

DNase – desoxirribonucleases

dsRNA – dupla cadeia de RNA

EULAR – Liga Europeia contra o Reumatismo (do inglês, *European League Against Rheumatism*)

eQTL – expressão quantitativa do traço *loci* (do inglês, *expression quantitative trait loci*)

FACIT-F – Escala da Fadiga – Avaliação Funcional da Terapêutica para Doenças Crónicas (do inglês, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*)

FcγR – recetores para a porção Fc da IgG

FSS – Escala de Severidade de Fadiga (do inglês, *Fatigue Severity Scale*)

GHQ-28 – questionário de saúde geral de 28 itens

GWAS – estudos de associação ampla do genoma (do inglês, *genome-wide association study*)

HLA – antigénio leucocitário humano

ICOSL – ligante do coestimulador indutível

IFN- γ – interferon gama

Ig – imunoglobulina

IL – interleucina

IMAB-Q 30 – Questionário de Identificação das Barreiras à Adesão à Medicação 30

ITAM – domínio de ativação baseado em tirosina imunorrecetora

JAK – Janus quinase

Lck – proteína tirosina quinase específica de linfócitos

LECA – Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo

LECC – Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico

LECS – Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

LESNP – Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico

LFA-REAL – Fundação Lúpus da América – Avaliação Rápida da Atividade no Lúpus (do inglês, *Lupus Foundation of America - Rapid Evaluation of Activity in Lupus*)

MAC – complexo de ataque à membrana

MAPK fosfatase 1 – proteína quinase ativada por mitógeno fosfatase 1 (do inglês, *Mitogen-Activated Protein Kinase phosphatase 1*)

MASRI – questionário Inventário de Autorrelato da Adesão à Medicação

MDA5 – gene responsável pela proteína 5 associada à diferenciação do melanoma

MHC – complexo *major* de histocompatibilidade

MPRA – Ensaio repórter massivamente paralelo (do inglês, *massively parallel reporter assay*)

mTOR – do inglês, *mammalian target of rapamycin*

NFTA – fator nuclear de células T ativadas

NET – armadilhas extracelulares de neutrófilos

NGS – sequenciamento de próxima geração (do inglês, *next generation sequencing*)

NOD – recetores do domínio de oligomerização de ligação aos nucleotídeos

PCR – reação em cadeia da polimerase (do inglês, *polymerase chain reaction*)

PI3K – fosfoinositídeo quinase 3

Pim-1 – proto oncogene que codifica a serina/treonina quinase

PIP3 – fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato

PRR – recetores de reconhecimento de padrões (do inglês, *pattern recognition receptors*)

QOC – Qualidade do Cuidado

RLR – recetores semelhantes ao gene I induzíveis por ácido retinoide

RNA – ácido ribonucleico

RNASEH2 – subunidade A da ribonuclease H2

SARS-CoV-2 – síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2

SDI – *SLICC Damage Index*

SELENA – Segurança dos Estrogénios na Avaliação Nacional do Lúpus Eritematoso

SGLT-2 – cotransportador sódio-glicose 2

SLAQ – Questionário de Atividade do Lúpus Sistémico

SLEDAI – Índice de Atividade da Doença LES

SLICC – Clínicas Colaboradoras Internacionais de Lúpus Sistémico (do inglês, *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)

SNP – polimorfismo de nucleótido único (do inglês, *single-nucleotide polymorphism*)

STARR – sequenciamento autotranscritivo da região regulatória ativa (do inglês, *self-transcribing active regulatory region sequencing*)

TGF- β – fator de transformação de crescimento beta

TLR – recetor *toll-like*

TNF- α – fator de necrose tumoral- α

TREX1 – exonuclease 1 de reparação de DNA

TYK2 – tirosina quinase 2

1. Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) trata-se de uma doença autoimune e crónica caracterizada por um processo inflamatório e por uma destabilização ao nível do sistema imunitário, nomeadamente no que diz respeito à desregulação dos linfócitos T e B, que se sabe que pode estar relacionada com a presença de diversos fatores de risco genéticos, hormonais e ambientais (1–3).

Apresenta uma incidência muito maior nas mulheres do que nos homens, afetando principalmente aquelas que se encontram em idade reprodutiva (4). E por se tratar de uma doença muito heterogénea pode provocar danos numa grande diversidade de órgãos (2,4).

Sabe-se que o seu diagnóstico é algo complexo e que se encontra dificultado por todas as características da própria patologia, podendo levar vários anos. Para tal, recorre-se aos critérios de classificação *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) de 2019 (5,6). O diagnóstico diferencial da doença é fundamental e deve ser realizado o mais cedo possível para prevenir o aumento da atividade da doença e o desenvolvimento de um maior número de complicações (6).

Anteriormente, as estratégias terapêuticas baseavam-se apenas na sobrevivência, enquanto atualmente graças à evolução da ciência e da tecnologia, a aplicação dos fármacos usados no controlo do LES, cuja base de tratamento é a hidroxicloroquina e os glucocorticoides, aos quais pode haver a necessidade de adicionar imunossuppressores, apresenta como objetivos a diminuição das complicações e comorbilidades e, conseqüente, aumento da qualidade de vida (7).

Deste modo, com base nas considerações anteriores, a presente dissertação visa a realização de uma revisão bibliográfica acerca do LES com a descrição da sua fisiopatologia, manifestações clínicas e processo de diagnóstico, assim como uma explicação das estratégias terapêuticas, do impacto da patologia na vida do doente e o papel e importância do farmacêutico na melhoria da qualidade de vida e da gestão da doença.

Para a realização da mesma recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos e *guidelines* científicas. A pesquisa, realizada maioritariamente no motor de busca *Pubmed*, em revistas científicas como a *Lupus Science & Medicine*, e em websites, nomeadamente, o da instituição *Lupus Europe*, iniciou-se em 1 de março de 2024 e terminou em 15 de setembro de 2024. Tendo-se recorrido à utilização das seguintes palavras-chave: “Lúpus Eritematoso Sistémico”, “fisiopatologia”, “fatores de risco”, “diagnóstico”, “qualidade de vida”, “opções terapêuticas” e “ensaios clínicos”, entre outras.

2. Panorama atual do Lúpus Eritematoso Sistémico

2.1. Definição e classificação do Lúpus Eritematoso Sistémico

O LES é uma doença crónica e autoimune, na qual ocorre uma produção de autoanticorpos provocada por uma hiperreatividade das células B e T, uma ativação do sistema do complemento e uma deposição de complexos imunes. Estes acontecimentos levam a uma acumulação de neutrófilos e monócitos e a uma ação desregulada dos leucócitos sobre o próprio organismo, o que se irá traduzir em lesões e danos celulares e tecidulares principalmente a nível cutâneo e articular.

Pensa-se que o aparecimento e desenvolvimento do LES possa estar relacionado com uma diversidade de fatores genéticos, ambientais ou hormonais; porém, o mecanismo patogénico da doença ainda não é totalmente conhecido (8–10).

Este tipo de lúpus não é único e para além dele existem outras formas:

- Lúpus Eritematoso Cutâneo que apenas afeta a pele e apresenta diversos subtipos – agudo, subagudo e crónico – sendo que cerca de 5% das pessoas que desenvolvem esta forma da doença podem vir a desenvolver LES (11,12).
- Lúpus Eritematoso induzido por fármacos que tal como o nome indica, leva ao desenvolvimento de sintomas de lúpus em doentes que não apresentam a doença em resultado da toma de determinados fármacos. Esta condição é momentânea e resolvida num período de meses com a suspensão da terapêutica. Alguns dos fármacos que podem provocar o aparecimento desta patologia são: a minociclina, a metildopa e a penicilamina (11–13).
- Lúpus Eritematoso Neonatal que se trata de uma condição rara e desenvolve-se em bebés cuja mãe apresenta a doença ou quando ocorre uma passagem de determinados autoanticorpos, dos quais fazem parte os autoantígenos tipo A e tipo B, da mãe para o feto; nesta segunda situação, quando a doença aparece no bebé, não significa que a mãe seja portadora da doença, uma vez que estes autoanticorpos podem surgir em indivíduos saudáveis (11–13).

Posto isto, pode-se afirmar que o LES é o tipo de lúpus mais comum, evidenciando uma taxa de incidência mais elevada em mulheres em idade reprodutiva (11–13).

Devido à grande complexidade patogénica da doença e à dificuldade relacionada com a sua compreensão, torna-se fundamental a existência de critérios de classificação, que

idealmente deverão ser alvo de atualização ao longo do tempo de forma a definir e homogeneizar o conceito da doença. Estes critérios de classificação serão igualmente aplicados no diagnóstico da doença, sendo abordados em maior pormenor numa secção posterior desta dissertação (14,15).

2.2. Etiologia e fatores de risco

Como já foi referido, a etiologia desta patologia ainda não é muito bem conhecida, mas sabe-se que se trata de uma doença multissistémica e multifatorial, cujo desenvolvimento poderá estar associado a determinados fatores de risco a nível hormonal, ambiental ou genético.

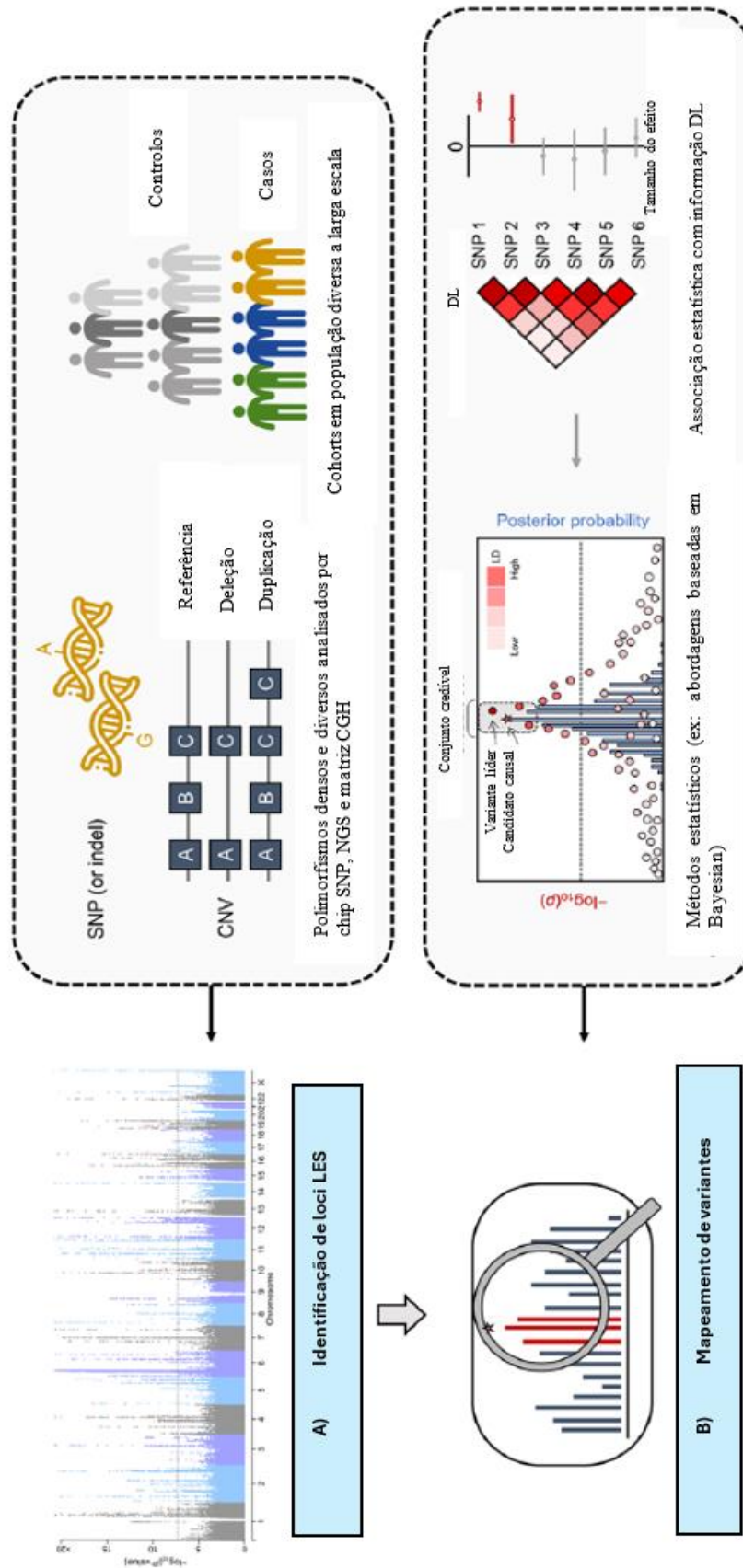
A presença de determinados genes ou modificações epigenéticas, a presença de determinadas hormonas sexuais em atuação conjunta com mecanismos imunológicos defeituosos e a presença de determinados compostos físicos, químicos, alimentares ou infecciosos podem contribuir, através da sua interação ou não, para o aumento da suscetibilidade e conseqüente aparecimento da doença, o que poderá explicar a sua grande complexidade (16,17).

FATORES GENÉTICOS

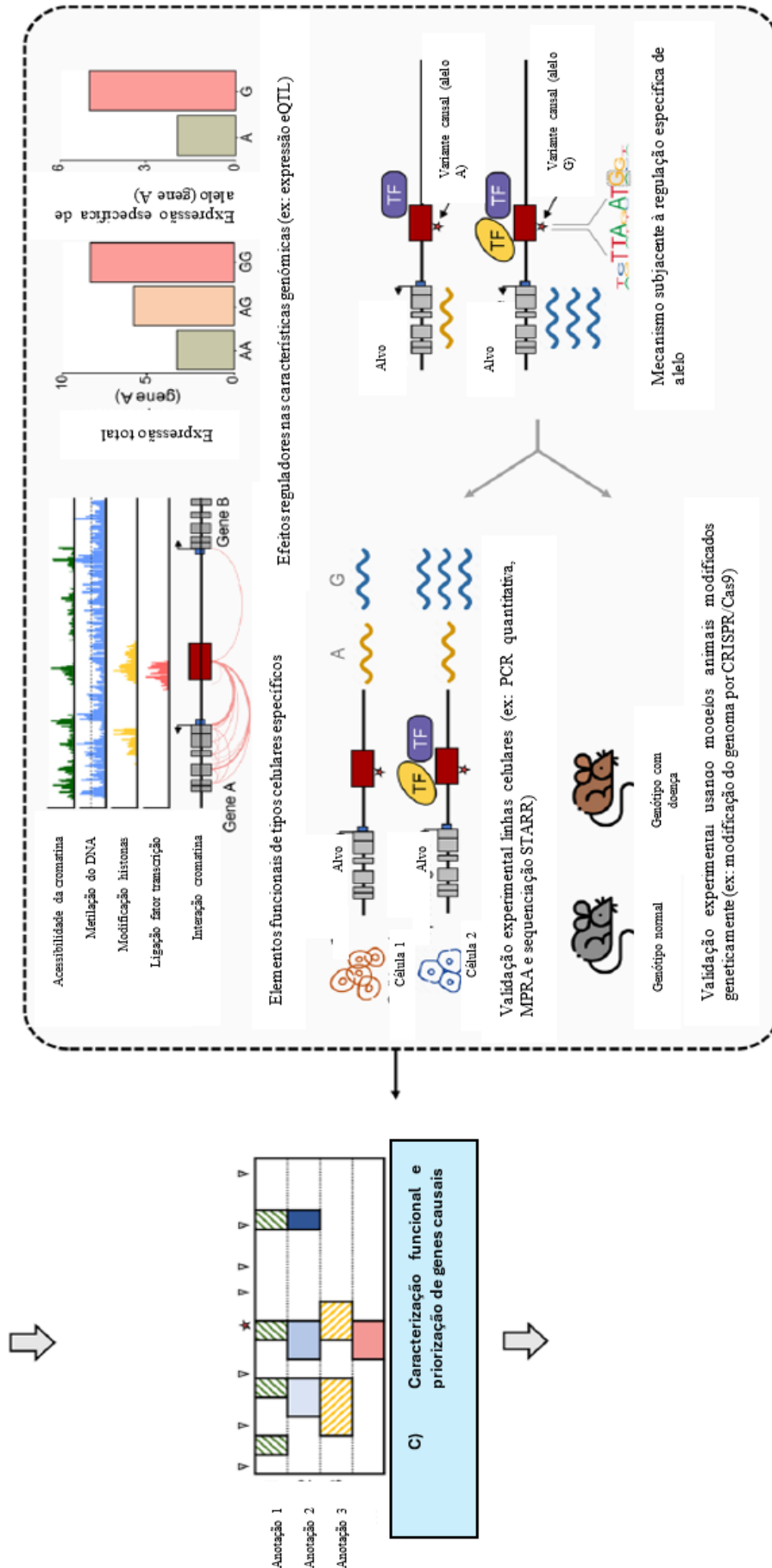
A genética apresenta um papel importante ao nível da regulação imunológica e da própria etiologia do lúpus, tendo sido observada uma forte relação familiar com maior frequência entre parentes de primeiro grau, nomeadamente irmãos (16).

Quando se compara o LES que tem início na idade adulta ao LES com início na infância, pode-se concluir que neste segundo grupo, os indivíduos são mais propensos a serem portadores de novas variantes ou variantes raras.

Todo o desenvolvimento que tem vindo a ser realizado nesta área tem vindo a permitir uma evolução em relação à linha de pensamento anterior, na qual se pensava que as alterações e variantes genéticas da doença e a sua causalidade tinham apresentações clínicas distintas, levando a uma simplificação e a uma minimização da complexidade do LES. Deste modo, através de vários estudos de ampla associação genómica foi possível a identificação dos vários loci (cerca de 100) relacionados com a suscetibilidade para o desenvolvimento de LES poligénico, sendo que também se relatou a existência de um grande número de genes que são responsáveis quer pelo desenvolvimento do LES monogénico quer pela ocorrência de fenótipos semelhantes ao lúpus. Na figura 2.1, estão representadas as várias formas de identificação dos *loci* relacionados com o LES, a sua caracterização e a conseqüente aplicação do conhecimento (18).



Legenda: SNP – polimorfismo de nucleótido único; CNV – variação do número de cópias; NGS – sequenciamento de próxima geração; CGH – matriz de hibridização genómica comparativa; DL – desequilíbrio de ligação.



Legenda: DNA – ácido desoxirribonucleico; eQTL – expressão quantitativa da caracterização de loci; TF – fator de transcrição; PCR – reação em cadeia da polimerase; MPRA – ensaio repórter massivamente paralelo; STARR – sequenciamento autotranscritivo da região regulatória ativa; CRISPR/Cas9 – repetições curtas palindrômicas agrupadas e espaçadas regularmente com proteína 9 associada a Cas9

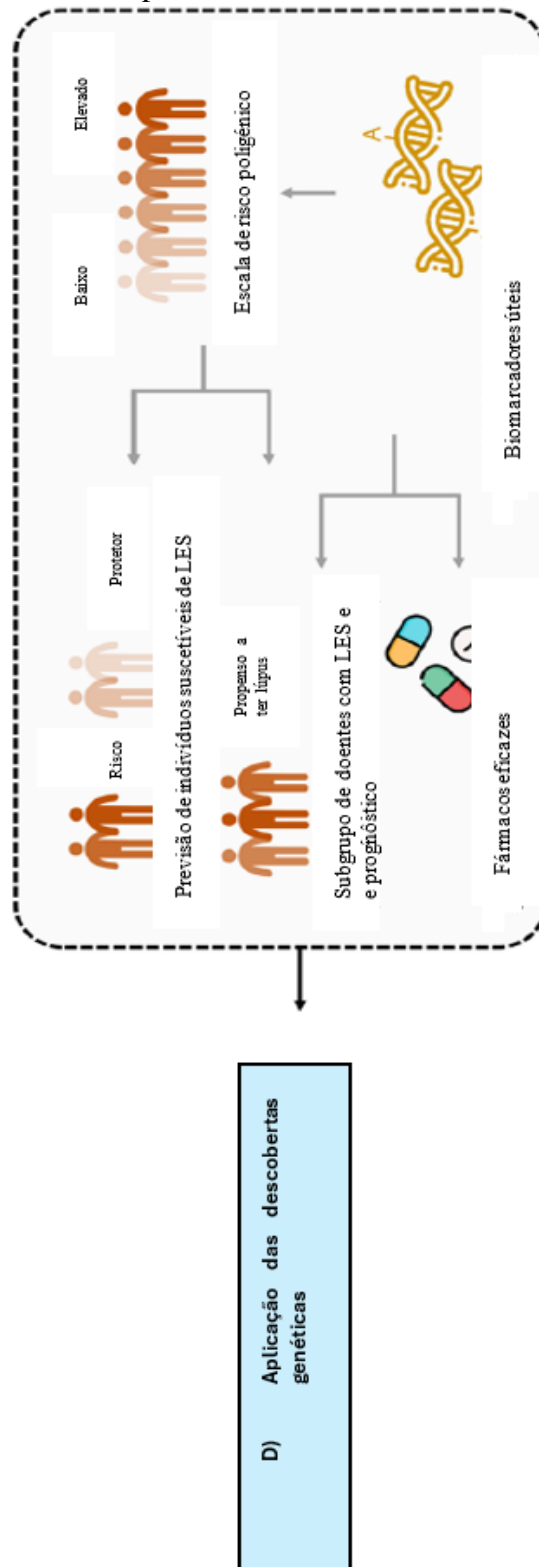


Figura 2.1: Formas de identificação dos loci do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Parte A) sabe-se que o LES apresenta determinados fatores de risco genéticos, mas para melhor entender os mesmos, o primeiro passo é realizar a identificação de loci relacionados com a maior suscetibilidade para o LES, o que pode ser feito através de diversas técnicas que permitam estudos de ampla associação genómica. Parte B) em seguida ocorre um mapeamento das diferentes variantes genéticas encontradas. Parte C) é posteriormente realizada uma caracterização funcional desses genes e são feitos estudos para tentar perceber quais são aqueles que apresentam um maior papel no desenvolvimento da doença, de forma a se perceber que caminho se deve seguir para o desenvolvimento de futuros fármacos. Parte D) por fim são colocadas em prática as descobertas feitas, quer no agrupamento dos indivíduos em diferentes grupos de acordo com a sua suscetibilidade para desenvolver LES quer no desenvolvimento de opções terapêuticas. Adaptado de: “Recent advances in understanding the genetic basis of systemic lupus erythematosus” (19).

Para além das novas descobertas neste campo terem permitido determinar o grau de risco genético da doença, foi também possível obter mais informação acerca dos alvos medicamentosos mais eficazes, bem como identificar quer os genes do complexo do antigénio leucocitário humano (HLA) associados ao LES (HLA – DR3/DR9/DR15/DQA1*0101), quer os associados à nefrite lúpica (DQA1*0101/DR3/DR15) ou aqueles que possivelmente poderão apresentar um papel protetor (HLA – DR4/DR11/DR14), sendo que estes não são os únicos genes com um importante papel no lúpus, os polimorfismo de nucleótido único (SNP), do inglês *single nucleotide polymorphism* (como o PTPN2, o STAT4, o RUNX e o SLC) também estão correlacionados com a suscetibilidade a esta doença (16,19).

A generalidade das variantes genéticas de maior risco identificadas encontra-se presente nas regiões não codificantes, o que leva a uma maior dificuldade na interpretação da sua funcionalidade, sugerindo-se assim o seu importante papel regulador (16,19).

O termo lúpus monogénico descreve a situação em que o doente com a patologia, herda variantes patogénicas de forma recessiva ou dominante num único gene. Nesta forma da doença as mutações mais relevantes são aquelas que levam à modificação da via do sistema do complemento, mas também engloba aquelas mutações associadas com interferonopatias de tipo I, que estão relacionadas com sinalizações persistentes e positivas do interferão de tipo I (INF-I) devido à elevada expressão dos genes estimulados pelo interferão (18).

As interferonopatias de tipo I fazem parte do grupo de doenças autoinflamatórias e autoimunes nas quais se verifica o envolvimento de células pertencentes ao sistema imunitário inato e ao sistema imunitário adaptativo (19).

Os genes envolvidos no lúpus monogénico podem ser divididos em quatro grupos principais, que são os seguintes: os da via do sistema complemento, os reguladores da via do interferão de tipo I, os relacionados com a deteção e com a degradação dos ácidos nucleicos ou os relacionados com a auto-tolerância aos leucócitos B e T, tal como está representado no quadro 2.1. As deficiências genéticas que afetam os componentes iniciais da cascata via do sistema complemento são determinantes para o desenvolvimento de LES, sendo as alterações ao nível do gene C1Q as mais relevantes como fator de risco para a doença, estando presentes em cerca de 90% dos indivíduos com características clássicas da doença com início na idade adulta (20,21).

Por outro lado, o termo lúpus poligénico está relacionado com situações em que estão presentes múltiplas variantes genéticas em conjugação com fatores ambientais, e graças ao desenvolvimento do método de estudos de associação ampla do genoma (GWAS), foi possível

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

percecionar o número de variantes associadas ao LES, que de acordo com estudos realizados até junho de 2023, são cerca de 1285 (21).

Quadro 2.1: Lista de genes relacionados com o lúpus monogénico. Adaptado de: “Rare Variants in Systemic Lupus Erythematosus: From Monogenic to Polygenic Disease” (21).

Categoria	Gene	Nome do gene	Proteína	Localização do gene	Herança
Via do sistema do complemento	C1QA	cadeia C1qA do complemento	C1q	1p36.12	AR
	C1QB	cadeia C1qB do complemento			AR
	C1QC	cadeia C1qC do complemento			AR
	C1R	C1r do complemento	C1r	12p13.31	AR
	C1S	C1s do complemento	C1s	12p13.31	AR
	C2	C2 do complemento	C2	6p21.33	AR
	C4A	C4A do complemento	C4	6p21.33	AR
	C4B	C4B do complemento			AR
Deteção e degradação dos ácidos nucleicos	DNASE1	Desoxirribonuclease I	DNase1	16p13.3	AD
	DNASE1L3	Desoxirribonuclease I como III	DNASE1L3	3p14.3	AR
	DNASE2	Dnase II lisossomal	DNase2	19p13.13	AR
	TREX1	Exonuclease I de reparação	TREX1	3p21.31	AD/AR
	SAMHD1	Domínio SAM e HD	SAMHD1	20q11.23	AD
	ADAR1	Adenosina desaminase específica dupla cadeia RNA	ADAR1	1q21.3	AR
	RNASEH2A	Ribonuclease H2 subunidade A	complexo RNaseH2	19p13.13	AR
	RNASEH2B	Ribonuclease H2 subunidade B		13q14.3	AR
	RNASEH2C	Ribonuclease H2 subunidade C		11q13.1	AR
IFIH1	Interferão induzido por helicase C domínio I	MDA5	2q24.2	AD	
Reguladores da via do interferão I	ACP5	Ácido resistente à fosfatase ácida tipo 5	TRAP	19p13.2	AD/AR
	ISG15	Modificador semelhante à ubiquitina SG15	ISG15	1p36.33	AR
	USP18	Peptidase específica da ubiquitina 18	USP18	22q11.2	AR
	OTUD1	Desubiquitinase OTU 1	OTUD1	10p12.2	AR
Autotolerância aos leucócitos B e T	PRKCD	Proteína quinase C tipo delta	PKC- δ	3p21.1	AR
	RAG1	Ativador recombinação 1	RAG1	11p12	AR
	RAG2	Ativador recombinação 2	RAG2	11p12	AD

Legenda: AR – autossômica recessiva; AD – autossômica dominante

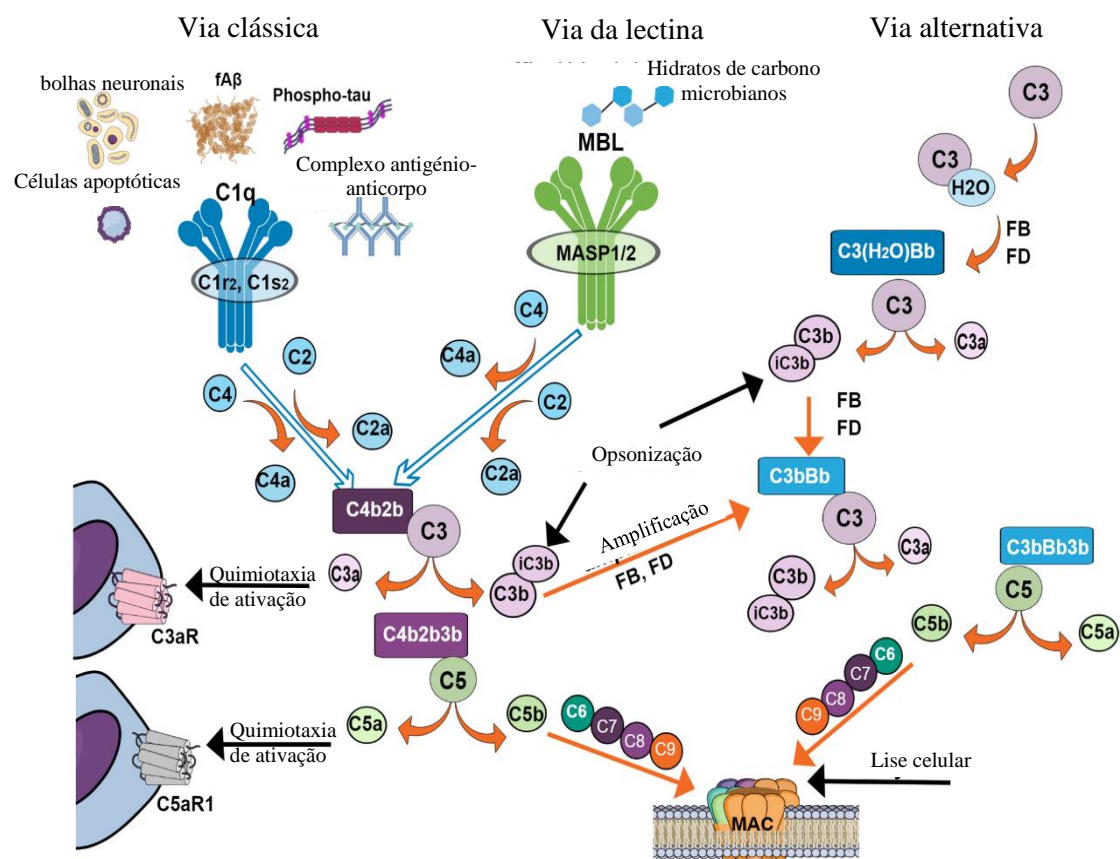
Via do sistema complemento

O sistema complemento é um mecanismo de defesa fundamental para o funcionamento do sistema imunitário, sendo responsável por induzir respostas inflamatórias apropriadas, contribuindo para a manutenção da homeostasia. Trata-se de um complexo sistema constituído por mais de 30 proteínas, na sua maioria plasmáticas, sendo as suas mutações aquelas que mais influenciam o desenvolvimento de lúpus monogénico (21).

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

Para além disso, a ativação excessiva da via do sistema complemento pode levar ao aparecimento de nefrite lúpica, que é uma das formas de manifestação do LES mais graves.

Esta via fica ativa através de várias reações enzimáticas sequenciais que podem ocorrer por uma de três vias: clássica, alternativa ou lectina. É iniciada aquando da formação de complexos imunes com determinadas imunoglobulinas (Ig), como com a IgM ou com a IgG; existem também outras proteínas, como a C1q, a proteína C reativa ou as pentraxinas, que se podem ligar a antígenos e levar à ativação direta do sistema complemento. Independentemente da via de ativação, todas as vias culminam na ativação do C3, que vai levar à ocorrência de uma cascata de reações que resultam num processo proteolítico que cliva o C5 e permite a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) ou C5b-9, tal como se encontra representado na figura 2.2 (18,21).



Legenda: fAβ – fibrilhas amiloide beta; phospho-tau – proteína fosforilada TAU; FB – fator B; FD – fator D; MBL – lectina ligante de manose; MAC – complexo de ataque à membrana; C3aR – recetor do complemento C3a; C5aR1 – recetor do complemento C5a; MASP1/2 – serina proteases 1/2 da via do complemento das lectinas

Figura 2.2: Representação das vias de ativação do sistema complemento. O sistema complemento pode ser ativado através da via clássica, da via das lectinas ou da via alternativa. A ativação pela via clássica é caracterizada pela ligação do complexo C1 (composto por C1q, C1r2 e C1s2) a células apoptóticas, bolhas neuronais, fAβ, fosfo-tau ou complexo antígeno-anticorpo. Na ativação através da via das lectinas ocorre uma ligação dos hidratos de carbono microbianos à MBL. Em ambas as vias há a conversão de C2 e C4 em C4b2b que permite a formação de C3 e posterior conversão em C3a, que promove a quimiotaxia e ativação do C3aR, e em C3b que promove a opsonização e liga-se ao C4b2b3b, convertendo o C5 em C5a, que ativa o C5aR1 e promove a quimiotaxia, e em C5b que se liga ao complexo formado pelo C6, C7, C8 e C9 originando o MAC que aumenta a permeabilidade celular e a lise das células. Na ativação pela via alternativa ocorre a hidrólise do C3 que depois é convertido, por ação dos fatores B e D, culminando na formação do C3bBb3b que permite clivar o C5 em C5a e C5b que depois se liga ao complexo formado pelo C6, C7, C8 e C9 originando o MAC. Adaptado de "The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease" (22).

O fator genético relacionado com esta via, associado ao LES é a deficiência nos componentes iniciais da via clássica do sistema do complemento tais como a deficiência ao nível do C1q (cerca de 90% a 93% das situações), ao nível do C1r/C1s (cerca de 50% a 57% das situações), ao nível do C4 (cerca de 75% das situações), e ao nível do C2 (cerca de 10% das situações) (21).

O elevado número de mutações relacionados com deficiências em C1q em indivíduos com fenótipos de LES faz com que em doentes com esta patologia se verifique a presença de autoanticorpos C1q em 30-48% dos casos. Para além disso, as mutações no C1Q levam a uma maior produção do interferão de tipo I e de outras citocinas que apresentam um importante papel no desenvolvimento do LES (18,21).

As deficiências no C1r e C1i ocorrem devido a mutações por deleção e foram as primeiras a ser determinadas como estando relacionadas com situações de glomerulonefrite e patologias semelhantes ao lúpus (21).

Em relação à deficiência do C2, existem dois tipos, a de tipo I é provocada por uma deleção que leva à ausência da proteína de tradução, e a de tipo II surge devido a uma mutação pontual que leva à diminuição dos seus níveis plasmáticos. Apenas 10% dos doentes que têm esta deficiência é que desenvolvem lúpus. Nestes casos, o que se verifica muitas vezes é que a ativação do sistema do complemento passa a seguir pela via alternativa da qual o C2 não faz parte, como é possível se observar na figura 2.2, fazendo com que as manifestações clínicas sejam inexistentes ou bastante leves (18,21)

O C4 é codificado por dois genes muito próximos que se encontram numa localização altamente polimórfica, e após estudos para determinação da relação entre o número de cópias do gene com a frequência de LES, foi possível concluir que quanto menor for o número de cópias do gene, maior é o risco de desenvolvimento de lúpus devido ao maior risco de desenvolvimento de glomerulonefrite, de maiores níveis de autoanticorpos e de linfócitos B reativos, enquanto que elevados números do gene parecem estar relacionados com um efeito protetor (18,21).

Deteção e degradação dos ácidos nucleicosAs desoxirribonucleases (DNase) são enzimas que catalisam a destruição do DNA, sendo que 4 tipos desta enzima foram associados ao lúpus monogénico: a DNase1, cuja baixa atividade está relacionada com o desenvolvimento de autoanticorpos; a DNase1L3, cuja mutação autossómica recessiva apresenta uma relação bastante próxima com o LES de início pediátrico e leva a uma acumulação de DNA de elevado peso molecular no plasma que estimula a ocorrência de interações de células B com recetores de células B reativos ao DNA; a DNase2; e a TREX1 (18,21).

Para além das DNase, a subunidade A da ribonuclease H2 (RNASEH2) e a adenosina desaminase 1 específica do ácido ribonucleico (ADAR1) estão também associadas ao aparecimento de interferonopatias provocadas pelo LES; a RNASEH2 é responsável pela clivagem da cadeia de ácido ribonucleico (RNA) quando esta se encontra ligada à de DNA, e

em doentes com lúpus aquilo que se verifica é uma acumulação de cadeias DNA/RNA; a ADAR1 é responsável pela catalização da reação de desaminação pós-transcricional de adenosinas em dupla cadeia de RNA (dsRNA), convertendo-as em inosinas, e em doentes com lúpus verifica-se uma elevada expressão desta enzima (18,21).

Em doentes com LES também é possível verificar mutações ao nível do gene responsável pela proteína 5 associada à diferenciação do melanoma (MDA5) levando a uma excessiva sinalização do IFN de tipo I (18).

Desta forma, pode-se afirmar que as alterações ao nível dos ácidos nucleicos, que ocorrem nesta patologia, provocam alterações nos perfis de citocinas, como é o caso do interferão de tipo I do qual fazem parte o interferão α e interferão β , que são produzidos por quase todas as células do organismo, e que numa situação de LES se encontra com níveis extremamente elevados (18,21).

Reguladores da via do interferão de tipo I

A regulação positiva da via do interferão de tipo I pode ocorrer através de 3 mecanismos diferentes que são: deficiências ao nível da atividade das nucleases, defeitos nos reguladores negativos do interferão ou por ativação dos sensores do sistema imune inato, sendo as interferonopatias responsáveis pelo aparecimento de inflamações sistémicas e pela autoimunidade (18).

Auto-tolerância aos leucócitos B e T

A homeostasia do sistema imunitário é dependente do equilíbrio entre a resposta imunitária a infeções e a tolerância a autoantígenos, sendo que para prevenir a autoimunidade aquilo que ocorre é a eliminação de células B autorreativas através de diversos mecanismos que quando falham levam ao aparecimento da autoimunidade.

Deficiências na quinase C- δ são responsáveis por defeitos no desenvolvimento de células B e consequentemente pelo aparecimento de LES, dado que é responsável por uma sinalização fundamental à sobrevivência e apoptose das células B, encontrando-se em níveis reduzidos no lúpus o que provoca uma acumulação de células B imaturas e também um aumento de células T (21).

FATORES AMBIENTAIS

Os fatores ambientais são fundamentais para o desenvolvimento de LES, principalmente em indivíduos que já se encontram geneticamente predispostos. Esses fatores de risco, que se encontram descritos no quadro 2.2, podem ser bastante diversos.

Alguns desses estímulos são: alguns fármacos administrados e a radiação solar que provocam danos ou alterações no DNA; potenciais contaminantes microbiológicos que afetam a capacidade da resposta imunitária, como é o caso de infecções virais pelo vírus Epstein-Barr que através de diversos mecanismos poderá contribuir para o aumento da possibilidade de desenvolvimento de lúpus; aspetos relacionados com o estilo de vida, como a ingestão de álcool, hábitos tabágicos, a prática de exercício físico e o nível de educação; a ocupação vocacional, que pode levar à exposição a determinados compostos desencadeadores; a poluição ambiental; entre outros... (16,23)

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

Quadro 2.2: Fatores de risco ambiental relacionados com o desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico. Adaptado de "Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets" (23)

Fator ambiental	Exemplos	Potencial mecanismo patogénico
Radiação ultravioleta	Radiação UVB	Indução da apoptose
		Exposição de autoantígenos
		Danificação do DNA
		Indução de espécies reativas de oxigénio e do interferão tipo I
Inalação de partículas	Sílica cristalina	Indução da inflamação
	Tabaco	Libertação de antígenos intracelulares
	Poluição do ar	Stress oxidativo
Exposição química	Pesticidas	Stress oxidativo
	Hidrocarbonetos aromáticos	Alteração do equilíbrio das hormonas sexuais
	Mercúrio	Ativação do recetor aril-hidrocarboneto
Hormonas exógenas	Contracetivos orais	Modelação da função das células B e T
	Terapêutica de substituição hormonal	
Vírus e microorganismos	vírus Epstein-Barr	Ativação e diferenciação de células B
	Microbioma	EBNA2 como ativador transcricional
	SARS-CoV-2	Aumento da permeabilidade intestinal
		Priorização da resposta pelo sistema imunitário inato
Estilos de vida	Dieta rica em glícidos	Stress oxidativo
	Sono insuficiente	Alterações epigenéticas
Trauma	Stress pós-traumático	Alterações epigenéticas
		Alteração do tamanho do telómero
Fármacos	Procaínamida	Inibição da metilação do DNA e indução da formação da rede extracelular de neutrófilos
	Hidralazina	
	Isoniazida	
	Minociclina	
	Inibidores do fator de necrose tumoral	

Legenda: UVB – radiação ultravioleta B; DNA – ácido desoxirribonucleico; EBNA2 – antígeno nuclear 2 do vírus Epstein-Barr; SARS-CoV-2 – síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2.

O aspeto socioeconómico também deve ser tido em consideração, tendo as desigualdades sociais um importante papel ao nível do aumento da prevalência e da severidade da doença, o que se traduz no facto do lúpus ser mais frequente e ter um maior impacto nas populações mais pobres e frágeis. O baixo poder económico não afeta apenas ao nível dos recursos financeiros, mas também ao nível da capacidade de acesso a cuidados de saúde, da qualidade e saneamento das habitações e do stress (23).

Resumindo, vários aspetos do meio envolvente do doente podem ser considerados como fatores de risco para o aparecimento e desenvolvimento do LES. Além dos fatores anteriormente mencionados, a área de residência, que poderá estar associada a uma maior exposição a determinados compostos ou a maior quantidade de radiação ultravioleta; o possível contacto com animais, que poderá aumentar a suscetibilidade para o LES; e a exposição a metais pesados como o cádmio, o zinco e o chumbo, pela sua toxicidade inerente, merecem ser igualmente referidos (24).

FATORES HORMONAIIS

As hormonas sexuais podem afetar o funcionamento do sistema imunitário e existem estudos que demonstram a sua função, quer ao nível da promoção do desenvolvimento do lúpus quer ao nível da proteção.

O elevado risco de desenvolvimento de LES está relacionado com a exposição a elevadas quantidades de estrogénio, o que promove o aumento da produção do interferão de tipo I e, conseqüentemente, a maior sobrevivência das células B reativas e a desregulação das células T; enquanto a exposição à progesterona e à testosterona é associada a um papel neutralizador dos efeitos do estrogénio e permite a proteção contra o desenvolvimento da doença (25).

O papel destas hormonas é ainda mais evidente na intensificação da doença que ocorre durante as alturas da puberdade, da gravidez e do pós-parto (25).

Através da realização de determinados estudos foi possível se verificar a existência de distúrbios hormonais e menstruais em doentes com lúpus, nos quais se determinou o aparecimento de menopausa precoce em 31% das doentes com lúpus enquanto nos grupos de controlo esse aparecimento foi de 0%. Adicionalmente, também se verificou a existência de ciclos menstruais irregulares e de problemas no útero em 40% e 31%, respetivamente, das doentes com LES, enquanto nos grupos de controlo esses valores foram apenas de 8% e de 7,4%, respetivamente (24).

2.3. Manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistémico

O LES ao ser uma patologia bastante complexa que depende de um diverso número de fatores genéticos, ambientais, socioeconómicos, hormonais, estilos de vida, idade, raça, género, entre outros, apresenta a capacidade de afetar diversos órgãos, podendo assim ter manifestações clínicas bastante diversas que podem ir desde manifestações mais leves até mais severas ou raras, cujo padrão poderá variar de doente para doente e, inclusivamente, evidenciar

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

modificações ao longo do tempo no mesmo indivíduo, o que poderá influenciar também o início da terapêutica.

Indivíduos que sejam diagnosticados antes dos 50 anos em comparação com aqueles que são diagnosticados após essa idade, apresentam uma prevalência de manifestações a nível cutâneo, como por exemplo erupções malares, e complicações a nível renal. Adicionalmente, apresentam uma maior taxa de sobrevivência em 10 anos e relatam um maior uso de terapêutica imunossupressora (25,26).

Existem determinadas manifestações clínicas mais prevalentes, que são aquelas que se encontram descritas no quadro 2.3, e que envolvem uma grande diversidade de sistemas tais como o sistema musculoesquelético, o sistema nervoso central e o periférico, o sistema gastrointestinal, o sistema hematológico, o pulmonar, o cardiovascular e o renal (25). A pele é o segundo órgão mais afetado pelo LES e em cerca de 70 a 85% dos indivíduos irão se verificar manifestações cutâneas ao longo do desenvolvimento da doença, enquanto que em apenas cerca de 25% dos indivíduos é que o aparecimento desta sintomatologia irá funcionar como estímulo à procura de um diagnóstico e de tratamento (27).

Quadro 2.3: Alguns dos principais sintomas e sinais em doentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Adaptado a partir de: "An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management" (25).

Sistema afetado	Manifestações clínicas
Sistema musculoesquelético	Artrite, artralgia, artropatia de Jaccoud, sinovite, tenosinovite, miosite
Sistema nervoso central	Lúpus neuropsiquiátrico, dores de cabeça, convulsões, meningite asséptica, delírio, psicose
Sistema nervoso periférico	Mielite transversa, mononeurite múltipla, neuropatia periférica, neuropatia de pequenas fibras, neuropatia autonómica
Sistema gastrointestinal	Ascite, peritonite, úlceras orais, desmotilidade esofágica, enteropatia com perda de proteínas
Sistema hematológico	Anemia, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática
Sistema pulmonar	Pleurite, hipertensão arterial pulmonar, doença pulmonar intersticial, derrame pleural
Sistema cardiovascular	Pericardite, miocardite, endocardite Libman-Sacks
Sistema renal	Proteinúria, hematúria, glomerulonefrite

Por outro lado, visto que esta patologia se trata de uma doença autoimune ela irá apresentar determinados sintomas característicos que serão observados em mais que 90% dos doentes. Esse tipo de sintomatologia pode incluir fadiga, febre, perda de apetite e perda de peso, que se tratam de sintomas inespecíficos (28).

2.3.1. Manifestações cutâneas

Em doentes com lúpus eritematoso sistémico as manifestações cutâneas são divididas de acordo com critérios propostos por Gilliam e Sontheimer (29), e que são os mais utilizados por reumatologistas na prática clínica. Estes critérios permitem uma divisão em lúpus eritematoso com doenças de pele específicas e em lúpus eritematoso com doenças de pele não específicas, sendo que a primeira situação inclui as situações de lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA), lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS), e lúpus eritematoso cutâneo crónico (LECC) (27).

Lúpus eritematoso com doenças de pele específicas

É possível que um mesmo doente apresente simultaneamente diferentes tipos de lúpus eritematoso cutâneo, e existe também evidência que demonstra que ao longo do tempo é possível a ocorrência de uma evolução de situações de lúpus eritematoso cutâneo para lúpus eritematoso sistémico, sendo por isso o diagnóstico tão importante uma vez que quanto mais cedo for detetada a doença de LEC, mais cedo se pode começar a atuar e menor será o risco de evolução para uma situação de LES (27).

O lúpus eritematoso cutâneo crónico (LECC) trata-se de uma doença crónica que necessita de tratamento a longo prazo e que ao progredir pode levar ao envolvimento de órgãos internos. O LECC apresenta diversos subtipos, tais como: o lúpus eritematoso discoide, que está bastante relacionado com o LES e que se encontra representado na figura 2.3, e que consiste em placas eritematosas ou escamosas, em zonas que se encontram expostas ao sol principalmente na cabeça e no pescoço, e que podem progredir para situações de despigmentação e de cicatrizes; o hipertrófico, em que se verifica o aparecimento de lesões papulosas na face e nas palmas das mãos ou plantas dos pés (27,30); o mucoso, onde há o desenvolvimento de erosões e máculas nas superfícies mucosas da pele; a paniculite lúpica, na qual há o surgimento de nódulos endurecidos subcutâneos ou de cicatrizes atróficas na face, couro cabeludo, parte superior do tronco, nádegas e extremidades proximais; o lúpus eritematoso frieira, que se trata de uma condição em que há o aparecimento de nódulos violáceos dolorosos em locais expostos ao frio e que poderão progredir para erosões ou ulcerações; e o lúpus eritematoso tímido que é uma situação de elevada fotossensibilidade em que há o aparecimento de máculas, pápulas e placas eritematosas de superfície lisa, sem escamas e bordas elevadas (27).



Figura 2.3: Lesão eritematosa representativa do lúpus eritematoso cutâneo crónico. Adaptado a partir de "Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus" (31)

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS), que se encontra representado na figura 2.4, pode aparecer em cerca de 10 a 15% dos doentes com LES, sendo que cerca de 50% dos doentes com LECS apresentam os critérios de diagnóstico para LES, no entanto os seus sintomas sistémicos englobam artrites, artralguas e mialgias, sendo o envolvimento renal ou neuronal muito baixo e cerca de 1 em cada 3 casos é induzido pela toma de fármacos (27,30). Para além disso, está muitas vezes associado a uma positividade ao nível dos anticorpos antinucleares. O LECS trata-se do aparecimento de lesões generalizadas, distribuídas de forma simétrica em locais de elevada exposição solar e que são extremamente fotossensíveis, podendo provocar despigmentação, mas que quando desaparecem não deixam cicatrizes; e existem diferentes subtipos que são: o anular onde há o aparecimento de um anel de placas eritematosas, que se fundem de modo a formar uma morfologia policíclica; o papuloescamoso que é bastante semelhante à psoríase e ao eczema; e o lúpus eritematoso eritrodérmico, que se trata de uma situação rara que se verifica após exposição solar com o aparecimento de placas eritematosas e zonas de eritrodermia exfoliativa generalizada (27).



Figura 2.4: Representação de lesões típicas do lúpus eritematoso cutâneo subagudo. Adaptado a partir de "Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus" (31).

Pensa-se que o lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA), que está representado na figura 2.5, pode aparecer em cerca de 30 a 50% dos doentes com LES e geralmente em junção com as manifestações cutâneas verifica-se também o envolvimento sistêmico. Ao nível das manifestações cutâneas aquilo que se verifica são as seguintes situações: a erupção malar que pode estar associada à exposição solar, caracterizada pela lesão em forma de borboleta sobre o bochechas e ponte nasal; a dermatite lúpica, com localização na zona do pescoço e que se trata de uma erupção generalizada de máculas e pápulas fotossensíveis e muitas vezes pruriginosas; e o surgimento de edema na zona dos lábios (27,30). Este subtipo de lúpus cutâneo pode apresentar valores positivos de anticorpos antinucleares, anticorpos dupla cadeia de ácido desoxirribonucleico (anti-dsDNA) e anticorpos anti-Smith, sendo estes últimos altamente específicos para o lúpus eritematoso sistêmico (27). O LECA pode ser classificado como sendo: localizado, quando se trata de uma erupção malar transitória, sem cicatrizes e fotossensível; generalizado, quando se trata de uma erupção maculopapular generalizada com aspeto pruriginoso e fotossensível, e que se estende para localizações acima e abaixo do pescoço e dorso das mãos; e do tipo que provoca o aparecimento de uma desnudação generalizada e de bolhas nas zonas de maior exposição solar, podendo levar a uma situação de necrólise tóxica da epiderme (27).



Figura 2.5: Representação da lesão em forma de borboleta típica do lúpus eritematoso cutâneo agudo. Adaptado a partir de "Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus" (31).

Lúpus eritematoso com doenças de pele não específicas

Este tipo da doença aparece de um modo geral durante a fase ativa do LES e caracteriza-se pela presença de alterações na pele que se encontram muito frequentemente relacionadas

com o lúpus eritematoso, mas que não são específicas do mesmo. Algumas dessas alterações são as seguintes (27):

- alopecia não cicatricial, que é bastante frequente (cerca de 40 a 70% dos doentes com LES apresentam perda capilar) e que se caracteriza como algo que ocorre durante as crises da doença e na zona frontal do couro cabeludo (27);
- síndrome de Rowell, que é uma forma rara de lúpus eritematoso cutâneo, onde se verifica a erupção cutânea semelhante à de um eritema multiforme e a necrose de queratinócitos (32).
- nódulos reumatoides aparecem no tecido subcutâneo e geralmente em articulações que estão mais sujeitas a trauma e mais expostas, como as dos dedos, do cotovelo e do calcanhar (33).
- líquen plano é uma patologia que tanto pode afetar a pele como o cabelo, as unhas e as mucosas, sendo as típicas lesões pruriginosas e de uma coloração arroxeada (34).
- mucinose papulonodular é caracterizada pelo aparecimento de nódulos assintomáticos na zona superior do corpo e com a tonalidade da pele (35).
- acantose nigricans, que se trata de uma doença em que se verifica a presença de placas hiperpigmentadas simétricas e de textura aveludada em áreas como a axila, o pescoço e a virilha (36).
- cútis laxa é uma doença rara em que a pele se apresenta sem elasticidade, flácida, mole, e enrugada, dando ao doente um aspeto envelhecido (37).
- dermatose neutrofílica é uma forma rara de dermatose, que se caracteriza por uma erupção crónica de coloração rosa/avermelhada e que pode estar associada a febre e artralgia (38).
- calcinose cutânea surge quando ocorre uma deposição sistémica de cálcio na pele e nos tecidos subcutâneos (39).
- esclerodactilia é uma condição caracterizada pelo espessamento e endurecimento do tecido cutâneo dos dedos das mãos ou dos pés, que pode levar a uma diminuição da motilidade articular (40).
- doença vascular cutânea, que se encontra presente em cerca de 10 a 15% dos doentes com LES:
 - vasculites leucocitoblásticas, que se podem manifestar de diferentes formas, como a vasculite urticariforme que é uma vasculite de pequenos vasos com

envolvimento predominante da pele cujas lesões apresentam uma duração superior a 24 horas, e a púrpura de Henoch-Schönlein, que se caracteriza pela presença de tétrede de púrpura palpável, artrite/artralgias, sintomas gastrointestinais e lesão renal (41,42).

- vasculopatias, caracterizam-se por estenoses e/ou oclusões arteriais onde estão presentes complexos imunes não inflamatórios vasculares (43).
- telangiectasias periungueais, são escleroses sistêmicas com localização principalmente na zona dos lábios e das palmas das mãos (44).
- livedo reticular, é uma situação de descoloração cianótica que assume um aspeto rendilhado (45).
- tromboflebitas, surgem quando há a formação de coágulos sanguíneos em veias e ocorre inflamação (46).
- eritromelalgia, que é uma patologia rara e dolorosa, caracterizada por eritema e dor nas extremidades (47).
- síndrome/fenómeno de Raynaud, que se caracteriza por alterações na cor da pele ao nível das extremidades como os dedos das mãos e dos pés, nariz, lobos auriculares, lábios e mamilos, em resposta ao frio e/ou ao stress emocional (48).

Para além de todas as manifestações cutâneas já evidenciadas, mais de 40% dos doentes com LES apresentam úlceras orais e/ou nasofaríngeas, que podem ou não ser dolorosas (27).

Deste modo, é possível afirmar que as manifestações cutâneas são as mais comuns no LES e são fundamentais no diagnóstico da doença (27).

2.3.2. Manifestações musculoesqueléticas

As inflamações ao nível do sistema musculoesquelético são outra sintomatologia muito comum e associada à patologia, sendo que são das primeiras manifestações a aparecer e afetam cerca de 90% dos doentes em qualquer ponto da doença (49).

A artrite lúpica e as artralgias são sintomas bastante frequentes e que estão relacionados com a deterioração das articulações e possível inchaço, sendo que no caso do LES, o envolvimento articular é superior àquele que se verifica nas situações de sinovite, tendo um papel fundamental no diagnóstico (49,50). Casos de miosite em doentes com LES também são uma manifestação com importância para o diagnóstico da doença e que está associada a aumentos nos níveis da creatina quinase.

Este envolvimento musculoesquelético, de acordo com um inquérito europeu realizado a doentes com LES em 2020, está entre os sintomas mais incómodos e que geram um maior nível de desconforto e de dor (49,50).

2.3.3. Envolvimento de órgãos internos

Doentes com LES podem apresentar manifestações da doença em diversos sistemas de órgãos, tal como ao nível dos rins, do sangue, dos pulmões, do coração e do sistema gastrointestinal, o que muitas vezes vem associado às manifestações cutâneas e musculoesqueléticas.

As manifestações renais podem afetar cerca de 30% dos doentes, sendo consideradas as complicações mais perigosas para a vida do indivíduo, e a evolução para uma situação de nefrite lúpica poderá ocorrer mesmo durante os primeiros anos com a patologia (51,52). Numa fase inicial o envolvimento renal é assintomático, e pode traduzir-se em proteinúria (> 0,5 g em 24 horas) ou na presença de cilindros de hemácias na urina e pode ser expressa de várias formas diferentes, podendo aparecer sob a forma de uma doença glomerular mediada por imunocomplexos, podendo ter um carácter mesangial, proliferativo focal, proliferativo difuso ou ainda membranoso, sob a forma de uma nefrite tubulo-intersticial, de uma doença vascular, como a microangiopatia trombótica, de uma glomerulonefrite necrotizante pauci-imune, de lúpus induzido por fármacos, ou ainda sob a forma de doença renal induzida por anti-inflamatórios não esteróides (51,52).

Existem diversas classificações para a nefrite lúpica: a nefrite mesangial que é considerada como sendo de classe I e II que apresenta um bom prognóstico sem a necessidade de tratamento específico e que é caracterizada por uma ligeira hematúria e proteinúria sendo a de classe I assintomática; existe também a nefrite proliferativa focal que é a de classe III na qual já se verifica uma proteinúria e hematúria relevantes, uma ligeira insuficiência renal e a presença de síndrome nefrótica; e a nefrite proliferativa difusa que é a de classe IV que, para além de apresentar a proteinúria e a hematúria características, apresenta também hipertensão arterial e insuficiência renal grave; e por fim há também a nefrite membranosa que é a de classe V, tipicamente caracterizada por uma síndrome nefrótica e um elevado risco de desenvolvimento para uma situação de insuficiência renal (51,52).

Quando há um envolvimento hematológico pode ocorrer uma diversidade de manifestações, tais como: citopenia provocada por autoanticorpos; anemia hemolítica confirmada através da realização de um teste de Coombs; ocorrência de episódios de hemólise

microangiopática onde se verifica a formação de esquistócitos; anemia provocada por doença crónica; trombocitopenia; e leucopenia que tem um importante papel para o diagnóstico (50).

As infeções pleurais, principal manifestação a nível pulmonar, podem levar a derrames e caracterizam-se por dores no peito, falta de ar e tosse. Pode também se verificar a presença de pericardites, embora sejam manifestações menos comuns, sendo que para além dessa sintomatologia, a nível cardiovascular existe também um maior risco de doentes com lúpus poderem vir a desenvolver aterosclerose, o que aumenta a probabilidade de enfartes agudos do miocárdio e de acidentes vasculares cerebrais (50,51).

Poderá também haver um envolvimento do sistema gastrointestinal, em que os principais sintomas são a presença de uma dor abdominal e indigestão. De acordo com a evolução da patologia ao longo do tempo pode também ocorrer o aparecimento de hepatoesplenomegália e de vasculite mesentérica que se trata de uma condição rara, mas que pode culminar em morte (50,51).

De acordo com a literatura, há um determinado tipo de sintomas que são raros e podem surgir em indivíduos com LES e que se encontram evidenciados no quadro 2.4 (53).

Quadro 2.4: Manifestações clínicas raras no lúpus eritematoso sistêmico. Adaptado a partir de: "Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: a review on frequency and clinical presentation" (53)

Tipo de manifestação clínica	Prevalência
Gastrointestinal	Obstrução intestinal – 0,5 a 4% Pancreatite – 0,1 a 5,5% Enteropatia com perda de proteínas – 0,5 a 7,5% Enterite lúpica – 0,59 a 10,7% Colecistite acalculosa – 0,15 a 0,5%
Hepática	Hepatite lúpica – 5,8 a 9,3% Hepatite autoimune – 2,3%
Pulmonar	Pneumonia lúpica – 3% Doença pulmonar intersticial – 4%
Cardiovascular	Miocardite – 0,4 a 16% Hipertensão pulmonar arterial – 1 a 14%
Ocular	Retinopatia lúpica – 1,2 a 28,8% Uveíte anterior – 0,6 a 0,8% Episclerite/esclerite – 1,7 a 3,1%

2.3.4. Manifestações neuropsiquiátricas

O LES pode apresentar ainda manifestações clínicas neuropsiquiátricas que são características pela sua relevante morbidade e mortalidade e podem estar relacionadas com o envolvimento quer do sistema nervoso central quer do sistema nervoso periférico (49). Nestas condições, encontramos na presença de um caso de lúpus eritematoso sistêmico neuropsiquiátrico (LESNP) que tem uma prevalência de cerca de 20%, com um diagnóstico

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

complexo e difícil devido ao facto de existirem cerca de 19 possíveis manifestações clínicas descritas pelo Colégio Americano de Reumatologia (do inglês, *American College of Rheumatology*) (ACR) (51) e que se encontram sistematizadas no quadro 2.5.

Quadro 2.5: Manifestações neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico. Adaptado a partir de: "Systemic lupus erythematosus" (51)

Manifestações clínicas no sistema nervoso central	Manifestações clínicas no sistema nervoso periférico
Meningite asséptica	Polineuropatia inflamatória aguda
Doença cerebrovascular (ex: AVC)	Desordem autossômica
Dor de cabeça	Mononeuropatia
Síndrome desmielinizante	Miastenia grave
Distúrbio do movimento	Neuropatia craniana
Mielopatia	Plexopatia
Convulsões	Polineuropatia
Transtorno de ansiedade	
Delírio	
Disfunção cognitiva	
Transtorno de humor	
Psicose	

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral

Existem diversos caminhos que podem levar ao aparecimento do LESNP, como é o caso da ação de autoanticorpos e de vários complexos imunes que provocam psicose e depressão, podendo também verificar-se eventos trombóticos (50).

Para fins de diagnóstico, é de extrema importância conhecer e perceber as manifestações neuropsiquiátricas e descartar a possibilidade de coexistência de outras patologias e/ou infeções (50).

3. Epidemiologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico

3.1. Prevalência e incidência globais

Por ano são realizados cerca de 400 mil novos diagnósticos, o que se traduz na existência de cerca de 5,14 novos casos por cada 100.000 pessoas-ano. Na figura 3.1 está representada a incidência do LES em diversos países (54).

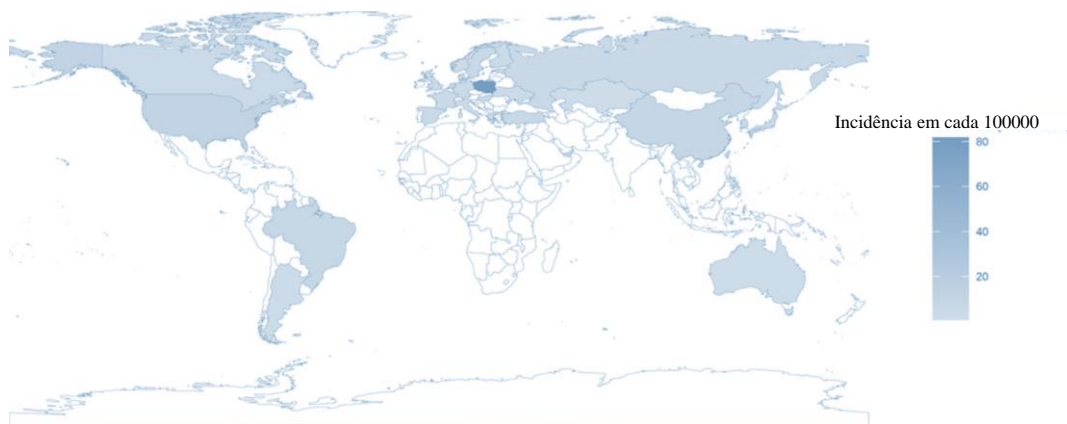


Figura 3.1: Incidência do lúpus eritematoso sistêmico a nível global. Adaptado a partir de "Global epidemiology of systemic lupus: a comprehensive systematic analysis and modelling study" (54)

Além disso, tem de se ter também em consideração os valores associados à prevalência do LES, que se encontram representados na figura 3.2 e onde se estima que aproximadamente 3,41 milhões de pessoas sejam afetadas pela doença a nível mundial, o que equivale a uma prevalência de 43,7 em cada 100.000 indivíduos (54).

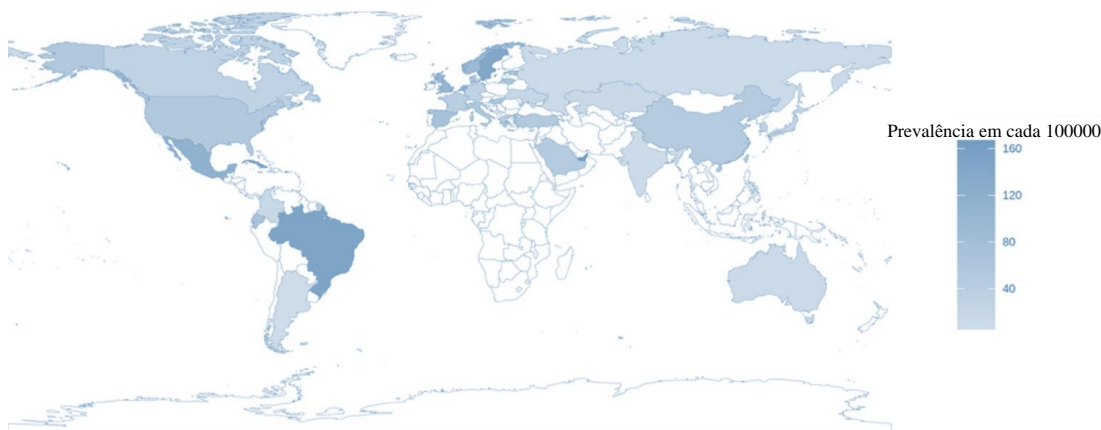


Figura 3.2: Prevalência do lúpus eritematoso sistêmico a nível mundial. Adaptado a partir de: "Global epidemiology of systemic lupus: a comprehensive systematic analysis and modelling study" (54)

3.2. Variações demográficas e étnicas

Existem diferenças relevantes em termos da prevalência e da incidência do LES de acordo com a localização geográfica e, portanto, faz sentido analisar estas diferenças que se encontram descritas na tabela 3.1 (55).

Tabela 3.1: Variações demográficas da incidência e da prevalência do lúpus eritematoso sistêmico a nível mundial. Adaptado a partir de: "Global epidemiology of systemic lupus erythematosus" (55)

Área geográfica	Incidência (por cada 100000 pessoas-ano)	Prevalência (por cada 100000 pessoas)
América do Norte	3,7 a 49	48 a 366,6
América do Sul	1,4 a 6,3	24,3 a 126,3
Europa	1,5 a 7,4	29,3 a 210
Ásia	2,5 a 8,6	20,6 a 103
Austrália	Indisponível	13 a 52
África	Indisponível	601,3 a 7713,5

Tendo em consideração a informação descrita e estudos realizados acerca do assunto em causa, pode-se concluir que a maior probabilidade de um indivíduo desenvolver ou ter LES encontra-se na etnia afro-caribenha, seguida da asiática e terminando na caucasiana. Adicionalmente é possível afirmar que ao longo dos últimos anos tem sido verificado um aumento dos valores da prevalência desta patologia (55,56).

3.3. Fatores de risco populacional

O género parece exercer um papel importante no aparecimento e desenvolvimento da patologia, sendo as mulheres, maioritariamente em idade reprodutiva, as que apresentam maior probabilidade de manifestarem a doença (55). Sabe-se também que o estatuto socioeconómico tem um impacto relevante em termos da manifestação e desenvolvimento da doença, uma vez que vai afetar o acesso a cuidados de saúde e a sua qualidade (55,56).

Existem ainda outros componentes associados ao estilo de vida do próprio indivíduo que podem aumentar o risco de aparecimento de LES, tais como os hábitos tabágicos e de consumo de álcool, assim como o tipo de alimentação (por exemplo, a deficiência nos níveis de vitamina D está muito associada a doentes com LES), e a situação ocupacional (55,56).

4. Fisiopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Como referido anteriormente, todo o processo patogénico do LES é extremamente complexo e ainda não é conhecido na sua totalidade, mas há algo que se pode afirmar que é o facto de que o surgimento e desenvolvimento da patologia está intimamente associada à perda da capacidade de auto-tolerância, na qual é ativada uma resposta através ou do sistema imunológico inato ou do sistema imunológico adaptativo que promove a indução da produção de autoanticorpos, a deposição de complexos imunes que permitem uma posterior ativação do sistema complemento, assim como uma acumulação de neutrófilos, monócitos e leucócitos autorreativos (9).

O conhecimento da fisiopatologia da doença é algo de extrema importância, pois ao serem conhecidos os mecanismos pelos quais ocorre o aparecimento e desenvolvimento da doença, abre-se caminho à descoberta de novas opções terapêuticas e de novos biomarcadores da patologia (9).

4.1. Mecanismos imunológicos envolvidos

O sistema imunitário é o conjunto de processos e mecanismos desenvolvidos pelo nosso organismo de modo a proteger-se a si mesmo contra patogéneos e tudo aquilo que é considerado como estranho, sendo também de certa forma responsável pela manutenção da homeostasia. Ele é composto por duas linhas de defesa, a imunidade inata e a imunidade adquirida, que trabalham em conjunto.

O sistema imunitário inato é considerado como sendo a primeira linha de defesa, tratando-se de um mecanismo rápido, que atua de uma forma imediata e inespecífica, ou seja, atua sempre da mesma forma independentemente do agente patogénico, e não tem memória imunológica. É composto pelas barreiras fisiológicas como a pele e as mucosas, o pH dos vários órgãos e as enzimas; e por diversas células como as células fagocitárias (macrófagos e neutrófilos), as células *natural killer*, os mastócitos, basófilos, células dendríticas, as proteínas constituintes do sistema complemento e citocinas.

Por outro lado, o sistema imunitário adquirido é considerado como a segunda linha de defesa e apresenta uma resposta mais lenta, podendo levar vários dias. Trata-se de um mecanismo mais específico, o que significa que é capaz de reconhecer determinados antigénios e atuar de forma específica contra os mesmos, e apresenta memória imunológica, ou seja, quando o organismo é exposto por uma segunda vez ao mesmo agente patogénico é

desencadeada uma resposta imunitária muito mais rápida e eficaz comparativamente à primeira exposição. É composto pelos linfócitos B que produzem os anticorpos e pelos linfócitos T.

Assim sendo, ambos são fundamentais na proteção do organismo contra patógenos (57).

4.1.1. Desregulação ao nível do sistema imunitário inato

No LES, a interferão de tipo I apresenta um papel de extrema importância na quebra da auto-tolerância do sistema imunitário, visto que ele vai provocar uma ativação de linfócitos, de células dendríticas e de células *natural killer*. Sendo que o que leva à ativação da produção de interferão de tipo I e de todo o sistema imunitário inato são os fatores genéticos, ambientais ou hormonais abordados anteriormente (9,23). Outro acontecimento que pode levar ao aumento da produção de interferão de tipo I é o aumento da taxa de apoptose, que faz parte de um mecanismo normal do sistema imunitário para eliminar células estranhas ao organismo, que provoca um aumento dos níveis de complexos autoantígeno-anticorpo e de outros agentes que vão induzir a produção de interferão de tipo I (9).

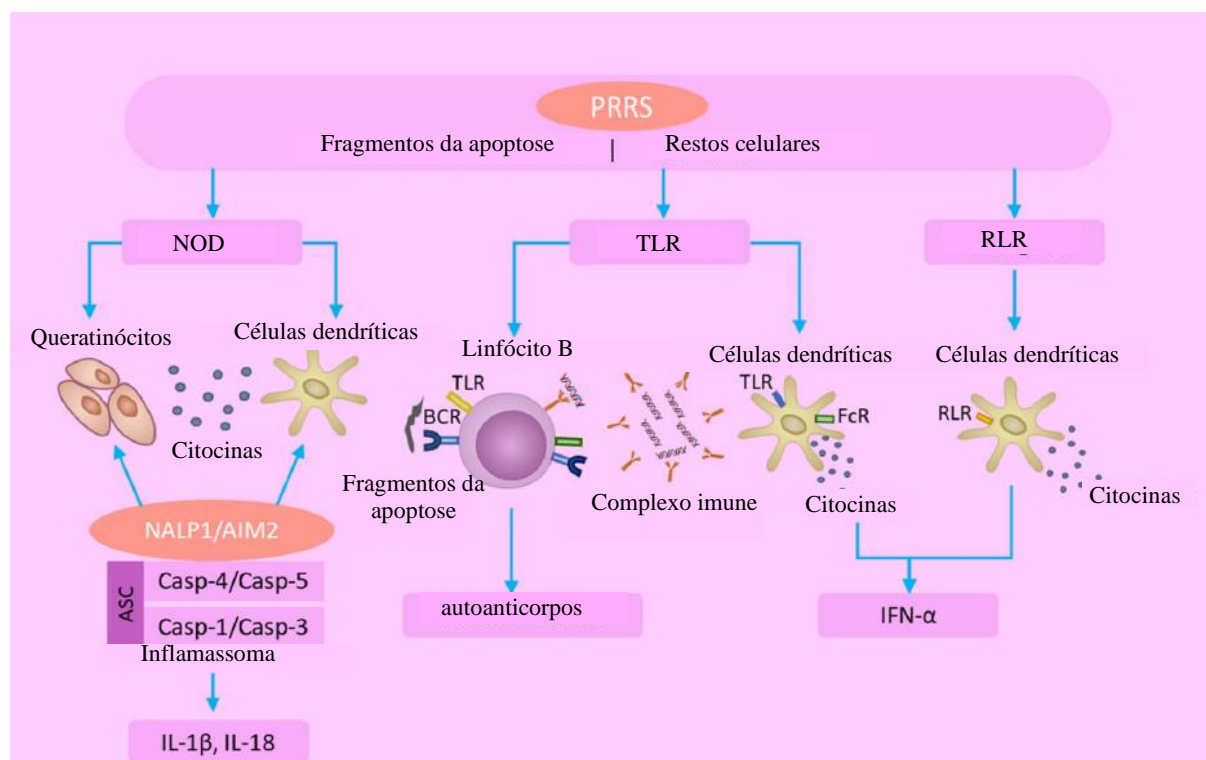
O interferão alfa, que é um subtipo do interferão de tipo I e que se encontra em níveis elevados numa situação de LES, promove a ativação das células *T helper*, a transformação dos monócitos em células dendríticas e a consequente apresentação de antígenos pelas células dendríticas, que vão posteriormente ativar a produção de linfócitos T e a proliferação e diferenciação dos linfócitos B, e a produção de citocinas como as interleucinas 1, 2, 4, 6 e 8 (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 e IL-8) (9).

Todos estes aspetos levam, a uma fomentação da resposta autoimune presente no lúpus pela produção de citocinas pró-inflamatórias que são fundamentais para o início do processo inflamatório e posterior recrutamento celular e desregulação estimulada ao nível do sistema imunitário adquirido, nomeadamente ao nível dos linfócitos T e B, o que leva ao desenvolvimento das manifestações clínicas (9,57).

Ainda ao nível do sistema imunitário inato existem os recetores de reconhecimento de padrões (do inglês, *pattern recognition receptors*) (PRR), cuja função se baseia no reconhecimento de células danificadas e de restos celulares da apoptose e na consequente ativação da resposta imune (9,58). Existem três tipos diferentes destes recetores, que se encontram representados na figura 4.1, e que são os seguintes: os recetores *tool-like* (TLR), mais propriamente o TLR9 e o TLR7, que em situações de doentes com lúpus ativam células dendríticas, que funcionam como células apresentadoras de antígenos e que ativam linfócitos T e estimulam a diferenciação de linfócitos B, levando à produção, respetivamente, de elevadas

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

quantidades do interferão de tipo I e a uma maior expressão de IL-1 β e IL-23 sendo que também podem estar relacionados com a ativação dos leucócitos B e produção de autoanticorpos (9); os recetores do domínio de oligomerização de ligação aos nucleotídeos (NOD), que ativam os queratinócitos e as células dendríticas e que posteriormente levam à formação de vários ligandos inflamatórios e à ativação da caspase-1 e da caspase-5, que promovem respetivamente a produção de IL-1 β e IL-18 (9); e os recetores semelhantes ao gene I induzíveis por ácido retinoide (RLR) que estimulam a libertação do interferão alfa e consequentemente todas as reações que daí advêm (9).



Legenda: PRR – receptores de reconhecimento de padrões; TLR – receptores *tool-like*; NOD – receptores do domínio de oligomerização de ligação aos nucleotídeos; RLR – receptores semelhantes ao gene I induzíveis por ácido retinoide; BCR – receptor de células B; FcR – receptor do segmento Fc das imunoglobulinas; ASC – *apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain*; casp – caspase; INF- α – interferão alfa; NALP1/AIM2 – proteína de repetição rica em leucina Nacht/ausente no melanoma 2

Figura 4.1: Papel dos receptores de reconhecimento de padrões (PRR) no sistema imunitário inato. Os PRRs levam ao desenvolvimento de uma resposta imune pelo reconhecimento de células danificadas. Os receptores NOD ativam queratinócitos e células dendríticas, levando à formação de inflamassomas e à consequente libertação de IL-1 β e IL-18. Os TLR estimulam a libertação de autoanticorpos pelos linfócitos T e a libertação do interferão alfa por parte das células dendríticas. Por fim, os RLR estimulam a libertação do interferão alfa. Adaptado a partir de "Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus" (9).

Os neutrófilos são outro componente que participa em processos infecciosos e inflamatórios. No LES verifica-se uma ativação inadequada destas células, levando à libertação de protease, espécies reativas de oxigénio, citocinas e quimiocinas (9,58). Para além disso, estes componentes têm a capacidade de produzir de forma independente o interferão de tipo I, provocando o anormal desenvolvimento de linfócitos B (59).

Nos doentes com LES, existe um subtipo de neutrófilos, os granulócitos de baixa densidade, que se encontram em elevadas concentrações no sangue periférico. Estes apresentam um papel na formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET), que consistem em redes fibrosas formadas a partir das membranas dos neutrófilos que se encontram ativos, cujo processo de formação é denominado NETosis (9,58).

Estas redes apresentam diversos componentes, incluindo os autoanticorpos, e participam nos danos de órgãos devido a sepsis, sofrendo uma formação muito mais acentuada em situações em que está presente a patologia em causa, o que vai desencadear uma maior produção do interferão de tipo I, da caspase-1, das IL-1 β e IL-18 ativas (9). As NET associam-se também com a proteína C1q promovendo a ativação da via clássica do sistema complemento e estão associadas à glomerulonefrite lúpica e a efeitos citotóxicos, sendo estes últimos estimulados pela maior libertação de histonas (9,58).

Ao nível do sistema complemento, as deficiências nos seus componentes iniciais vão fazer com que não ocorra a sua ativação aquando uma deposição de complexos imunes, o que em conjunto com a existência de elevados níveis de autoanticorpos em circulação, faz com que se desenvolva o processo autoimune e com que apareçam lesões nos tecidos e órgãos (60).

4.1.2. Desregulação ao nível do sistema imunitário adquirido

Aquando do desenvolvimento do LES aquilo que se verifica é uma perda da tolerância imunitária, o que influencia a produção de linfócitos T, a secreção de citocinas e a transdução de sinais celulares que passam a ser anormais, para além de afetar a ativação de linfócitos B e de células dendríticas em situações de processos inflamatórios.

Alterações ao nível dos linfócitos T

O CD3 é um marcador que é expresso na superfície dos linfócitos T maduros, o que leva à formação do complexo do recetor de células T com esse mesmo marcador (o TCR-CD3) que é participante na resposta imunitária estimulada por antigénios. Neste complexo, a principal molécula sinalizadora é o CD3 ζ , que tem um domínio de ativação baseado em tirosina imunorreceptora (ITAM) (9,58).

Em condições normais, ocorre a fosforilação dos ITAM dos CD3 ζ por ação da proteína tirosina quinase específica de linfócitos (Lck) após o reconhecimento dos recetores de células T e o envolvimento do complexo *major* de histocompatibilidade (MHC) ligado a antígenos, o que culmina no influxo de cálcio para o interior dos linfócitos T (9,58). Por outro lado, numa situação de LES, devido ao aumento do stress oxidativo, aquilo que acontece é que há uma menor expressão de CD3 ζ que é substituído pelo recetor Fc homólogo (FcR γ), provocando um aumento do influxo de cálcio para o interior dos linfócitos T, estimulando simultaneamente a atividade da calcineurina, que culmina na desfosforilação do fator nuclear de células T ativadas (NFAT), que funciona como promotor do gene CD40L e torna os linfócitos T mais ativos (9,58).

Para além disso, no lúpus ocorre uma maior expressão de CD44, sendo as variantes presentes o CD44V3 e o CD44V6, que são glicoproteínas presentes na superfície das células e que estimulam a ativação e a ligação dos linfócitos T, ativando os fatores de regulação do interferão de tipo 4, e participando na diferenciação das células T helper 17 (Th17) e na produção de IL-17 e IL-21 (9).

Nesta patologia há ainda um maior aumento da atividade da quinase do 3-fosfatilinositol (PI3K) que é recrutada pelos recetores de células T, levando à formação de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) que por sua vez fosforila e transforma a proteína quinase B na sua forma ativa para consequente ativação do mTOR (do inglês, *mammalian target of rapamycin*) que promove o aumento da proliferação e da sobrevivência dos linfócitos T (9,58).

Os linfócitos T CD4⁺ apresentam um subtipo que são as células T helper (Th) que estão muito relacionadas com o LES no que diz respeito ao desequilíbrio entre as células Th1 e as Th2, que diferem entre si nas citocinas que produzem e libertam. Os linfócitos Th1 libertam o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), IL-2 e o interferão gama (IFN- γ), participam também na ativação de macrófagos e de células T CD8⁺, que estão associadas a doenças autoimunes específicas de órgãos. Por outro lado, os linfócitos Th2 libertam IL-4, IL-6 e IL-10, relacionadas com a ativação de linfócitos B e indução da imunoglobulina G de subclasse 1 (IgG1) (9).

As células Th17 são um outro subtipo de linfócitos T CD4⁺, que participam na mediação da resposta inflamatória através da produção de IL-17A, IL-17F e IL-22, havendo dados que comprovam que elevados níveis de IL-17 estão relacionados com o desenvolvimento de lesões renais, pulmonares e cutâneas no LES, visto que esta interleucina estimula a diferenciação dos linfócitos B, aumentando consequentemente a produção de anticorpos (9).

No quadro 4.1 estão descritas as citocinas libertadas numa situação de desequilíbrio entre os linfócitos Th1 e os Th2 e as suas consequências no LES.

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

Quadro 4.1: Papel das citocinas no desequilíbrio entre as células Th1 e Th2 que ocorre no lúpus eritematoso sistêmico. Adaptado a partir de "Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus" (9)

Citocina	Fonte	Ocorrência no LES	Efeito fisiológico no LES
IL-2	Linfócitos T ativos e células <i>natural killer</i> (NK)	↓	Inibição da apoptose e ativação dos linfócitos T autoimunes
IL-4	Linfócitos Th2	↓	Promoção da produção de IgG e do desenvolvimento de nefrite lúpica
IL-6	Macrófagos, linfócitos T e B	↑	Elevada expressão de IL-6R nos linfócitos B, com consequente ligação a IL-6 e maior produção de IgG pelos linfócitos B
IL-10	Macrófagos, monócitos, linfócitos T e B	↑	Aumento da proliferação e ativação de linfócitos B
INF- γ	Linfócitos T ativos e células NK	↑	Promoção ativação de linfócitos B
TNF- α	Macrófagos mononucleares	↑	Maior expressão dos antígenos do complexo <i>major</i> de histocompatibilidade

Outro tipo de linfócito T são os reguladores (Treg) que têm um importante papel na manutenção da homeostasia e na intervenção da funcionalidade dos linfócitos T, sendo que quando os seus níveis se encontram reduzidos, ocorre um desenvolvimento de reações autoimunes, situação presente na doença de lúpus (9).

Os linfócitos T helper foliculares (Tfh) são um outro tipo de linfócito T, cuja atividade se encontra aumentada num doente com LES, o que vai causar uma estimulação da diferenciação dos linfócitos B e consequente libertação de IgG e IgA (9).

Alterações ao nível dos linfócitos B

Os linfócitos B têm à sua superfície o recetor de células B (BCR), que permite reconhecer agentes patogénicos e produzir os respetivos anticorpos. Numa situação de LES, verifica-se a presença de elevados níveis de linfócitos B autorreativos, o que como resultado, vai levar a um aumento da produção de uma grande variedade de anticorpos, como os autoanticorpos. As células B-1 e as células B de zona marginal, um tipo de linfócitos B com capacidade de expressar recetores de células B de reação cruzada e autorreativa com capacidade de reconhecimento de células apoptóticas, numa situação normal libertam IgM e de IL-10 que permitem a manutenção da tolerância imunológica, enquanto na presença da patologia, produzem elevadas quantidades de autoanticorpos IgG e de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (9,59,61).

Para além disso, os linfócitos B autorreativos libertam também, o fator de necrose tumoral, o IFN- γ e a IL-10, o que os torna capazes de interagir com os linfócitos T CD4+ (9).

No LES ocorre uma elevada expressão do fator de ativação de linfócitos B (BAFF) que para além de promover a produção de células B, prolonga também o seu tempo de vida, o que

culmina num aumento da libertação de diversas imunoglobulinas tais como a IgM, IgA, IgE e IgG, e estimula também a interação entre os linfócitos B e T (9).

Ao longo do desenvolvimento da resposta imunitária nos doentes com LES, observa-se uma diferenciação dos linfócitos B maduros para linfócitos B de memória e células plasmáticas, que podem ser plasmablastos de vida curta ou plasmócitos de vida longa, o que leva a um aumento ainda mais pronunciado da produção de autoanticorpos (61).

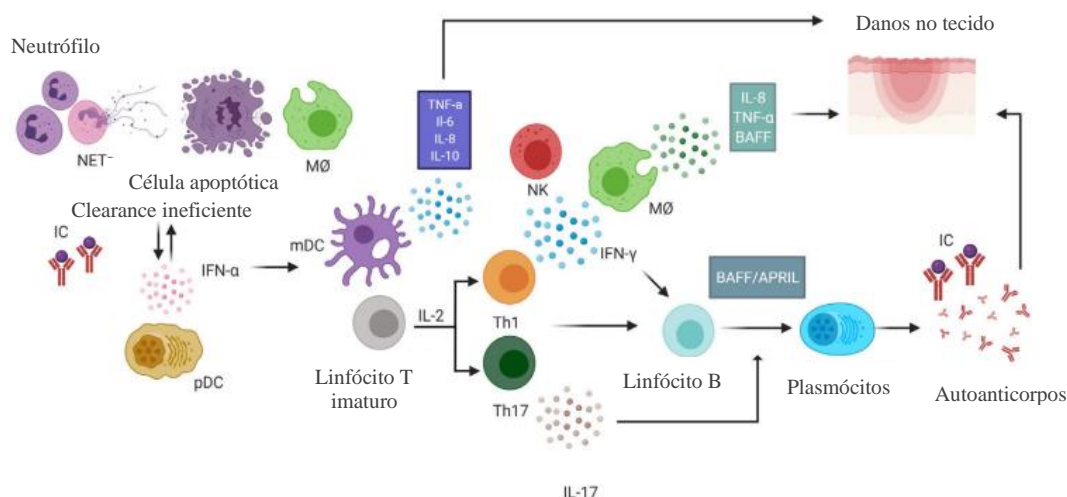
Outro grupo de linfócitos B são as células B reguladoras (Bregs), que apresentam um efeito de regulação negativa na resposta imunitária e produzem diversas citocinas inibitórias como a IL-10, a IL-35 e o fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), sendo que a diferenciação de linfócitos B em células Bregs ocorre pela ativação dos recetores de células B, dos recetores *toll-like*, do CD40, do Tim-1 ou do CD19, ou ainda pela ação de diversas citocinas pró-inflamatórias como a IL-21, a IL-6, a IL-1 β , a IL-35, o TGF- β e os interferões de tipo 1 (61). Numa situação de LES, estes linfócitos evidenciam-se incapazes de travar a produção de linfócitos T auxiliares e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, o que pode estar relacionado com baixos níveis de IL-10 e uma sinalização CD40 afetada, concluindo-se assim que num doente com lúpus, a atividade das células Bregs encontra-se diminuída (9,61).

4.1.3. Papel das citocinas na fisiopatologia do LES

Como referido, o LES caracteriza-se por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias em circulação, o que vai levar ao desenvolvimento da infeção e da progressão da doença (62).

Algumas das principais citocinas no LES são o interferão alfa e o γ , o fator de necrose tumoral alfa, a IL-8, a IL-6, a IL-17, a IL-10 e o complexo composto pelo fator de ativação de linfócitos T e um ligante indutor da proliferação (BAFF/APRIL), estando os seus papéis na fisiopatologia da doença representados na figura 4.2 (63).

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente



Legenda: NETs – armadilhas extracelulares de neutrófilos; MØ – macrófagos; IC – complexos imunes; IFN- α – interferão alfa; pDC – células dendríticas plasmáticas; mDC – células dendríticas mielóides; TNF- α – fator de necrose tumoral alfa; IL – interleucina; NK – célula *natural killer*; BAFF/APRIL – complexo composto pelo fator de ativação de linfócitos B e um ligante indutor da proliferação

Figura 4.2: Papel das citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia do LES. Adaptado a partir de "Role of cytokines in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus" (63)

Enquanto o interferão alfa é um subtipo dos interferões de tipo I, que já foi abordado anteriormente e que está relacionado com o aparecimento de erupções cutâneas, linfopenias e febre, o interferão γ é um subtipo dos interferões de tipo II libertado por células *natural killer*, linfócitos T e macrófagos, que estimula a diferenciação dos linfócitos T estando intimamente relacionado com o aumento das células Th1 e Th17 em comparação com as Th2, o que consequentemente se relaciona com as manifestações clínicas a nível renal (63).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) está associado a processos inflamatórios agudos e funções pró-apoptóticas, sendo libertado por macrófagos, monócitos e células dendríticas ativadas. O papel desta citocina em doentes com LES ainda não foi bem determinado devido a existirem dados um pouco contraditórios acerca do seu papel na doença. Enquanto determinados estudos demonstram que elevados níveis do TNF- α estão relacionados com situações de nefrite lúpica ou danos a nível renal, existem outros estudos que invocam a existência de concentrações mais elevadas de TNF- α mesmo em indivíduos saudáveis (63,64).

Diversas interleucinas desempenham funções importantes na fisiopatologia e progressão do LES, como é o caso da IL-6 que é produzida por fibroblastos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos B e T. A IL-6 estimula a diferenciação dos linfócitos, nomeadamente dos B que expressam à sua superfície recetores para este componente, e a libertação de imunoglobulinas, mas também apresenta um efeito anti-inflamatório por inibir a libertação de determinadas citocinas, sendo que em doentes com LES a IL-6 se encontra em concentrações

elevadas, culminando numa maior produção e libertação de imunoglobulinas e de anti-dsDNA (um autoanticorpo muito associado à patologia). Assim pode-se afirmar que a IL-6 está bastante associada a manifestações renais e neuropsiquiátricas (63,65).

A IL-8 apresenta uma importante atividade pró-inflamatória ativando a agregação de neutrófilos que desempenham um papel de grande importância na patogénese do LES no que diz respeito à formação das NETs e dos complexos imunes. Esta citocina pró-inflamatória é produzida pelos macrófagos e, em indivíduos com a patologia, as suas elevadas concentrações podem provocar manifestações neuropsiquiátricas, quando presente no líquido cefalorraquidiano, manifestações pulmonares, renais quando presente na urina, e cardiovasculares (63).

Os elevados níveis de IL-10, produzida por células dendríticas, macrófagos e linfócitos T, vão diminuir a ativação dos linfócitos T, mas aumentar a proliferação dos linfócitos B e a consequente produção e libertação de anticorpos como o anti-dsDNA. Desempenhando assim um importante papel no desenvolvimento de danos renais, cutâneos e articulares (63–65).

A IL-17 pode estar presente em diferentes formas – sob a forma de proteína transmembranar ou sob a forma solúvel. É produzida pelos leucócitos Th17 e tem como principais funções o recrutamento de neutrófilos e monócitos, a maior facilidade ao nível da infiltração de linfócitos T para o local, a maior expressão de moléculas de adesão e a maior estimulação dos linfócitos B e consequente produção e libertação de autoanticorpos. Elevados níveis desta citocina estão intimamente associados a maiores atividades da doença e a manifestações a nível renal (63,65).

Existem ainda outras citocinas pró-inflamatórias que apresentam um papel relacionado com a IL-17, sendo elas a IL-6 e a IL-21 que promovem a diferenciação dos linfócitos T em Th17, e a IL-23 que aumenta a produção de IL-17 (65).

Por fim, mas não menos importante, as citocinas do complexo BAFF/APRIL produzidas por células dendríticas, neutrófilos e linfócitos T, encontram-se em elevadas concentrações em doentes com LES e estão relacionadas com danos no sistema nervoso ou danos renais (63).

4.1.4. Papel dos autoanticorpos

Os autoanticorpos são produzidos pelos linfócitos B reativos e têm um papel quer no agravamento da patologia, quer no aparecimento de determinada sintomatologia através da sua deposição e da formação de complexos imunes, sendo assim fundamentais para o próprio diagnóstico da doença (66).

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

A presença destes anticorpos antinucleares (ANA) e a sua positividade constitui inclusivamente uma prioridade para a classificação do LES de acordo com a EULAR (66). Os ANA são compostos por diversos autoanticorpos, sendo que aqueles que são encontrados maioritariamente no LES estão descritos no quadro 4.2. (66).

Quadro 4.2: Principais anticorpos antinucleares presentes no lúpus eritematoso sistêmico. Adaptado a partir de "Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: From immunopathology to therapeutic target" (66)

Autoanticorpo	Função no LES
Anti-dsDNA	Fundamental para a avaliação da atividade da doença, tendo um papel de relevo no aparecimento da nefrite lúpica e estando presente em 70% dos doentes com a patologia. É o principal marcador para o SLEDAI
Anti-histona	Os anticorpos H2A e H2B estão associados ao lúpus induzido por fármacos, enquanto o H1 tem um papel na atividade da doença
Anti-Smith	Presente em cerca de 30% dos doentes, tendo uma elevada especificidade, mas uma baixa sensibilidade. Maior relevância em situações de manifestações cutâneas ou situações de nefrite lúpica.
Anti- β 2-glicoproteína I	Relacionado com eventos trombóticos ou aparecimento de manifestações cutâneas.
Anti-RNP	Presentes em 25% dos doentes com LES. Os complexos imunes formados com este autoanticorpo estimulam de forma independente genes do sistema complemento que são estimulados pelo interferão.
Anti-proteína P ribossômica	Baixa sensibilidade, mas elevada especificidade, estando presente em 15% dos casos de LES. Afetam a capacidade de memória, o funcionamento do sistema nervoso central e o próprio comportamento do indivíduo.
Anti-Ro e Anti-La	Encontram-se em 30% e 20% dos doentes, respetivamente. Estando relacionados com danos cutâneos e cardíacos.
Anti-fosfolipídico	Estão relacionados com o desenvolvimento de trombozes venosas e de situações de hipertensão arterial.
Anti recetor N-metil-D-aspartato	O seu papel está associado ao aparecimento de danos cutâneos.
Anti-cardiolipina	É uma IgG associada a possíveis situações de trombose, cuja incidência pode variar entre 12% e 30%.
Anti-C1q	Quando existe envolvimento renal, este autoanticorpo encontra-se em níveis elevados.
Anti-U1RNP	É uma IgM encontrada em 13% dos doentes com LES e que se relaciona com manifestações pulmonares e musculoesqueléticas.

Legenda: anti-dsDNA – anticorpos dupla cadeia de ácido desoxirribonucleico; SLEDAI – índice da atividade da doença lúpus eritematoso sistêmico; anti-RNP – anticorpos anti ribonucleoproteína; IgG – imunoglobulina G; IgM – imunoglobulina M; anti-U1RNP – anticorpos anti ribonucleoproteína U1

5. Abordagens de diagnóstico e de monitorização da doença

O diagnóstico precoce do LES é fundamental para evitar a progressão da doença e possíveis danos ao nível de tecidos e órgãos. Porém, devido à elevada complexidade e heterogeneidade da patologia, o seu diagnóstico torna-se num aspeto bastante desafiante, podendo prolongar-se por diversos meses ou mesmo anos mediante o conhecimento e

experiência do médico, o que pode levar a um aumento do uso dos recursos de saúde e um aumento da incerteza e insegurança do doente (67,68).

5.1. Critérios de diagnóstico

Não existem propriamente critérios para o diagnóstico do LES, ao invés, recorre-se aos critérios de classificação da patologia, designadamente os critérios *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) de 2019, para auxiliar no diagnóstico. Os critérios EULAR/ACR de 2019 surgiram como resultado do aumento da especificidade dos critérios ACR de 1997, graças à evolução do conhecimento sobre a patologia, e do aumento da sensibilidade dos critérios SLICC (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) de 2012 (67).

Em 1982, a classificação do ACR apresentava 11 critérios, dos quais, quatro tinham de ser positivos para que fosse considerada a presença da doença. Posteriormente, em 1997, com a sua atualização, foram incluídos dois testes para verificar a presença de determinados anticorpos antifosfolipídicos, um para os anticorpos anti-cardiolipina e outro para o anticoagulante do lúpus, passando a ser igualmente considerado o fenómeno das células eritematosas do lúpus (células LE). Com essa melhor compreensão acerca da doença tornou-se importante também a medição de valores séricos associados ao sistema do complemento, nomeadamente dos componentes C3 e C4, e associados ao anticorpo anti- β 2-glicoproteína I, e a realização de biopsias renais, que se tornaram fundamentais em situações de suspeita ou manutenção de doentes com nefrite lúpica, uma complicação do LES que surge num elevado número de indivíduos com a doença (14,15).

Após alguns anos, em 2012, ocorreu uma nova atualização destes critérios graças ao melhor conhecimento relacionado quer com as manifestações cutâneas quer com o envolvimento dos sistemas de órgãos, que permitiu aumentar a sensibilidade do processo de diagnóstico pela inclusão de novos critérios e pela determinação da necessidade da realização de pelo menos uma medição clínica e uma imunológica (14,15).

Por fim, em 2019, foram publicados os critérios EULAR/ACR, que se encontram descritos no quadro 5.1, tornando-os mais específicos. Nesta nova versão, passa a ser obrigatório como primeira medida, a medição de anticorpos antinucleares (ANA) e só depois a medição de diversos parâmetros individuais (14,15).

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

Quadro 5.1: Definição dos critérios EULAR/ACR 2019. Adaptado a partir de: "2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus" (14)

Critério	Definição
Anticorpos antinucleares	>1:80 em células HEp-2 ou teste equivalente positivo pelo menos 1× Teste de imunofluorescência em células HEp-2 ou imunoensaio <i>screening</i> de ANA em fase sólida com performance equivalente é altamente recomendado.
Febre	Temperatura >38,3°C
Leucopenia	Valores de leucócitos inferiores a 4000/mm ³
Trombocitopenia	Valores de plaquetas inferiores a 100000/mm ³
Hemólise autoimune	Evidência de hemólise: reticulocitose, haptoglobina baixa, elevados valores de bilirrubina indireta, LDH elevado e teste de Coombs positivo (antiglobulina direta)
Delírio	Mudança de consciência ou nível de excitação com uma capacidade reduzida de foco. Desenvolvimento prolongado dos sintomas (entre algumas horas a 2 dias). Flutuação dos sintomas ao longo de 24 horas. Alterações agudas ou subagudas na capacidade de cognição (défice de memória e/ou desorientação). Mudança de comportamento e humor (inquietação, alteração do ciclo de sono)
Psicose	Delírios e/ou alucinações
Convulsões	Crises generalizadas primárias ou convulsões focais/parciais
Alopecia não cicatricial	Observação por clínico
Úlceras orais	Observação por clínico
Lúpus cutâneo subagudo ou discoide	Lúpus cutâneo subagudo observado por clínico: erupção cutânea anular ou papulo-escamosa, geralmente fotodistribuída; para ocorrer biópsia à pele devem estar presentes determinadas alterações típicas. OU Lúpus eritematoso discoide observado por clínico: lesões cutâneas eritemato-violáceas com alterações secundárias de cicatrizes atróficas, despigmentação hiperqueratose; para ocorrer biópsia à pele devem estar presentes determinadas alterações típicas.
Lúpus cutâneo agudo	Erupção malar ou maculopapular generalizada observada por clínico. Para ocorrer biópsia à pele devem estar presentes determinadas alterações típicas.
Derrame pleural ou pericárdico	Evidência imagiológica, como Raio-X, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, a nível pleural e/ou pericárdico.
Pericardite aguda	Tem de apresentar 2 ou mais dos seguintes aspetos: dor torácica pericárdica tipicamente aguda que piora com a inspiração; atrito ao nível do pericárdio; ECG com elevação no ST ou depressão PR; derrame pericárdico ou agravamento dos exames imagiológicos.
Proteinúria >0,5g/24horas	>0,5g/24horas ou proporção equivalente de creatinina na urina
Classe II ou V de nefrite lúpica em biópsia renal (de acordo com classificação ISN/RPS 2003)	Classe II: nefrite lúpica proliferativa mesangial Classe V: nefrite lúpica membranosa
Classe III ou IV de nefrite lúpica em biópsia renal (de acordo com classificação ISN/RPS 2003)	Classe III: nefrite lúpica focal Classe IV: nefrite lúpica difusa
Anticorpos anti-fosfolipídicos positivos	Anticorpos anticardiolipina – IgA, IgG e/ou IgM – em níveis médios ou altos. Anticorpos anti-β2GPI positivos, ou anticoagulante do lúpus positivo.
Baixos níveis de C3 ou de C4	Abaixo do limite mínimo normal
Baixos níveis de C3 e de C4	Abaixo do limite mínimo normal
Anticorpos anti-dsDNA ou anticorpos anti-SM	Demonstrada em imunoensaio especificidade para LES ≥90%
Envolvimento das articulações	Sinovite envolvendo 2 ou mais articulações caracterizada por inchaço ou derrame. OU Sensibilidade em 2 ou mais articulações, com pelo menos de 30 minutos de rigidez matinal

Legenda: ANA – anticorpos antinucleares; LDH – lactato desidrogenase; ECG – eletrocardiograma; ISN/RPS – *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*; Ig – imunoglobulina; anti-β2GPI – anti-β2-glicoproteína I; anti- dsDNA – autoanticorpos anti-DNA de cadeia dupla; anti-SM – autoanticorpos anti-Smith.

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

Como já foi referido anteriormente, de acordo com os critérios EULAR/ACR de 2019, para se considerar que um doente apresenta LES tem de apresentar valores positivos no que diz respeito aos anticorpos antinucleares (67). Estes critérios foram validados quer para adultos quer para crianças, sendo a sua sensibilidade de 92% e 89%, respetivamente (67). No quadro 5.2 encontram-se descritos os critérios EULAR/ACR de 2019 usados aquando do diagnóstico da patologia e as suas respetivas pontuações (69).

Quadro 5.2: Pontuação atribuída a cada um dos critérios EULAR/ACR de 2019. Adaptado a partir de "Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus" (69)

Domínio	Critério EULAR/ACR 2019	Pontuação atribuída	
Domínio clínico	Constitucional	Febre	2
	Hematológico	Leucopenia	3
		Trombocitopenia	4
		Hemólise autoimune	4
		Delírio	2
	Neuropsiquiátrico	Psicose	3
		Convulsões	5
		Alopecia não cicatricial	2
	Mucocutâneo	Úlceras orais	2
		LECS ou lúpus eritematoso discóide	4
		LECA	6
		Sérico	Derrame pleural ou pericárdico
	Musculosquelético	Pericardite aguda	6
		Envolvimento das articulações	6
Renal	Proteinúria >0,5g/24horas	4	
	Classe II ou V de nefrite lúpica em biopsia renal (de acordo com classificação ISN/RPS 2003)	8	
	Classe III ou IV de nefrite lúpica em biopsia renal (de acordo com classificação ISN/RPS 2003)	10	
	Proteínas do sistema complemento	↓C3 ou ↓C4	3
Domínio imunológico		↓C3 e ↓C4	4
	Anticorpos específicos do LES	Anticorpos anti-dsDNA ou anti-SM	6
	Anticorpos anti-fosfolipídicos	anti-cardiolipina ou anti-β2-glicoproteína I ou anticoagulante do lúpus	2

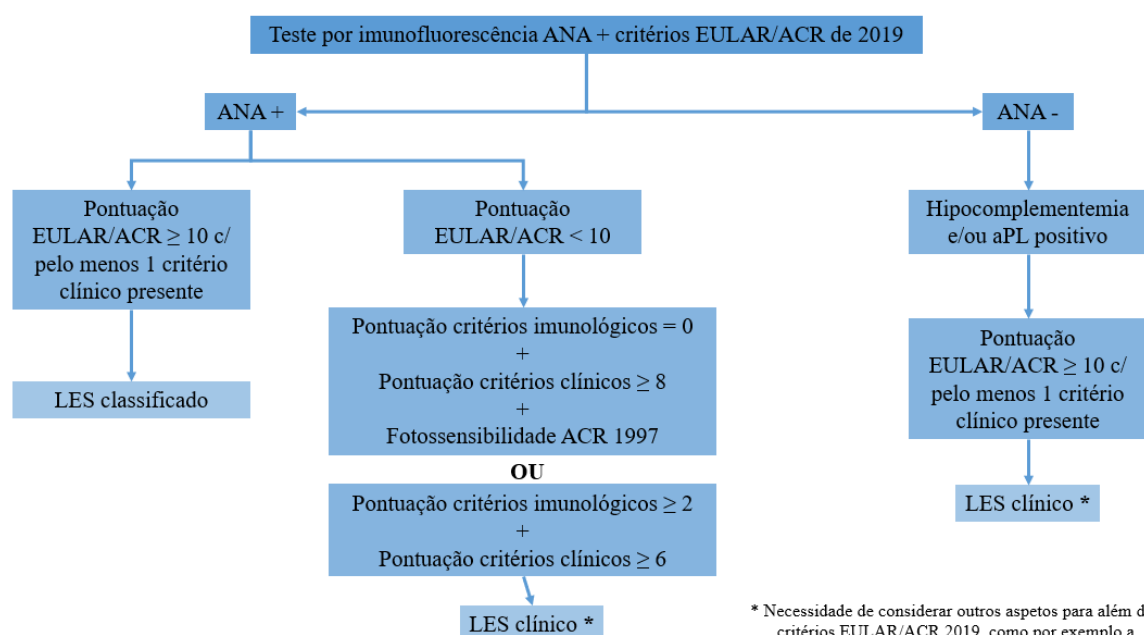
Legenda: LECS – lúpus eritematoso cutâneo subagudo; LECA – lúpus eritematoso cutâneo agudo; ISN/RPS – *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*; anti-β2GPI – anti-β2-glicoproteína I; anti-dsDNA – autoanticorpos anti-DNA de cadeia dupla; anti-SM – autoanticorpos anti-Smith

Tendo em consideração que o primeiro aspeto a ser determinado é a presença ou não de anticorpos antinucleares e a divisão dos critérios nos domínios clínico e imunológico, a atribuição das classificações vai permitir uma melhor perceção da situação patológica do indivíduo e, conseqüentemente, permite saber qual a abordagem a ter em consideração para o diagnóstico. Deste modo, quando há uma suspeita de que um indivíduo poderá apresentar LES, é realizado um teste por imunofluorescência aos anticorpos antinucleares e mediante os critérios

EULAR/ACR de 2019 é feita a avaliação da situação. Assim, confirmando a positividade para os ANA e uma pontuação nos critérios EULAR/ACR igual ou superior a 10, com a presença de pelo menos um critério clínico, está-se perante uma situação de LES classificado, ou seja, que cumpre com os critérios estabelecidos; enquanto na presença de valores positivos de ANA, mas uma pontuação nos critérios EULAR/ACR inferior a 10, surge uma situação de LES clínico em que para haver o diagnóstico da patologia tem que se verificar a presença de determinadas características imunológicas e/ou clínicas. Quando os valores de ANA são negativos, não se exclui a possibilidade da patologia pois pode-se estar na presença de uma situação de LES clínico, caracterizado por uma pontuação nos critérios EULAR/ACR igual ou superior a 10 com a presença de pelo menos um critério clínico (69).

A designação de LES clínico surge para situações em que não são cumpridos na totalidade os critérios de classificação e há a necessidade de consideração de outros aspetos clínicos para além dos critérios EULAR/ACR para ser feito um diagnóstico.

Na figura 5.1 está representado o esquema da abordagem que tem de ser tida em consideração para o diagnóstico da patologia (69).



Legenda: aPL – anticorpos tripla antifosfolipídicos

* Necessidade de considerar outros aspetos para além dos critérios EULAR/ACR 2019, como por exemplo a presença de rash atípico ou de miocardites, entre outros...

Figura 5.1: Esquematização do processo de diagnóstico do lúpus eritematoso sistémico. Adaptado a partir de "Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus" (69)

5.2. Testes laboratoriais utilizados no diagnóstico

Para que o diagnóstico do LES possa ser realizado de acordo com as recomendações existem diversos testes laboratoriais que devem ser realizados, começando sempre pelos testes relativos aos autoanticorpos, nomeadamente aos anticorpos antinucleares.

Estes anticorpos antinucleares são detetados através de técnicas de imunofluorescência, sendo que quando se obtêm valores positivos destes anticorpos têm de ser realizados outros testes de anticorpos mais específicos como é o caso dos anti-dsDNA, dos anti-SM, entre outros. Embora os testes aos anticorpos antinucleares sejam tidos como universais e fundamentais para o diagnóstico da patologia, se o seu resultado for negativo, a possibilidade da existência de LES não pode ser excluída dado que este tipo de testes apresentam sempre alguma variabilidade (70).

Outro teste a ser realizado de acordo com os critérios EULAR/ACR de 2019 é às proteínas do complemento, nomeadamente ao C3 e ao C4 (69,70). Indivíduos com níveis baixos de ambos estes componentes têm uma maior probabilidade de ter um diagnóstico da patologia do que se apenas um dos componentes for encontrado em baixas concentrações (70). Para além da sua importância para o diagnóstico, baixas concentrações de C3 e C4 podem estar associadas a situações de evolução da doença e a problemas renais ou hematológicos (70).

A presença de anticorpos anti-nucleossomais no LES varia entre 50% e 100% e a determinação da sua concentração, juntamente com outros testes laboratoriais, pode ser usada para o diagnóstico, visto que este tipo de anticorpos se encontra associado a glomerulonefrites e ao próprio aumento da atividade da doença (70). Estes anticorpos apresentam uma elevada sensibilidade e especificidade para o LES e vão ligar-se aos nucleossomas, que funcionam como antigénio nesta patologia, surgindo em fases preliminares da doença e precedendo à produção dos anticorpos anti-dsDNA (71). A probabilidade de um indivíduo com o teste aos anticorpos anti-nucleossomais positivo ter LES é 41 vezes superior a uma situação em que este teste seja negativo (70).

Elevados valores da velocidade de hemossedimentação em conjugação com baixas concentrações de proteína C reativa são um sinal claro da presença de inflamação numa situação de LES e muito utilizadas na monitorização da patologia, sendo que esta segunda situação está muito relacionada com a presença de artrites (70).

5.3. Técnicas de imagiologia aplicadas na avaliação/monitorização da doença

As técnicas imagiológicas são muito utilizadas para o diagnóstico do LES para a detecção de manifestações musculoesqueléticas que representam a sintomatologia mais comum entre os doentes e aquela que é das primeiras a manifestar-se. Para além da sua importância no diagnóstico, têm também um papel na monitorização e avaliação da progressão ou não da patologia.

O recurso à radiografia no diagnóstico diferencial baseia-se na exclusão de outras doenças musculoesqueléticas. A ressonância magnética e a ultrassonografia musculoesquelética são geralmente usadas para a identificação de manifestações do LES nas articulações e tendões, sendo que através de ambas as técnicas é possível detetar o possível envolvimento ósseo precoce e situações de sinovite ou edema subcutâneo. Através da ressonância magnética é possível também detetar inflamações ao nível dos órgãos e tecidos.

Apesar do papel que estas técnicas de imagiologia apresentam no auxílio do processo de diagnóstico do LES, ainda não é possível medir a intensidade da doença apenas com recurso à sua utilização (49,72).

5.4. Critérios de monitorização da atividade da doença

Como o LES se trata de uma doença autoimune caracterizada pelo envolvimento de diversos sistemas de órgãos, para que seja possível uma correta monitorização da doença, tanto para perceber a sua evolução como para ajustar a terapêutica, é necessário o recurso a índices de atividade validados e universais para a patologia em causa, sendo os índices mais usados os seguintes:

- O Índice de Atividade da Doença LES (SLEDAI), representado no Anexo I, ou a versão SLEDAI-2K que passou a incluir complicações e comorbilidades persistentes e ativas que anteriormente eram tidas como recorrentes tais como a alopecia, as úlceras, as erupções cutâneas e a proteinúria. Para além de medir a atividade da doença com base na avaliação global do médico, permite também fazer uma previsão acerca da sua mortalidade. Este índice contém 24 itens, 16 dos quais correspondem a aspetos clínicos e 8 a resultados de exames laboratoriais, e são registados os sintomas que surgiram nos 10 dias precedentes à avaliação; a pontuação individual de cada item pode variar entre 1 e 8, sendo que a pontuação global poderá no máximo atingir 105, e de acordo com essa

pontuação, pode-se classificar a fase da doença como estando numa altura de baixa atividade ou numa fase de alta atividade. Uma particularidade positiva deste índice é que foi criada uma versão modificada para ser usada aquando da gravidez (73).

- O índice do *British Isles Lupus Activity Group* (BILAG), representado no Anexo II, permite definir o grau de atividade (leve, moderada e grave) da doença em vários órgãos e em que fase é que esta se encontra. Compreende manifestações clínicas específicas em nove sistemas diferentes – constitucional, mucocutâneo, musculoesquelético, neuropsiquiátrico, gastrointestinal, cardiorrespiratório, renal, oftalmológico e hematológico – apresentando 97 itens cuja pontuação (ND=não realizado, 1=melhor, 2=igual, 3=pior, 4=novo sintoma) é dada através da avaliação da sintomatologia das últimas 4 semanas em comparação com as 4 semanas anteriores. Posteriormente essa pontuação é convertida para uma pontuação alfabética de A a E, em que a classificação A significa que se está presente uma atividade grave da doença, a classificação B implica uma atividade moderada da doença e as categorias C, D e E representam situações de atividade leve, de doença inativa e de doença inexistente, respetivamente (73).
- O índice da Segurança dos Estrogénios na Avaliação Nacional do Lúpus Eritematoso (SELENA- SLEDAI) foi desenvolvido para ser usado em ensaios clínicos de forma a permitir distinguir exacerbações graves da doença de exacerbações leves a moderadas, e inclui sempre uma avaliação global pelo médico e vários itens associados a sintomas próprios da patologia de forma a perceber se há evolução da doença. A exacerbação é considerada leve ou moderada quando a pontuação do índice SLEDAI é superior ou igual a 3 e se verifica um aumento de 1 ponto aquando da avaliação do médico; quando a pontuação do índice SLEDAI é superior ou igual a 12 e se há um aumento de 2,5 ou mais pontos aquando da avaliação do médico verifica-se uma exacerbação grave (73).
- O Questionário de Atividade do Lúpus Sistémico (SLAQ) é composto por perguntas acerca dos 24 principais sintomas da patologia, com 4 possíveis respostas a cada pergunta (não problemático, leve, moderado ou grave) e uma parte acerca da avaliação da atividade da doença por parte do doente à qual tem de ser atribuída uma classificação de 0 a 10, conforme retratado no Anexo III (73).

- O *Lupus Foundation of America - Rapid Evaluation of Activity in Lupus* (LFA-REAL), representado no Anexo IV, engloba quer as preocupações dos médicos quer as preocupações dos doentes e é composto por duas partes em que há uma série de perguntas ou de escalas visuais para determinar o impacto do tratamento na saúde e na vida diária do indivíduo (73).
- O questionário da Área de Doença do Lúpus Eritematoso Cutâneo e Índice de Gravidade (CLASI) permite apenas avaliar as manifestações cutâneas do LES e apresenta duas pontuações distintas de 0 a 6, uma dedicada à atividade da doença e outra dedicada aos danos que a mesma provoca. Uma pontuação entre 0 e 9 traduz-se numa atividade leve da doença, uma pontuação de 10 a 20 numa atividade moderada e uma pontuação entre 21 e 70 corresponde a uma atividade grave da patologia, conforme está retratado no Anexo V (73).
- O *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SDI), representado no Anexo VI, permite monitorizar e avaliar a evolução das consequências e dos danos provocados pelo lúpus nos diversos órgãos, sendo constituído por 41 itens que dizem respeito a 12 distintos sistemas de órgãos, sendo que só podem ser tidos em consideração danos desenvolvidos após o aparecimento do lúpus e devem persistir por um período de 6 meses para se poder atribuir uma pontuação, e quando se tratam de manifestações recorrentes, a pontuação obtida é de 2 enquanto a de um dano grave é 3, sendo a pontuação máxima final possível de 47. Para que haja uma melhor monitorização da evolução da doença é mais benéfico avaliar cada dano de forma individual e perceber como ocorre a progressão da sua classificação (73).

Todos estes índices e questionários usados para a monitorização da atividade do LES são bastante complexos e requerem a presença de um médico especialista para a sua realização, mas facilitam muito a recolha de informação e a decisão terapêutica a tomar por parte do médico. Assim, pode-se concluir que a escolha do questionário a utilizar vai depender do contexto em que se está presente, sendo que em cada consulta com o médico especialista deve-se recorrer a pelo menos um e uma vez por ano deve ser feita uma avaliação da atividade da doença com recurso ao SDI (72,73).

5.5. Comparação com outras doenças autoimunes

Para além do LES existem muitas outras doenças autoimunes como é o caso da artrite reumatoide, da esclerose múltipla e da diabetes *mellitus* de tipo 1.

Todas estas patologias apesar de serem muito diferentes entre si e afetarem órgãos distintos, apresentam algumas semelhanças no que diz respeito à existência de determinados fatores de risco genéticos e ambientais e aos mecanismos fisiopatológicos que levam ao desenvolvimento da doença.

Enquanto a artrite reumatoide se trata de uma doença autoimune caracterizada pela presença de poliartrite periférica simétrica em que se verifica uma inflamação sistêmica, a esclerose múltipla caracteriza-se como uma doença inflamatória onde ocorre a desmielinização do sistema nervoso central, e por fim a diabetes *mellitus* tipo 1 afeta as células β pancreáticas levando a uma deficiência total de insulina (74).

Ao se comparar estas três doenças autoimunes com o LES pode-se chegar às seguintes conclusões (74):

- Em todas elas há uma maior prevalência na população feminina o que poderá estar relacionado quer com fatores hormonais quer com fatores genéticos dependentes do cromossoma X, exceto na diabetes *mellitus* tipo 1 cujo grupo populacional afetado é predominantemente do sexo masculino (74).
- Existe em todas um período bastante prolongado no qual há uma evolução da doença, mas não há a manifestação de qualquer tipo de sintomas (74).
- Em termos de fatores de risco genético que estão presentes, de um modo geral, nestas doenças autoimunes pode-se verificar que existem mais semelhanças daqueles que estão presentes na artrite reumatoide e no LES, como os relacionados com o interferão de tipo I, do que entre aqueles que se encontram implicados na esclerose múltipla e na diabetes *mellitus* tipo 1. Curiosamente, a variação do alelo HLA constitui um fator transversal a todas as doenças aqui consideradas (74).
- Os hábitos tabágicos são um dos principais fatores de risco ambiental em todas estas doenças autoimunes, excetuando a diabetes *mellitus* tipo 1 devido ao seu início em idade precoce. Existe também uma relação entre o desenvolvimento de qualquer uma destas patologias e a obesidade, a prática de exercício físico, os hábitos alimentares e o stress (74).
- A produção de autoanticorpos, como os ANA, que se verifica no LES ocorre também na artrite reumatoide, com a produção de anticorpos anti-proteínas

citrulinadas (ACPA), e na diabetes *mellitus* tipo 1, com a produção de autoanticorpos anti-insulina (IAA), antidescarboxilase (GAD) e anti-células dos ilhéus pancreáticos (ICA) (74).

- Em termos de sintomatologia e manifestações clínicas, é possível afirmar que apesar de serem distintos do LES existem algumas semelhanças. Na artrite reumatoide aqueles que prevalecem são a fadiga, a artralgia e outras manifestações articulares como dor, inchaço e rigidez; na esclerose múltipla verifica-se uma diminuição da capacidade cognitiva, depressão, perda visual e inflamação neuronal; na diabetes tipo 1 ocorre uma hiperglicemia, polidipsia e poliúria (74).

Uma outra doença autoimune que apresenta bastantes semelhanças com o LES é a psoríase, que se caracteriza por uma desregulação ao nível dos linfócitos Th17, o que provoca uma libertação de citocinas e proliferação de queratinócitos que culminam no desenvolvimento da inflamação e das manifestações clínicas (75). As duas patologias apresentam diversas semelhanças nomeadamente no que diz respeito ao facto de ambas afetarem a pele, os ossos e articulações e o sistema cardiovascular, e de no processo patológico de cada uma das doenças participarem mais ou menos as mesmas citocinas pró-inflamatórias (75). Mas têm também as suas diferenças, como no facto dos doentes com LES apresentarem fotossensibilidade ao contrário dos doentes com psoríase, ou no que diz respeito às lesões cutâneas que apresentam uma aparência distinta dado que, enquanto as lesões numa situação de LES surgem no rosto e ocorrem sob a forma de borboleta associada a outras erupções cutâneas no corpo derivadas à exposição solar, as lesões numa situação de psoríase podem ser placas vermelhas que descamam ou placas brancas e espessas na zona dos joelhos, cotovelos ou outras e que provocam comichão e sangramento (76).

Deste modo, apesar de se tratarem ambas de patologias distintas e com diferentes quadros clínicos, podem surgir dificuldades na altura do diagnóstico quando há uma coexistência de ambas, o que é algo raro e que geralmente quando acontece se caracteriza por uma deteção primária da psoríase em relação ao LES (75).

A doença celíaca é uma outra doença autoimune genética caracterizada por uma intolerância ao glúten derivada de respostas imunológicas que fazem com que ocorra uma danificação das microvilosidades intestinais e uma má absorção. Através da realização de diversos estudos foi possível perceber que existe uma relação entre esta doença e o LES na medida em que a doença celíaca leva a um maior risco de desenvolvimento de LES (77).

Por outro lado, a relação entre o diagnóstico de LES e o possível desenvolvimento de doença celíaca deve ser tida em consideração quando o doente apresenta manifestações a nível gastrointestinal, dado que em ambas as situações se verifica uma alteração na microbiota intestinal devido à ação dos linfócitos T (77).

6. Complicações e comorbilidades associadas

Tal como já foi referido anteriormente, o lúpus eritematoso sistémico para além de provocar complicações em diversos órgãos como a pele, o coração, os rins, os pulmões, pode ainda levar a danos no sistema musculoesquelético, hematológico e neuropsiquiátrico; o que faz com que haja um elevado risco de morbidade e mortalidade associado.

Uma das manifestações mais graves do LES é a nefrite lúpica que leva a um aumento do risco de insuficiência renal e que se trata de uma das principais causas do aumento do risco de vida dos indivíduos com lúpus e da sua morbidade (78). Deste modo, é fundamental o diagnóstico e a deteção precoce do envolvimento renal de forma a prevenir a evolução da sintomatologia para uma situação de insuficiência renal grave em estágio final em que haja a necessidade de realização de diálise e/ou transplante renal.

Doentes com LES em comparação com o resto da população têm um risco de cerca de 2 a 10 vezes superior de desenvolverem doenças cardiovasculares e de cerca de 2,5 maior de terem aterosclerose, o que faz com que a longo prazo, as complicações e infeções que ocorrem a nível cardiovascular sejam aquelas que poderão provocar mais problemas e aumentar a taxa de mortalidade em doentes com LES (78).

É por isso fundamental uma avaliação dos fatores de risco cardiovasculares, principalmente nos doentes que estão numa fase inicial da doença, naqueles em que já há um comprometimento renal, ou que apresentam valores positivos dos anticorpos antifosfolipídicos, de forma a realizar a sua monitorização e tomar as medidas necessárias para que não ocorra uma evolução da gravidade da sintomatologia e, conseqüentemente, da gravidade da patologia ou aparecimento de novos danos (78).

O LES, ao ser uma doença autoimune, torna o organismo mais suscetível a desenvolver infeções ao nível do sistema respiratório e urinário e na pele, que podem tornar-se graves e requerer hospitalização. Em situações mais graves, este tipo de infeções pode evoluir para uma sepsis e levar à morte do indivíduo (78).

Na altura da pandemia de Covid-19, que foi marcada por um elevado número de mortes e de infeções respiratórias graves agudas provocadas pelo vírus SARS-Cov-2, os doentes com LES encontravam-se no grupo de pessoas mais vulneráveis, sendo que de acordo com

determinados estudos elaborados, foi possível concluir que a evolução da Covid-19 para um estado grave ou mesmo para a morte foi muito superior em doentes com lúpus, principalmente naqueles que apresentavam idade avançada, outras comorbilidades e com atividade da doença moderada ou elevada ou fossem do sexo masculino (79). Para além disso, a pandemia impactou de forma bastante significativa o acompanhamento médico dos doentes com LES, uma vez que o sistema de saúde estava de forma quase total direcionado para o combate a este vírus, o que dificultou a avaliação da atividade da doença, o fornecimento dos medicamentos aos doentes e a realização de novos diagnósticos. Com a imposição do distanciamento social verificou-se um aumento do número de casos de depressão em doentes com esta patologia (79).

Outra complicação que também pode ocorrer em doentes com LES, devido à presença de valores positivos de anticorpos antifosfolipídicos (aPL), é o desenvolvimento da síndrome antifosfolipídica, que provoca manifestações graves tais como eventos trombóticos, hemorragias alveolares, microangiopatias renais, insuficiências suprarrenais, situações de mielite e/ou de comprometimento cognitivo (78).

Existe uma forte relação entre o LES e a endometriose, que se trata de uma doença crónica onde há a presença de tecido endometrial em regiões fora do útero o que leva a inflamação e fibrose, com possível hemorragia, afetando cerca de 5 a 10% das mulheres (80).

As etiologias do LES e da endometriose não são bem conhecidas, mas através da realização de diversos estudos foi possível afirmar que são doenças que estão de certa forma relacionadas. Doentes com LES e com elevada atividade da doença têm maior probabilidade de desenvolver endometriose, e mulheres com endometriose apresentam um maior risco de vir a desenvolver LES, principalmente se a primeira menstruação tiver ocorrido em idades mais tardias ou se tiverem passado por longos períodos de amamentação (80). A associação entre ambas as patologias pode estar relacionada com o facto de na endometriose se verificar a existência de elevados níveis de imunoglobulinas como a IgG, IgM, IgA e outros autoanticorpos, assim como de diversas citocinas, nomeadamente a IL-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral, o que estimula quer o desenvolvimento de tecido endometrial extrauterino quer a evolução de outras doenças autoimunes, como o LES. Adicionalmente, verificou-se a existência de anticorpos específicos simultaneamente no LES e na endometriose e com um papel de extrema importância no desenvolvimento de ambas as patologias que são os autoanticorpos antinucleares (80). Concomitantemente, através da realização de vários estudos com o objetivo de averiguar a existência de relações genéticas entre as duas patologias, confirmou-se que tal relação se verificava em doentes com endometriose e determinados *locis*

suscetíveis, sendo um deles o gene da proteína tirosina fosfatase não-recetor 22 (PTPN22) que em doentes homocigotas no alelo T aumenta o risco de desenvolvimento de LES (80).

Como já foi possível concluir, as doenças autoimunes ao provocarem alterações no sistema imunitário desequilibrando-o e desencadeando reações exacerbadas, aumentam a probabilidade de diversas comorbidades, sendo que um aspeto de extrema relevância é a saúde reprodutiva devido ao facto do lúpus afetar principalmente mulheres que se encontram em idade reprodutiva.

A fertilidade é frequentemente uma preocupação para as mulheres com LES, sendo que de um modo geral, as mulheres com a patologia têm menos um filho que as mulheres saudáveis e têm também um maior risco de perda fetal ou nado-morto ao nascimento, tudo isto aliado à maior dificuldade que estas mulheres apresentam em conseguir engravidar. No entanto, trata-se de uma situação que ainda não foi bem estudada (80,81).

Nas mulheres com LES, a infertilidade está relacionada com fatores altamente conhecidos tais como: os agentes citotóxicos, como a ciclofosfamida, que são utilizados no tratamento de mulheres com LES e nefrite lúpica têm a capacidade de induzir insuficiência ovariana primária, o que leva a uma situação de amenorreia precoce; a toma regular de determinados medicamentos para tratamento do LES como os anti-inflamatórios não esteroides e os corticosteroides, pode inibir a ovulação e provocar alterações menstruais, respetivamente; a idade avançada diminui as reservas ovarianas e a probabilidade de engravidar; possíveis efeitos psicossociais relacionados com a patologia como a depressão e outras possíveis limitações a nível físico ou preocupações relacionadas com a saúde podem provocar uma diminuição da libido sexual o que, de forma indireta, influencia a probabilidade de engravidar; e o elevado stress oxidativo e os baixos níveis de vitamina D presente nas doentes com LES podem estar relacionados com a infertilidade neste grupo populacional, dado que baixos níveis desta vitamina estão relacionados diretamente com baixos níveis da hormona anti-mulleriana (AMH) (81).

Mas existem outros fatores que se encontram relacionados com o próprio LES e que influenciam a capacidade de uma mulher com a doença engravidar. O primeiro relaciona-se com a baixa reserva ovariana, situação traduzida pelos baixos níveis de hormona AMH encontrados em mulheres com lúpus, visto que os valores da hormona AMH permitem fazer uma estimativa acerca da quantidade de óvulos que ainda estão presentes no organismo. Assim, foi possível estabelecer uma relação de proporcionalidade inversa entre os valores de AMH e do Índice de Atividade da Doença LES (SLEDAI) concluindo que quanto menor é o valor da hormona AMH, menores são as probabilidades de engravidar (81).

As irregularidades menstruais quer ao nível da abundância de sangue, quer ao nível da duração do período de sangramento, são cerca de três vezes mais comuns em mulheres com LES do que em mulheres saudáveis o que pode estar associado ao próprio tratamento usado no LES, sendo que nas mulheres com lúpus, a situação mais comum é a existência de amenorreia o que influencia de forma bastante significativa a possibilidade de conceção e se encontra relacionado com maiores níveis de atividade da doença (81).

Por fim, a presença de aPL também constitui um fator determinante cujos mecanismos de ação podem estar relacionados com a infertilidade através do seu impacto na fertilização e implantação do ovo, exercendo igualmente interferência ao nível do desenvolvimento da placenta. Para além disso, os aPL podem também provocar um grande número de complicações já durante a gravidez o que pode culminar numa situação de aborto espontâneo, de perda fetal, de parto prematuro, de ocorrência de nados-mortos, de situações de pré-eclâmpsia ou de menor desenvolvimento fetal (81).

Assim sendo, é possível compreender que existem diversas características relacionadas com o LES e a própria atividade da doença que têm impacto na capacidade das mulheres com lúpus em conseguir engravidar, mas que deveriam ser efetuados mais estudos no sentido de melhor compreender esses mecanismos e os fatores de risco mais relevantes de forma a promover um melhor aconselhamento e orientação das doentes (81).

Por fim, mas não menos importante, os doentes com LES têm um maior risco de desenvolvimento de uma grande variedade de cancros como são exemplo os carcinomas a nível hematológico e a nível hepatobiliar, os cancros do pulmão ou da tiroide, e ainda os tumores sólidos. Contudo, existem outros tipos de cancro que têm um menor risco neste grupo de doentes que são os da próstata e os melanomas. Deste modo, é justificado o reforço da necessidade de implementar medidas específicas para a prevenção, diagnóstico e acompanhamento médico de situações cancerígenas em indivíduos com LES (82).

7. Impacto do Lúpus na vida do doente

Tendo em consideração que o LES é uma patologia muito complexa e que é caracterizada quer por períodos de elevada atividade da doença quer por períodos de remissão, isso faz com que existam várias limitações em diversas áreas da vida do doente (83,84).

Na parte física é relatada fadiga e perda de energia, dor e dificuldades em termos de mobilidade, o que limita de forma bastante significativa todas as atividades do dia-a-dia e de lazer (84).

A nível cognitivo, há a descrição por parte de doentes de alterações relacionadas com a capacidade cognitiva no que diz respeito à menor capacidade de processar informação e a situações de falta de memória e confusão (84).

O aspeto psicossocial é extremamente afetado devido ao elevado impacto do LES a nível emocional em consequência da grande imprevisibilidade da patologia associada a uma elevada preocupação por parte dos doentes acerca da evolução da mesma, aumentando o risco e a ocorrência de situações de depressão, ansiedade, medo, stress, raiva, mudanças drásticas de humor, entre outras. Inclusivamente, pode levar muitas vezes ao isolamento social devido à vergonha do doente para com a sua doença e ao medo do julgamento por parte da população geral (83,84).

Em relação ao trabalho, também foi relatado por parte dos doentes uma diminuição da produtividade e uma menor assiduidade ao local de exercício profissional devido às limitações geradas pelas diversas manifestações clínicas do lúpus, o que faz com que um elevado número de indivíduos com LES acabe por abandonar a sua profissão, o que gera um relevante impacto económico (84).

Desta forma, é possível afirmar que o LES, devido às suas variadas manifestações clínicas e às possíveis complicações e comorbilidades que pode provocar, leva a uma elevada diminuição da qualidade de vida dos seus doentes, que deve ser tida em consideração e deve ser avaliada para que se possa atuar de forma a oferecer estratégias aos doentes com LES para lidarem com alguns dos entraves à sua melhoria da qualidade de vida (83,84).

Esta diminuição da qualidade de vida culmina num aumento bastante significativo das despesas em saúde em comparação com a restante população. Isto faz com que seja importante ter em consideração a Qualidade do Cuidado (QOC) prestada a doentes com LES. Esta é avaliada através de diversos indicadores de qualidade que permitem determinar se as medidas tomadas pelos profissionais de saúde quer ao nível do diagnóstico, da monitorização da atividade da doença, do aconselhamento ao doente e do tratamento de manifestações clínicas, foram fundamentais para a melhoria da qualidade de vida deste grupo de doentes (85). Assim,

é possível afirmar que quanto mais elevada é a Qualidade do Cuidado prestada a doentes com LES, menores serão as complicações e comorbilidades que poderão ocorrer, graças ao melhor acompanhamento e avaliação da atividade da doença realizados pelos médicos e outros profissionais de saúde, o que se traduz numa consequente melhor qualidade de vida dos doentes (85).

A *Lupus Europe* é uma organização independente e sem fins-lucrativos que reúne as diversas organizações nacionais representantes dos doentes com LES de toda a Europa, que em 2020 realizou um inquérito *online* a doentes que vivem no continente europeu com LES.

Através do ponto de vista do doente conseguido graças ao inquérito, foi possível perceber melhor a realidade de viver diariamente com esta patologia, desde o processo de diagnóstico, ao impacto da patologia na vida do doente, passando ainda pelas principais manifestações clínicas e complicações, ressaltando aquelas que geram maior nível de incómodo nos indivíduos, tal como pode ser observado na figura 7.1, e pelo acesso a cuidados de saúde e a tratamentos (83,86).

Para além disso, foi ainda possível exacerbar as diferenças de acesso aos cuidados de saúde e às estratégias terapêuticas para acompanhamento e tratamento do LES nos diferentes países da Europa, assim como perceber as principais estratégias a que os doentes recorrem para melhor lidarem e gerirem a sua patologia, tais como a adoção de uma atitude positiva, o recurso ao apoio quer de amigos ou familiares, a confiança nos profissionais de saúde, a prática de hábitos saudáveis e a fuga a situações de stress (83,86).

Assim sendo, pode-se afirmar que, na generalidade das situações, os doentes com LES são constantemente confrontados com a necessidade de escolha entre aquilo que é melhor para a sua saúde e aquilo que é mais benéfico para o seu bem-estar a nível social, escolha essa que se irá basear em fatores como a atividade em que a doença se encontra, o estado cognitivo do doente e o seu ambiente envolvente (como a sua rede de apoio) (87).

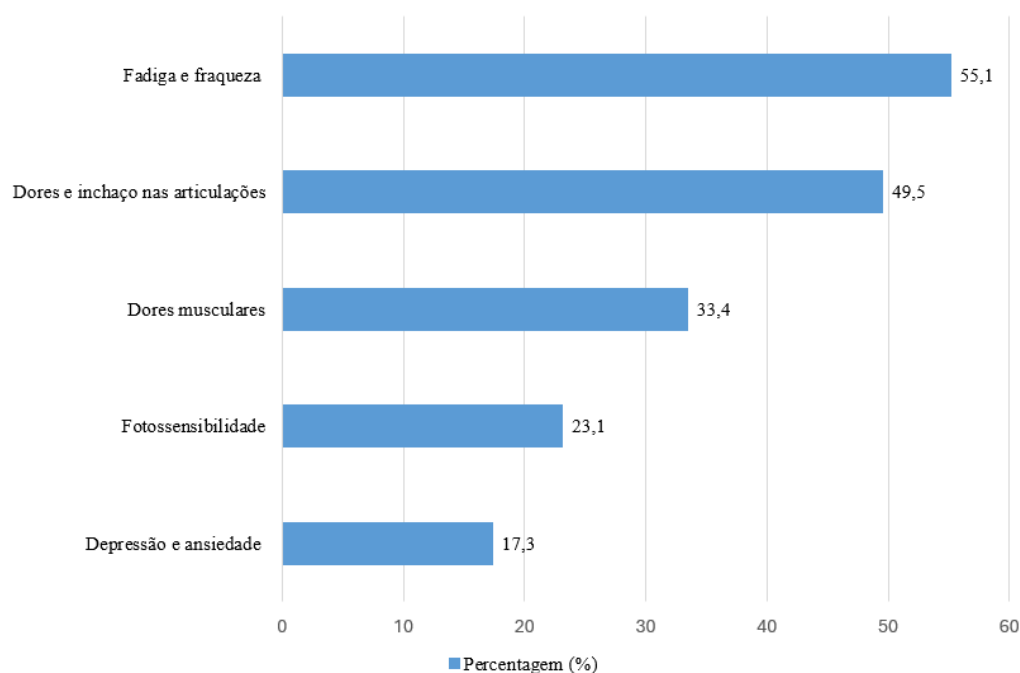


Figura 7.1: Manifestações clínicas mais incomodativas de acordo com os doentes com lúpus eritematoso sistêmico a nível europeu. Adaptado a partir de "Living with systemic lupus erythematosus in 2020: A European patient survey" (86)

7.1. Impacto psicossocial

Uma das possíveis consequências do LES é o comprometimento cognitivo que pode afetar de forma bastante significativa a qualidade de vida devido à perda de autonomia, à incapacidade de realização de determinadas tarefas e ao aparecimento de sintomas depressivos, que fazem com que muitas vezes os indivíduos com a patologia se acabem por isolar socialmente e evitar ter contacto com determinadas situações.

Num estudo feito acerca do impacto do comprometimento cognitivo na qualidade de vida de doentes com LES, foi solicitado que os próprios doentes fizessem a caracterização e identificação da causa do comprometimento cognitivo, assim como do impacto do mesmo no seu quotidiano, indicando as adaptações que tiveram de implementar para melhorar a execução das tarefas do seu dia-a-dia (87).

Os resultados demonstraram que a falta de memória, a diminuição da concentração e aquilo que muitos doentes relataram como sendo um "nevoeiro mental" que gera grande confusão, são as complicações mais relevantes e que têm um grande impacto na independência do indivíduo e na realização de diversas tarefas diárias (87).

Constatou-se ainda que o apoio psicossocial desempenha um papel determinante na minimização das dificuldades provocadas por este comprometimento cognitivo visto que fornece as ferramentas necessárias ao doente para que ele seja capaz de realizar tarefas sociais e domésticas, assim como ingressar no mercado do trabalho e gerir as suas maiores dificuldades (87).

Para além disso, indivíduos com LES têm cerca de 2 vezes mais probabilidade de desenvolver depressão ou ansiedade do que a restante população, cujo impacto na qualidade de vida é extremamente relevante uma vez que se tratam de comorbilidades que podem estar associadas a problemas cardiovasculares, a situações de isolamento social ou ideação suicida (88).

Segundo um estudo elaborado com o intuito de determinar a prevalência da depressão, da ansiedade e do stress em doentes com LES e avaliar a sua qualidade de vida, foi possível concluir, através do questionário de saúde geral de 28 itens (GHQ-28), que cerca de 61,7% dos doentes com lúpus sofriam de algum problema psíquico, sendo a percentagem de casos de depressão, ansiedade e stress neste grupo populacional de respetivamente 22,1%, 28,7% e de 20,3%, de acordo com o questionário *Depression Anxiety Stress Scales – 42* (DASS-42) (88).

7.2. Impacto na qualidade de vida – desafios diários e adaptações

Como já foi possível perceber, a qualidade de vida do doente com LES é altamente afetada pelo grau de atividade da doença, sendo ambos inversamente proporcionais, ou seja, quanto menor é a atividade mais elevada é a qualidade de vida do indivíduo.

Para além do enorme impacto psicossocial da doença existe também o impacto físico, como por exemplo a dor, a fadiga, as manifestações cutâneas e a fotossensibilidade, que comprometem de forma significativa a realização de tarefas tidas como normais do dia-a-dia e o próprio relacionamento com os outros, sendo que de acordo com um estudo efetuado para descrever o perfil do LES e o seu impacto na vida do doente, foi possível concluir que mais de metade dos indivíduos que vivem com LES consideram a sua patologia como algo restritivo ou muito restritivo nas suas vidas (89,90).

No quadro 7.1 estão sistematizadas as principais áreas da vida quotidiana em que os indivíduos consideram que o impacto da doença é mais significativo e o quão impactante é a restrição provocada pela doença, sendo um dado curioso o facto de cerca de 72% dos indivíduos relatar que a ocorrência de efeitos indesejáveis inerentes à terapêutica farmacológica acaba por de certa forma também afetar a sua qualidade de vida (89).

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

Quadro 7.1: Impacto do lúpus eritematoso sistêmico na vida dos doentes. Adaptado a partir de "Living with systematic lupus erythematosus: A profile of young female patients" (89)

		% de indivíduos
Impacto do LES no cotidiano do indivíduo	Moderadamente ou nada restritivo	20%
	Restritivo	56,7%
	Muito restritivo	23,1%
Principais áreas impactadas pelo LES	Atividades ao sol	81,5%
	Prática de exercício físico	77,3%
	Tarefas domésticas	40,9%
	Trabalho ou escola	32,8%
	Vida familiar	24,6%
	Vida sexual	23,8%
	Relacionamentos	20,3%
	Participação em eventos sociais	16,7%
	Encontros com amigos/família	10,6%

Existe um grande número de fatores com influência na qualidade de vida, para além dos fatores geográficos, económicos e culturais muito associados ao próprio estado de desenvolvimento do país em que os indivíduos se encontram.

Um dos principais determinantes da qualidade de vida é o grau de fadiga existente e a capacidade dos doentes com lúpus em realizarem as suas funções no trabalho, que é avaliado através de diversos instrumentos tais como o *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F) e a *Fatigue Severity Scale* (FSS), assim como a coexistência de outras comorbilidades e a atividade ou duração da patologia, estando todos eles diretamente relacionados com a menor qualidade de vida existente nos doentes com LES (89–91).

Algo bastante comum entre os doentes com lúpus é a dificuldade em aceitar o diagnóstico ou então, naqueles em que há uma aceitação, verifica-se uma dificuldade em saber lidar com as fases de maior atividade da doença, fazendo com que doentes com LES estejam sempre preocupados com algum aspeto relacionado com a sua patologia, tais como:

- A alteração da imagem corporal devido às manifestações cutâneas, à alopecia e ao aumento de peso provocado pela toma da glicocorticoides, o que faz com que ocorra uma diminuição da autoestima e um possível isolamento social (92);
- O impacto psicológico da patologia que faz com que a pessoa se sinta frustrada e impotente perante a situação em que se encontra, levando a casos de ansiedade, depressão e transtornos de humor (92);
- A fadiga que é das manifestações mais comuns e das mais incapacitantes em todos os aspetos da vida diária do doente;

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistémico e impacto na vida do doente

- Os distúrbios ao nível do sono que são consequência de outras complicações da doença ou da própria medicação e que posteriormente afetam a capacidade do indivíduo realizar as suas tarefas diárias de forma normal, uma vez que o seu período de descanso não é reparador (92);
- A dor que é muito frequente e limita de modo bastante significativo a vida dos doentes, sendo uma das principais razões das deslocações aos serviços de saúde;
- A dificuldade em manter o nível de exigência requerido no local de trabalho, visto que devido à sintomatologia do LES ocorre muito comumente uma falta de eficácia e um aumento da falta de comparência, o que gera uma nova fonte de stress e pode levar a uma perda da fonte de rendimentos (92);
- O impacto negativo nas relações quer com a família quer com os amigos devido à fadiga constante, às alterações de humor e à enorme imprevisibilidade da patologia que muitas vezes acabam por culminar num isolamento social, que poderá estar também relacionado com a própria frustração do doente em querer manter a sua independência e não se tornar “um fardo” para aqueles que o rodeiam (92);
- O papel negativo da doença na vida sexual, que devido aos elevados níveis de dor e fadiga acabam por diminuir a libido e afetar as relações íntimas (92).

Graças ao aumento da taxa de sobrevivência e da esperança média de vida de doentes com LES, aliado à maior prevalência do aparecimento de complicações e comorbilidades para além do lúpus, torna-se fundamental o estudo da qualidade de vida deste grupo populacional de forma a entender quais os seus determinantes e como pode ser melhorada (91). Para tal, recorre-se à utilização de questionários de avaliação da qualidade de vida específicos para doentes com LES.

O questionário de qualidade de vida do lúpus eritematoso sistémico (SLEQOL), representado no Anexo VII e cuja versão portuguesa foi produzida e validada com sucesso, apresenta 40 questões divididas em 6 domínios como a capacidade física, atividades, sintomas, tratamento, humor e imagem corporal, sendo que quanto maior é a classificação obtida, menor é a qualidade de vida (92,93).

O LupusQOL, retratado no Anexo VIII, é composto por 34 questões divididas em 8 domínios que são a saúde física, a dor, o planeamento, as relações íntimas, a sobrecarga para os outros, a saúde emocional, a imagem corporal e a fadiga, e que se encontra atualmente

traduzido em 77 idiomas diferentes e validado nas populações do Reino Unido, Espanha, França e Itália, tem sido também considerado como uma ferramenta útil na determinação da qualidade de vida dos doentes portugueses - quanto mais próximo de zero for o valor obtido no questionário, pior é a qualidade de vida associada à saúde (92,94).

Finalmente, o LupusPro que se encontra representado no Anexo IX, permite avaliar simultaneamente a qualidade de vida relacionada com a saúde através de questões direcionadas para a sintomatologia do lúpus, a saúde física, o grau de dor e vitalidade, a saúde emocional, a imagem corporal, a capacidade cognitiva, a fertilidade e os fármacos usados; e a qualidade de vida não relacionada com a saúde, com questões acerca do apoio social, dos objetivos pessoais e da satisfação com o acompanhamento pelos profissionais de saúde, tendo no total 43 questões (92).

Um outro aspeto que gera bastante preocupação e que afeta a qualidade de vida das doentes com LES, dado que as principais pessoas afetadas pela doença são as mulheres em idade fértil, está relacionado com a capacidade de engravidar, devido às complicações relacionadas com a fertilidade, e com todo o processo de gravidez que é muito complicado, difícil de prever e associado a um grande risco devido tanto à patologia em si como à própria terapêutica a que se recorre para o tratamento do lúpus (89,95,96).

Existem diversos riscos quer para a mãe quer para o feto aquando uma gravidez nestas doentes e que podem levar a situações de diabetes gestacional, abortos espontâneos, morte fetal, nascimentos prematuros (cerca de 21% mais recorrentes que em mulheres saudáveis (97)), pré-eclâmpsia (que pode surgir em cerca de 13% a 35% destas gravidezes (95)) e situações de sofrimento fetal ou restrição do crescimento do feto no útero, sendo o risco de mortalidade materna em mulheres com lúpus cerca de 20 vezes superior em comparação com a restante população (89,95,96). O aparecimento de lúpus neonatal é também um dos riscos que podem ocorrer manifestando-se através de anomalias cardíacas, manifestações cutâneas e hepáticas e alterações hematológicas na criança (95,97).

Durante o processo de gravidez cerca de 40% a 50% das mulheres com LES sofrem um agravamento da doença, sendo o primeiro ano após o parto um período de elevado risco de ocorrência de um aumento da atividade da doença, principalmente no que diz respeito a situações de nefrite lúpica (97). Deste modo, antes da gravidez, a mulher com a patologia deve passar por um período de aconselhamento pré-concepcional para que ocorra uma avaliação dos riscos, um ajuste da medicação e uma possível previsão da gravidez, sendo que as indicações acerca da fase ideal para a conceção numa mulher com LES são 6 meses após se encontrar numa situação de remissão/baixa atividade da doença e sem a presença de hipertensão,

insuficiência renal ou envolvimento do sistema nervoso central, além da necessidade de a toma diária de fármacos ter que ser inferior ao equivalente a 15mg de prednisolona (95,97).

Isto significa que toda a gravidez numa mulher com lúpus deve ser muito bem planeada desde os primeiros momentos em que surge a intenção de engravidar, sendo que deve haver uma especial atenção para com os níveis de determinados autoanticorpos como os aPL, e os anti-Ro, e para com possíveis outros fatores de risco que possam gerar complicações como a presença de hábitos tabágicos, obesidade ou situações de hipertensão arterial não controlada (95,97,98).

Resumindo, pode-se afirmar que a vida de um indivíduo com LES muda completamente a nível físico, social, psíquico e emocional, pois passa-se a viver diariamente com uma doença autoimune crónica que necessita de uma grande capacidade de adaptação por parte da pessoa de modo a conseguir gerir a sua sintomatologia e ter a melhor qualidade de vida possível (95,97,98).

7.3. Necessidades não atendidas

Tendo em consideração diversos estudos efetuados a doentes com LES, uma das principais necessidades não atendidas identificadas foi a falta de apoio social quer ao nível do aconselhamento, orientação e obtenção de informação acerca da patologia, quer ao nível do apoio emocional e da sensação de pertença num grupo devido à falta de conscientização por parte da população geral em relação à sintomatologia e comorbilidades do LES (99).

A maioria dos doentes com lúpus referiram sentir uma grande falta de informação atualizada acerca do diagnóstico e evolução da doença, dado que se trata de uma patologia bastante heterogénea cujos sintomas variam significativamente de pessoa para pessoa, o que leva a uma dificuldade de compreensão por parte do doente acerca da sua própria situação. A falta de informação acerca das opções terapêuticas disponíveis, nomeadamente no que diz respeito aos novos tratamentos ou tratamentos alternativos e os possíveis efeitos adversos, assim como quais os melhores hábitos alimentares e de exercício físico a adotar, foram também referenciados (99).

A incompreensão por parte da sociedade em relação às dificuldades vivenciadas diariamente foi também algo bastante referido pois leva a uma enorme sensação de impotência e faz com que os doentes com LES se sintam constantemente frustrados consigo mesmos pelo facto de não conseguirem corresponder às expectativas dos amigos, familiares, colegas ou chefe de trabalho, devido aos sintomas debilitantes da doença (99).

A falta de oportunidades de partilha acerca das experiências vividas por causa da doença com pessoas que estejam a passar pela mesma situação e com quem se consigam conectar e aprender novas estratégias e formas de lidar com a patologia no dia-a-dia foi uma outra necessidade identificada devido à falta de programas e grupos para doentes com LES (99).

8. Estratégias terapêuticas e de gestão contínua da patologia

Tendo em consideração o elevado grau de morbilidade do LES e o facto da patologia não apresentar constantemente o mesmo grau de atividade, o que se traduz em períodos de elevada atividade ou crises alternados com outros de baixa atividade ou remissão, levaram a que o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para a gestão da atividade da doença e o controlo de possíveis futuras complicações fosse imprescindível para a melhoria quer da qualidade de vida dos doentes, quer da sua esperança média de vida.

8.1. Terapêuticas farmacológicas

Para além das grandes diferenças em termos de atividade da doença, o LES não se manifesta da mesma forma em todos os indivíduos, o que faz com que a abordagem terapêutica tenha de ser adaptada a cada caso de forma individual. Inclusivamente, o tratamento pode ter de ser adaptado em diversas alturas e estádios da patologia, de forma diferente, para o mesmo doente.

As opções terapêuticas baseiam-se na utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), de glucocorticoides, antirreumáticos e fármacos imunossuppressores, sendo o seu objetivo o alcance de uma fase de remissão ou então a diminuição do grau de atividade da doença para o mínimo possível (100,101).

Deste modo, de forma que se faça a escolha do tratamento mais adequado à situação em que o doente se encontra, é necessário realizar uma monitorização cuidada da patologia, que consistirá numa avaliação de vários parâmetros bioquímicos relacionados por exemplo quer com aspetos hematológicos, como situações de leucopenia ou trombocitopenia, quer com aspetos renais, ou ainda com situações associadas a problemas cardíacos. De igual forma, é crucial efetuar uma monitorização dos autoanticorpos, como os ANA, os anti-Smith e os aPL, e dos componentes do sistema do complemento, como o C3 e o C4. O controlo da sintomatologia da doença de forma a perceber se está a ocorrer uma melhoria da mesma ou se se por outro lado está a evoluir com o aparecimento de mais manifestações clínicas,

complicações e comorbilidades associados, também constitui uma medida fundamental. Por fim, mas não menos importante, se o indivíduo já se encontra a tomar medicação para a patologia em causa, afigura-se importante aferir a sua adesão à terapêutica e implementar procedimentos de monitorização farmacocinética tendo em vista a otimização e individualização da terapêutica (100).

Assim, a escolha da terapêutica mais adequada irá ser feita de acordo com o estágio em que a patologia se encontra, ou seja, se se trata de uma situação de LES leve, moderado ou grave (100).

Uma condição de LES leve está presente quando a patologia se encontra clinicamente estável e não há danos significativos nem risco de vida, tratando-se de uma situação em que estão presentes sintomas constitucionais (febre, perda de apetite, fadiga, perda de peso...), erupções cutâneas que ocupam menos de 9% da superfície corporal, artrite leve, níveis de plaquetas entre os 50 e os 100×10^9 , pontuações nos questionários SLEDAI-2K e BILAG de respetivamente menos ou igual a 6 e pelo menos uma manifestação classificada com B (100,102).

Uma condição de LES moderado traduz-se na presença de artrite moderada ou grave e na presença de serosite, erupções cutâneas que ocupam cerca de 9% a 18% da superfície corporal, os níveis de plaquetas entre os 20 e os 50×10^9 , pontuações nos questionários SLEDAI-2K e BILAG de respetivamente 7-12 e pelo menos duas manifestações com classificação B (100,102).

Por fim, numa condição grave da doença, há risco de vida e há um elevado número de manifestações clínicas em diversos órgãos assim como várias complicações como a mielite, pneumonite, vasculite, patologias semelhantes à púrpura trombocitopénica trombótica, entre outras; os níveis de plaquetas encontram-se abaixo dos 20×10^9 , as erupções cutâneas ocupam mais de 18% da superfície corporal, e as pontuações nos questionários SLEDAI-2K e BILAG assumem valores superiores a 12, sendo observada a presença de pelo menos uma manifestação com classificação A (100,102).

Posto isto, o algoritmo de tratamento do LES, que se encontra representado nas figuras 8.1 e 8.2 e que é baseado nas orientações EULAR, baseia-se nas seguintes considerações:

1. A hidroxiquina, que se trata de um antimalárico, é a base de tratamento para todos os doentes, sendo que a sua dose não deve ultrapassar as 5 mg/Kg/dia, devido à sua toxicidade (100,102).
2. As doses de glucocorticoides são ajustadas de acordo com a atividade da doença e a gravidade da sintomatologia, devendo ser reduzidas ao máximo, ou seja, para

doses de manutenção menores ou iguais a 5 mg/dia de prednisona ou equivalente, sendo que, sempre que possível, a sua utilização deve ser evitada. Em situações de doença moderada ou grave poderá haver a necessidade de recorrer à infusão intravenosa de metilprednisolona na dose de 125-1000mg durante cerca de 1 a 3 dias (102).

3. Em situações em que não se verifica qualquer resposta positiva ao uso da hidroxicloroquina, quer em monoterapia quer em utilização conjunta com glucocorticoides, torna-se necessário o recurso a agentes imunossupressores como é o caso do metotrexato, da azatioprina ou do micofenolato de mofetil e/ou a medicamentos biológicos, como por exemplo o belimumab ou o anifrolumab. Estes fármacos irão permitir uma melhor gestão da doença e uma consequente redução do uso de glucocorticoides (100,102).
4. Quando os danos do LES ao nível dos órgãos já se encontram num estado avançado ou quando existe risco de vida, deve-se recorrer ao uso de ciclofosfamida intravenosa. Em situações refratárias da doença, ou seja, em situações em que todas as primeiras linhas terapêuticas falharam, recorre-se ao uso *off-label* do rituximab (100,102).
5. Quando estão presentes manifestações cutâneas, a primeira linha de tratamento baseia-se em agentes tópicos como glucocorticoides ou inibidores da calcineurina, em hidroxicloroquina e/ou em glucocorticoides de ação sistémica. Na segunda linha de tratamento recorre-se ao uso do metotrexato ou do micofenolato de mofetil, sendo que o belimumab ou o anifrolumab também apresentam eficácia no lúpus eritematoso cutâneo e são usados como última linha por se tratarem de medicamentos biológicos. Para além destes fármacos, existem outros que são eficazes em diferentes tipos de lúpus cutâneo tais como a dapsona, a azatioprina, a ciclofosfamida, o rituximab, a talidomida e a lenalidomida, sendo os dois últimos apenas usados quando todas as anteriores opções falham e com elevada precaução em mulheres que se encontram em idade reprodutiva, devido ao potencial efeito teratogénico associado(102).
6. Em situações em que se verifica a presença de manifestações neuropsiquiátricas devem ser seguidas as *guidelines* gerais, sendo que para inflamações graves poderá ser necessário o uso de ciclofosfamida por via intravenosa ou rituximab, enquanto para manifestações relacionados com os elevados níveis de aPL torna-

se fundamental o tratamento com anticoagulantes devido ao elevado risco de acidentes vasculares cerebrais (102).

7. O tratamento da trombocitopenia autoimune grave provocada pelo LES baseia-se no recurso a glucocorticoides, como infusões intravenosas de metilprednisolona em conjugação ou não com uma administração intravenosa de imunoglobulina G e/ou rituximab no início do tratamento de fase aguda; por outro lado, como tratamento de manutenção dever-se-á considerar a administração precoce de fármacos imunossupressores como é o caso do micofenolato de mofetil que permite diminuir o risco de um doente voltar a ter a sintomatologia em causa, assim como do rituximab, da azatioprina ou da ciclosporina. Em casos de doentes refratários, as opções terapêuticas existentes são os agonistas do recetor da trombopoietina seguida de uma esplenectomia que se trata de uma intervenção cirúrgica para a remoção do baço (102,103).
8. Para o tratamento da nefrite lúpica deve ser posto em prática o seguinte: o uso concomitante de ciclofosfamida intravenosa ou micofenolato de mofetil em baixas doses com glucocorticoides, mais propriamente infusões intravenosas de metilprednisolona, seguidas da toma oral da mesma em baixas doses. Em alternativa, poderá ser considerada a toma de belimumab com ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil em associação ou não a inibidores da calcineurina, como é o caso da ciclosporina ou do tacrolímus. Após o início do tratamento, que deve apresentar uma duração de pelo menos 3 anos, é necessário realizar uma monitorização da evolução da função renal, sendo que se tiverem sido alcançados os objetivos terapêuticos, deve haver uma passagem para terapêutica de manutenção que varia de acordo com a opção terapêutica escolhida no tratamento inicial. Em situações em que o tratamento inicial envolva micofenolato de mofetil, quer em monoterapia quer em associação ao belimumab ou à ciclosporina, o mesmo deve ser continuado, enquanto que em casos em que o tratamento inicial tenha sido baseado no uso de ciclofosfamida em baixa dose, quer em monoterapia quer em associação ao belimumab, este deverá ser alterado de forma a manter o belimumab mas trocar a ciclofosfamida ou por micofenolato de mofetil ou por azatioprina (101,102).
9. Em casos de doentes com nefrite lúpica e que apresentem um elevado risco de insuficiência renal, caracterizado pela presença quer de uma baixa taxa de filtração glomerular quer de características histológicas e clínicas como a

necrose ou a inflamação intersticial grave, que fazem com que todo o quadro clínico do indivíduo seja bastante preocupante a longo prazo, há a necessidade de um ajuste da terapêutica que se passa a basear na administração de ciclofosfamida intravenosa em elevadas doses, cerca de 0,5-0,75g/m² de forma mensal durante um período de 6 meses em concomitância, se necessário, de infusões intravenosas de metilprednisolona (102).

10. Quando a patologia se encontra numa fase quiescente, durante um período de cerca de 2 anos após um período de tratamento de cerca de 3 a 5 anos, há a possibilidade da redução gradual do tratamento, sendo que todo o processo se inicia com a retirada gradual dos glucocorticoides em primeiro lugar e só depois dos imunossuppressores. No caso da hidroxicloroquina, a decisão de diminuição da dose deve ser feita de forma individual, uma vez que se trata de um fármaco que diminui o risco de ocorrência de crises e aumentos na atividade da doença (102).
11. Em doentes com LES associado à síndrome antifosfolipídica trombótica e após a ocorrência do primeiro evento trombótico venoso ou arterial não provocado, o tratamento assenta na utilização de antagonistas da vitamina K a longo prazo. No entanto aqueles indivíduos que apresentam um perfil de risco associado aos anticorpos antifosfolipídicos, mas que não sofreram qualquer evento trombótico, o fármaco de primeira escolha é o ácido acetilsalicílico em baixas doses, ou seja, 100mg. Um outro fármaco que apresenta ação benéfica nesta situação é a hidroxicloroquina que, para além de ser capaz de reduzir os níveis de aPL, apresenta também efeitos positivos em relação aos efeitos antitrombóticos. Nos casos mais graves, há a necessidade do uso concomitante de um fármaco anticoagulante, de um glucocorticoide em elevada dose e da implementação de plasmaférese, que consiste num procedimento no qual ocorre a separação entre o plasma, que é substituído por uma solução de reposição, e os restantes constituintes do sangue do doente de modo a eliminar toxinas ou anticorpos, e/ou a administração intravenosa de imunoglobulina G. Em situações de doença refratária é necessário recorrer ao uso do rituximab ou dos inibidores do sistema do complemento (102,104).
12. Por fim, mas não menos importante, é fundamental a vacinação contra o vírus herpes zoster, contra o papilomavírus humano, contra o SARS-Cov-2, contra o pneumococco e contra a gripe, visto que os doentes com LES se encontram mais

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

suscetíveis a desenvolver infeções. Para além disso, a gestão do risco cardiovascular e da função óssea é muito importante assim como a toma de agentes nefroprotetores em doentes com nefrite lúpica, como é o caso dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2) (102).

Tratamento LES sem manifestações renais					
Leve		Moderado		Grave	
1ª linha	2ª linha	1ª linha	2ª linha	1ª linha	2ª linha
Hidroxicloroquina (usada em todos os doentes exceto em situações em que existe contra-indicação)					
Glucocorticoides oral/IV					
	Metotrexato				
	Azatioprina				
	Micofenolato de mofetil				
	Belimumab				
	Anifrolumab				
		Inibidores da calcineurina			
				Ciclofosfamida	
				Rituximab	

Figura 8.1: Guidelines para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico sem manifestações clínicas renais. Adaptado a partir de "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update" (102)

Tratamento LES com manifestações renais	
Tratamento inicial	Tratamento de manutenção
Hidroxicloroquina (usada em todos os doentes exceto em situações em que existe contra-indicação)	
Glucocorticoides oral/intravenosa	
Micofenolato de mofetil	
Baixa dose de ciclofosfamida	Azatioprina ou Micofenolato de mofetil
Micofenolato de mofetil ou baixa dose de ciclofosfamida + Belimumab	Azatioprina ou Micofenolato de mofetil + Belimumab
Micofenolato de mofetil + Inibidor da calcineurina	
Elevada dose de ciclofosfamida	Qualquer uma das opções terapêuticas mencionadas acima, desde que não sejam contra-indicadas
Rituximab	

Figura 8.2: Guidelines para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico com manifestações clínicas renais. Adaptado a partir de "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update" (102)

Em relação aos AINEs, a sua utilização ocorre durante curtos períodos de tempo para o tratamento da dor e da inflamação, devendo ser evitados em indivíduos que apresentam manifestações clínicas a nível renal (101).

Quando a doente com LES engravida há uma necessidade de ajuste da medicação de forma a haver um melhor controlo da patologia e assim uma maior segurança quer para a futura mãe quer para o feto, sendo que esse ajuste deve ser feito de acordo com as recomendações da EULAR/ACR e deve ser individualizado a cada caso de acordo com as características da mulher e da sua atividade da doença (105).

Existem diversos fármacos para o tratamento do LES que são contraindicados na gravidez, tal como: o metotrexato, que deve ser descontinuado 1 a 3 meses antes da conceção; o micofenolato de mofetil, cuja toma deve ser interrompida cerca de 6 semanas antes da altura da conceção; e a ciclofosfamida, que não deve ser tomada a partir de 3 meses antes da conceção. Os medicamentos biológicos como o belimumab e o rituximab também devem ser interrompidos durante o processo da gravidez, enquanto no caso do anifrolumab ainda não existem informações suficientes para concluir acerca do seu uso seguro aquando da gravidez.

Os AINEs podem ser utilizados em situações de mulheres com sintomatologia ao nível das articulações que provoque dor e inflamação, mas como a toma deste grupo de fármacos pode provocar problemas renais, a sua administração deve ser interrompida por volta da vigésima semana de gestação (105,106).

A terapêutica com hidroxicloroquina pode continuar a ocorrer durante a gravidez de forma segura visto que não está relacionada com o aumento do aparecimento de malformações congénitas, abortos espontâneos ou de nascimentos prematuros (95). Por outro lado, o recurso aos glucocorticoides pode ocorrer desde que em baixas doses, dado que a sua utilização pode estar associada a um maior risco de desenvolvimento de diabetes e hipertensão gestacional, assim como de situações de rutura prematura de membranas e de pré-eclâmpsia (95,105,106).

Os fármacos imunossuppressores que podem ser continuados na gravidez são a azatioprina e o tacrolímus, o que significa que em situações em que anteriormente à gravidez esteja a ocorrer a toma de micofenolato de mofetil tem de ocorrer, cerca de 3 meses antes da conceção, uma troca para a azatioprina de forma a garantir o controlo da doença, nomeadamente em situações de nefrite lúpica. Se o controlo da doença não for alcançado apenas com o recurso à azatioprina é necessário implementar uma terapêutica concomitante com o tacrolímus (95).

De um modo geral, a toma de todos os medicamentos está sujeita a uma monitorização apertada para determinar a eficácia do tratamento e para avaliar a evolução da atividade da doença.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina, cuja estrutura química se encontra representada na figura 8.3, é um fármaco lipofílico que apresenta uma ação antiprotozoária e antirreumática devido à sua acumulação em diversas vesículas intracelulares como os endossomas, os lipossomas e o complexo de Golgi, promovendo um aumento do valor do pH que culmina na alteração da ação de diversas enzimas, como a fosfolipase, a NADH-citocromo C redutase, a colinesterase, as proteases e as hidrólases, e provoca simultaneamente uma ligação a moléculas de DNA, a destabilização das membranas lisossomais e a inibição da quimiotaxia e de processos de fagocitose, endocitose e autofagia, que são fundamentais no processo de apresentação de antígenos.

Este fármaco promove também uma inibição da produção de prostaglandinas e da libertação de superóxido por parte dos neutrófilos, interferindo igualmente ao nível da produção de interleucina 1 pelos monócitos (107,108).

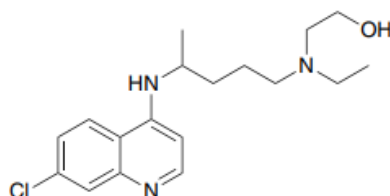


Figura 8.3: Estrutura química da hidroxicloroquina. Adaptada a partir de "Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology" (107)

Existem ainda outras formas de atuação da hidroxicloroquina que se traduzem na sua ação imunomoduladora e que são as seguintes: interação com os recetores *toll-like 7* e *9* que se encontram relacionados com a resposta inflamatória e com a produção de moléculas participantes no processo de apresentação de antígenos; inibição da fosfolipase A2; interação com a GMP/AMP sintetase cíclica, impedindo a sua ligação ao DNA presente no citosol e interferindo assim na formação de promotores dos genes que estimulam a produção dos interferões de tipo I e de IL-1; regulação negativa ao nível da síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos leucócitos B e T; e a ocorrência de diversos mecanismos que culminam num aumento dos efeitos de proteção vascular (107–109).

Esta opção terapêutica apresenta a maior eficácia em situações de LES com manifestações mucocutâneas e musculoesqueléticas, assim como em situações de nefrite lúpica.

Para além de se tratar de um fármaco que pode ser usado em mulheres grávidas, também permite uma diminuição do risco de tromboembolismo em doentes com elevados níveis de aPL, e uma diminuição do risco de desenvolvimento quer de diabetes quer de cancro. Adicionalmente, relaciona-se com um melhor controlo do perfil lipídico e uma melhoria da densidade óssea (108).

A posologia da hidroxicloroquina varia ao longo do tempo e é feita de acordo com o peso corporal sendo que 5 mg/Kg é considerada a dose diária máxima segura devido aos diversos efeitos secundários que podem ocorrer como por exemplo, os efeitos gastrointestinais que fazem com que seja recomendada a toma na altura das refeições assim como efeitos cardiovasculares, como cardiomiopatias, bradicardias e taquicardias, e efeitos neuromusculares. Adicionalmente, devido ao facto deste fármaco apresentar uma elevada capacidade de ligação à melanina poderá ocorrer a sua deposição em tecidos em que esse constituinte exista em elevadas quantidades, como é o caso da pele e dos olhos, provocando respetivamente hiperpigmentação e retinopatias (108,110).

Trata-se, portanto, de um fármaco contraindicado em doentes com miastenia grave, maculopatias pré-existentes do olho ou retinites pigmentosas, assim como em indivíduos com menos de 6 anos.

Assim sendo, o tratamento inicial de um adulto com LES poderá consistir entre 400mg a 600mg de hidroxicloroquina por dia, enquanto que o tratamento de manutenção corresponderá a uma administração diária de 200mg a 400mg, sendo que o seu efeito farmacoterapêutico poderá demorar algumas semanas a ocorrer (109).

Glucocorticoides

São um grupo de fármacos com elevada ação anti-inflamatória e imunossupressora, que vão provocar simultaneamente um aumento da resistência ao stress e dos níveis de glicemia, assim como do catabolismo proteico e da lipólise. Adicionalmente, com a toma destes fármacos verifica-se também uma diminuição da absorção intestinal de cálcio e uma conseqüente menor formação óssea (111).

O seu mecanismo de ação baseia-se na sua entrada para o interior da célula onde se vão ligar aos seus recetores, formando um complexo que é transportado para o núcleo e que estabelece ligação a sequências específicas do DNA. Essa ligação culmina na síntese de proteínas anti-inflamatórias, a anexina-1 e a proteína quinase ativada por mitógeno fosfatase 1

(MAPK *phosphatase 1*, do inglês, *Mitogen-Activated Protein Kinase phosphatase 1*) que por sua vez vão inibir a fosfolipase A2, o que leva a uma menor produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (108,112). Sendo que os glucocorticoides mais usados em doentes com LES são a prednisona oral ou a metilprednisolona através de administração intravenosa, cujas estruturas químicas se encontram representadas na figura 8.4 (108).

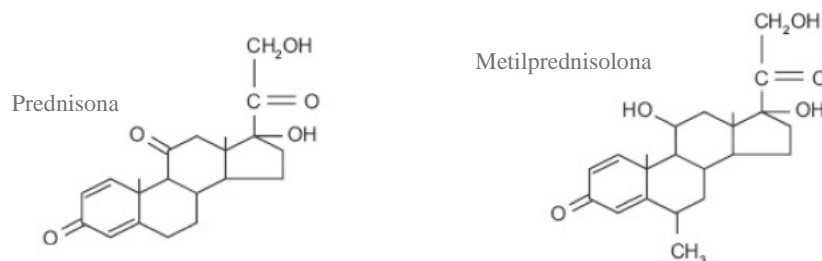


Figura 8.4: Estrutura química da prednisona e estrutura química da metilprednisolona. Adaptada a partir de "Farmacologia Essencial" (112)

Para o tratamento do LES, a escolha do glucocorticoide a ser utilizado, assim como da sua posologia e via de administração vai depender de vários fatores, tais como o grau de atividade da doença e o tipo de manifestações clínicas presentes. Como já foi referido, a toma destes fármacos deve ser feita na dose mais baixa possível para que ocorra uma minimização dos efeitos adversos que podem ser bastante diversos, como por exemplo: a maior retenção renal de sódio, a perda de massa óssea que pode levar a uma situação de osteoporose, o aumento dos níveis de glicemia, o aumento de peso com uma distribuição centrípeta da gordura corporal assim como o aparecimento da face de lua cheia e o pescoço de búfalo e o maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, de glaucomas ou cataratas (108).

Deste modo, um tratamento inicial poderá consistir numa administração intravenosa de metilprednisolona em doses entre os 125mg e os 1000mg, durante um período de cerca de três dias, seguido de uma administração oral de prednisona, que funciona como tratamento de manutenção, em doses de cerca de 0,3-0,5 mg/Kg/dia durante 4 semanas, no fim das quais se deverá proceder à redução gradual da dose ao longo de vários meses até se alcançar a toma diária de 5mg de prednisona ou menos. Em situações de LES leve ou moderado poderá não existir a necessidade de recurso às administrações intravenosas de metilprednisolona (102,108).

Metotrexato

É usado como 2ª linha de tratamento em casos de LES leve ou como 1ª linha no LES moderado, sendo especialmente indicado em situações em que a toma de hidroxicloroquina não foi suficiente e se verificam manifestações a nível articular, cutâneo ou sérico sem qualquer

comprometimento da função renal (113,114), apesar de não apresentar autorização para esta indicação terapêutica (114).

Trata-se de um fármaco que funciona como antimetabolito e análogo do ácido fólico. Entrar para o interior das células através do transportador de folato reduzido tipo 1 onde vai inibir a di-hidrofolato redutase levando a uma consequente inibição da síntese de DNA (108,113).

A administração de metotrexato, cuja estrutura química se encontra representada na figura 8.5, é feita por via oral ou por via subcutânea ou intramuscular (108).

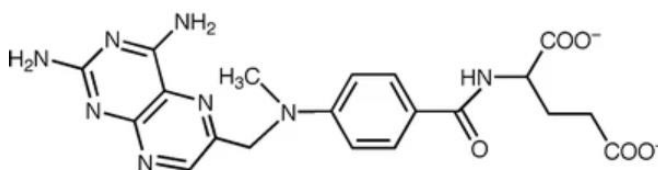


Figura 8.5: Estrutura química do metotrexato. Adaptado a partir de "Methotrexate. Compendium of Inflammatory Diseases" (115)

A sua administração é realizada semanalmente com doses entre os 7,5mg e os 25mg, e os seus efeitos terapêuticos podem começar a ser notados ao fim de 4 a 12 semanas.

Um dos grandes benefícios do metotrexato é o facto da sua utilização permitir a redução da utilização de glucocorticoides, mas ele também apresenta alguns efeitos adversos tais como: gastrointestinais e hepáticos que se traduzem em vômitos, diarreia e icterícia; hematológicos, caracterizados pela ocorrência de hemorragias e maior facilidade na formação de hematomas; respiratórios, com a presença de tosse seca e dispneia; e efeitos associados com a sua nefrotoxicidade e neurotoxicidade (108,116).

Azatioprina

A azatioprina, com a estrutura química representada na figura 8.6, é um análogo imidazólico da 6-mercaptopurina (6-MP) que apresenta atividade imunossupressora e que é bastante usado no tratamento do LES, nomeadamente como tratamento de 2ª linha em casos leves, ou tratamento de 1ª linha em casos moderados (108).

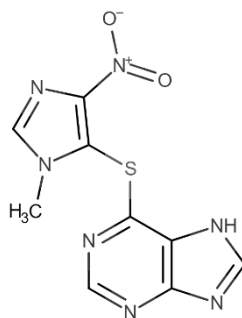


Figura 8.6: Estrutura química da azatioprina. Adaptada a partir de "Azathioprine. DrugBank Online" (117)

Após ser absorvida, a azatioprina é convertida em 6-MP que por sua vez é convertida em diversos nucleótidos de tioguanina que impedem a síntese normal de purinas e consequentemente, a síntese de DNA, o que faz com que ocorra uma diminuição da quantidade circulante de linfócitos B e T e de células *natural killer*, levando a uma menor produção de anticorpos e prostaglandinas (108,118).

Para além disso, este fármaco pode também atuar através do seu papel na apoptose dos linfócitos T inibindo os processos anti-apoptóticos, e atuar na diminuição da ação da óxido nítrico sintetase indutível o que leva à menor síntese de determinados compostos como o fator regulador do interferão I e o interferão beta (108,118).

A azatioprina é dos poucos imunossupressores que podem continuar a ser utilizados durante a gravidez de forma segura. É bastante eficaz em doentes com LES que apresentam manifestações a nível renal, mas também naqueles que têm sintomas a nível articular e/ou neuropsiquiátrico.

A toma deste fármaco pode levar a situações de mielossupressão, efeitos gastrointestinais, e por se tratar de um imunossupressor, aumenta o risco de desenvolvimento de infeções (108).

Deste modo, para o tratamento do LES, e numa fase inicial, a dose de azatioprina a estabelecer deverá ser de 1 a 3 mg/Kg, de acordo com a tolerância hematologia do indivíduo e com a resposta terapêutica verificada cerca de algumas semanas após o início da terapêutica. Se a resposta ao tratamento for positiva deverá proceder-se a uma diminuição da dose administrada até ao mínimo possível, de forma a manter o controlo da patologia. Se por outro lado não for observada qualquer diminuição da atividade da doença durante um período de toma de azatioprina por 3 a 6 meses, a alteração da opção terapêutica deverá ser considerada (118).

Micofenolato de mofetil

Começou por ser um fármaco apenas usado para evitar a rejeição de órgãos aquando da realização de transplantes, mas atualmente é um tratamento padrão para doentes com LES que apresentam manifestações renais, não se encontrando porém aprovado para esse fim (108,119,120).

O micofenolato de mofetil, que tem a estrutura química representada na figura 8.7, é um pró-fármaco que primeiramente tem de ser metabolizado na sua forma ativa e só depois vai desenvolver a sua ação inibitória sobre a inosina monofosfato desidrogenase, enzima essencial na síntese endógena de purinas, tratando-se de um inibidor potente, seletivo, não competitivo e reversível. Ao impedir a produção do nucleótido da guanosina e, conseqüentemente, a síntese de DNA, promove a diminuição dos níveis circulantes de linfócitos T e B, cuja formação/proliferação é altamente dependente da síntese de purinas (108,119).

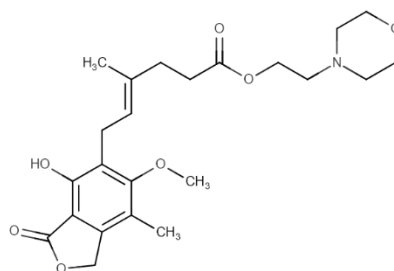


Figura 8.7: Estrutura química do micofenolato de mofetil. Adaptado a partir de: "Mycophenolate mofetil hydrochloride. DrugBank Online" (121)

Este fármaco pode ainda inibir a expressão das moléculas necessárias para a adesão celular e assim dificultar o processo de recrutamento de linfócitos e de monócitos para os locais onde se encontra a inflamação; estimular a apoptose de linfócitos T e diminuir a síntese de óxido nítrico (108).

O micofenolato de mofetil é usado em concomitância com glucocorticoides ou em alternativa pode ser usado em concomitância com a ciclofosfamida. Esta segunda situação ocorre quando o indivíduo apresenta nefrite lúpica. A dose diária administrada deste fármaco é de 1,5g a 3g, sendo que alguns dos efeitos adversos que poderão surgir são as complicações gastrointestinais, leucopenia e maior risco de desenvolvimento de infeções (108,119).

Quer o micofenolato de mofetil quer a azatioprina apresentam uma maior eficácia e uma menor prevalência de efeitos adversos quando comparados com a ciclofosfamida, mas entre os

dois, aquele que é preferencialmente usado como tratamento de manutenção é o micofenolato de mofetil (108).

Belimumab

Trata-se de um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 lambda humano, sendo um fármaco sujeito a monitorização adicional, específico para a proteína humana solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (que se encontra em níveis elevados em doentes com elevada atividade da doença de LES) e que atua mediante o impedimento da sua ligação aos linfócitos B, levando a uma diminuição da taxa de sobrevivência dos linfócitos B e da sua diferenciação para células produtoras de imunoglobulinas (67,122,123).

Este fármaco é usado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com LES ativo e com elevada atividade, positivo para autoanticorpos como o anti-dsDNA ou em situações em que estão presentes baixos níveis de C3 e/ou C4, mesmo estando a recorrer às terapêuticas padrão. Também é usado no tratamento da nefrite lúpica ativa, associado a imunossuppressores como o micofenolato de mofetil, a azatioprina ou a ciclofosfamida e com glucocorticoides (123,124).

Alguns dos seus efeitos adversos baseiam-se em problemas gastrointestinais, na possibilidade de desenvolvimento de reações de hipersensibilidade, cefaleias, depressão e insónias e no maior risco de desenvolvimento de infeções (124).

Existem duas formas possíveis para a realização do tratamento com este fármaco, através de administrações intravenosas que devem ser feitas por um profissional de saúde, ou através de administrações subcutâneas que podem ser administradas pelo próprio doente.

Se o belimumab for administrado por via intravenosa, a posologia indicada é de 10 mg/Kg nos dias 0, 14 e 28, seguido de uma pausa de 4 semanas após a qual a administração passa a ocorrer uma vez a cada 4 semanas. Se este for administrado por via subcutânea a posologia recomendada é de 200mg, uma vez por semana, sendo que em situações de nefrite lúpica, a indicação posológica é de 400mg uma vez por semana, durante 4 semanas, (se se tratar do início de tratamento, se for uma continuação de tratamento, este começa logo com a utilização da dose de 200mg), seguidas de 200 mg uma vez por semana (123–125).

De um modo geral, quando se pretende fazer a transição da administração intravenosa de belimumab para a administração subcutânea, a primeira administração subcutânea deve ser feita cerca de 1 a 4 semanas após a última administração intravenosa. Em caso de nefrite lúpica, a primeira administração subcutânea deve ser feita cerca de 1 a 2 semanas após a última administração intravenosa.

Se não existirem quaisquer melhorias ao nível da atividade da doença o recurso ao belimumab deve ser descontinuado (123).

Anifrolumab

O anifrolumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 kappa humano, que se liga de forma específica e com elevada afinidade à subunidade 1 do recetor de interferão tipo I, o que vai impedir a sinalização dos interferões de tipo I e consequentemente o desenvolvimento da sua função. Assim verifica-se um bloqueio da diferenciação das células plasmáticas e uma normalização ao nível dos diversos subgrupos de linfócitos T, permitindo um alcance de um equilíbrio entre a imunidade adaptativa e inata (67,122,126).

É usado como terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com LES ativo moderado a grave e positivo para autoanticorpos, apesar da utilização da terapêutica padrão. Pode provocar efeitos gastrointestinais, cefaleias, fraqueza, fadiga, reações de hipersensibilidade e ainda aumentar o risco de desenvolvimento de infeções, principalmente ao nível do trato respiratório ou relacionadas com o vírus herpes zoster (126–128).

O anifrolumab não é recomendado em situações graves de LES com manifestações a nível neuropsiquiátrico ou a nível renal, pois não foi estudado nessas situações. (127,128).

A sua administração é feita através de uma perfusão intravenosa com a duração de 30 minutos. A dose recomendada é de 300mg, sendo que deve ocorrer a cada 4 semanas (126,128).

Inibidores da calcineurina

Os mais utilizados são o tacrolímus, a ciclosporina, e a voclosporina sendo o primeiro aquele que é mais potente e menos tóxico (108).

O **tacrolímus**, cuja estrutura química se encontra representada na figura 8.8, é usado em situações de nefrite lúpica e/ou quando existem manifestações clínicas graves a nível cutâneo mesmo não estando aprovado para essa indicação terapêutica (108,129).

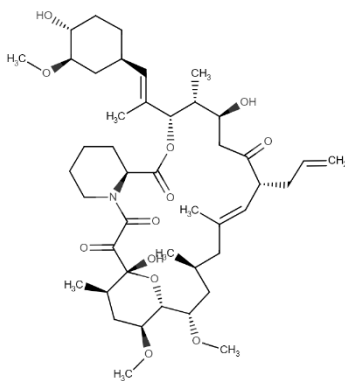


Figura 8.8: Estrutura química do tacrolímus. Adaptada a partir de "Tacrolimus. DrugBank Online" (130)

Este fármaco ao inibir a calcineurina vai impedir a ativação do fator nuclear de células T ativadas (NFAT) e assim não vai ocorrer a expressão de IL-2 com a consequente ativação dos linfócitos T e a ativação e proliferação dos linfócitos B (108,131). Como é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, a administração concomitante com outros substratos desta enzima podem alterar a sua biodisponibilidade (108).

Os seus principais efeitos adversos ocorrem a nível renal quando administrados em elevadas doses e em concomitância com outros fármacos que apresentam nefrotoxicidade, fazendo com que tenha de ocorrer uma avaliação do risco/benefício e uma constante monitorização da função renal do doente aquando da sua utilização que é feita com baixas doses de fármaco. Verifica-se também uma neurotoxicidade com a possível ocorrência de convulsões, cefaleias e confusão, assim como a ocorrência de alterações a nível metabólico, sendo o aumento dos níveis de glicémia ou a hiperlipidemia os mais comuns (108,131).

Para além disso, à semelhança de outros imunossuppressores, há também um maior risco de desenvolvimento de infeções.

Está presente na forma de solução injetável, cápsula ou pomada, sendo esta última opção muito utilizada a 0,1% para o tratamento das manifestações cutâneas quando as opções anteriores não levaram a uma diminuição da atividade da doença. Numa fase inicial do tratamento é usado duas vezes ao dia até ao desaparecimento das lesões, permitindo depois a passagem para o esquema de manutenção que se baseia na aplicação da pomada uma vez por dia, duas vezes por semana, durante um período de 12 meses (108,131).

Em termos de esquema terapêutico oral, é bastante usado juntamente com glucocorticoides e ainda com o micofenolato de mofetil quando estão presentes manifestações renais, sendo administrado 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições, em doses entre 0,10mg/Kg/dia e os 0,30 mg/Kg/dia divididas duas administrações diárias (108,129).

A **ciclosporina**, com a estrutura química representada na figura 8.9, é um outro inibidor da calcineurina metabolizado pelo citocromo 3A4, o que faz com que o seu perfil farmacocinético possa ser alterado com a ingestão de alimentos ou de outros fármacos ou ainda devido a situações de insuficiência hepática (108).

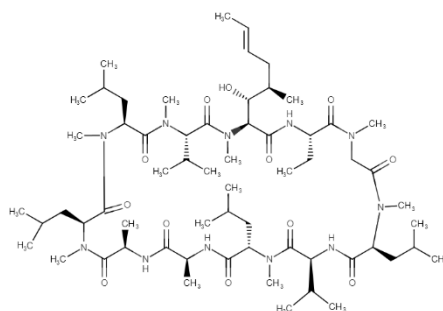


Figura 8.9: Estrutura química da ciclosporina. Adaptado a partir de "Cyclosporine. DrugBank Online" (132)

Este fármaco ao inibir a calcineurina vai inibir o desenvolvimento de reações mediadas por células e conseqüentemente impedir a produção de anticorpos. Para além disso, vai impedir a produção e libertação de IL-2 e a maturação e replicação dos linfócitos T (133).

Tal como o tacrolímus apresenta nefrotoxicidade e neurotoxicidade, o que se traduz numa necessidade contínua monitorização da função renal, e pode provocar alterações quer a nível hematológico quer a nível metabólico.

A posologia é adaptada às manifestações clínicas presentes, sendo que a dose máxima que pode ser administrada diariamente é de 5 mg/Kg, que deve ser dividida em pelo menos duas tomas, isto aquando de um tratamento inicial, enquanto num tratamento de manutenção aquilo que deve ocorrer é a diminuição da dose até à mais baixa possível e melhor tolerada (108,133).

Por fim, existe ainda a **voclosporina**, que tem a estrutura química que está representada na figura 8.10, e que também é um inibidor da calcineurina que se encontra indicado para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa de classe III, IV ou V em combinação com micofenolato de mofetil (134).

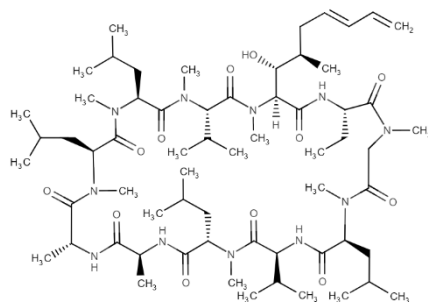


Figura 8.10: Estrutura química da voclosporina. Adaptado a partir de "Voclosporin. DrugBank Online" (135)

Tal como os anteriores fármacos pertencentes a este grupo, com a inibição da calcineurina irá ocorrer uma inibição da proliferação de linfócitos dado que estes necessitam de um aumento da concentração de cálcio para que ocorra a sua ativação e com a inibição enzimática isso não se verifica. Paralelamente, a voclosporina também promove uma diminuição da produção de citocinas, de linfócitos T e da expressão de antígenos de superfície de ativação de células T (134,136).

Os seus principais efeitos adversos são a diminuição da taxa de filtração glomerular, complicações gastrointestinais e renais, fadiga, cefaleias, tremores e aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão arterial. A toma conjunta com ciclofosfamida é altamente contraindicada (134,137).

A posologia recomendada é de 23,7 mg duas vezes por dia, preferencialmente de 12h em 12h, podendo haver a necessidade de ajuste de acordo com os valores da taxa de filtração glomerular do doente (134,137,138).

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida, com a estrutura química que está representada na figura 8.11, é um agente imunossupressor alquilante. Como é um pró-fármaco tem de ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 para se converter na sua forma ativa e num outro composto que apresenta toxicidade ao nível do sistema urinário (108).

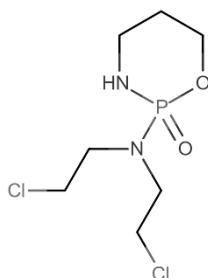


Figura 8.11: Estrutura química da ciclofosfamida. Adaptada a partir de "Cyclophosphamide. DrugBank Online" (139)

A forma ativa deste fármaco é um agente alquilante bastante potente do DNA, formando ligações covalentes com as guaninas e impedindo a sua replicação, o que culmina numa diminuição dos níveis de linfócitos T efetores, de linfócitos B e conseqüentemente de anticorpos (108,140).

Como para desenvolver o seu efeito farmacológico a ciclofosfamida tem de ser metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, não deve ocorrer a toma concomitante com outros fármacos que sejam também substrato desta enzima (140).

Em termos de efeitos adversos, os mais frequentes são os gastrointestinais e a mielossupressão, mas também se pode verificar o desenvolvimento de insuficiência ovariana, urotoxicidade, toxicidade pulmonar e/ou cardíaca e por fim um maior risco do desenvolvimento de infeções (108,140).

A toma da ciclofosfamida apenas ocorre em situações de elevado grau de atividade do LES, ou seja, quando estão presentes manifestações clínicas complicadas e com elevada gravidade quer a nível cardíaco ou pulmonar, quer a nível renal ou ainda a nível neuropsiquiátrico, e por essa razão o esquema terapêutico deve ser individualizado a cada situação, sendo, na maioria das situações, administrada por via intravenosa geralmente em concomitância com glucocorticoides em doses de cerca de 500mg a cada duas semanas, durante um período de 3 meses. (108,140).

Rituximab

É um fármaco que não apresenta autorização para ser aplicado no tratamento do LES, sendo usado em *off-label* principalmente em situações de manifestações clínicas graves a nível renal, visceral e hematológico (67,141).

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 tipo 1, sendo que um dos seus domínios se vai ligar de forma específica aos antígenos transmembranares CD20, que estão localizados nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B, enquanto o outro domínio vai mediar a lise dos linfócitos B (67,122,142).

A sua administração, que poderá ser feita no dia 1 e no dia 14 com a injeção de 1g ou em alternativa, 1 vez por semana durante quatro semanas com a injeção de 375 mg/m², ocorre através de uma infusão intravenosa a qual é precedida por uma injeção de glucocorticoide (141,143).

Antes da primeira injeção de rituximab é fundamental proceder a uma recolha de informação acerca de possíveis alergias medicamentosas ou alimentares, existência de infeções,

situações prévias de hepatite B ou C e ainda confirmar a atualização do esquema de vacinação contra o tétano, poliomielite e Covid-19, visto que na eventualidade de ser necessário administrar qualquer uma destas vacinas, será um procedimento a realizar cerca de 3 a 4 semanas antes da primeira administração do fármaco (141,142).

Para além disso, a utilização do rituximab pode provocar alguns efeitos adversos como reações de hipersensibilidade, neutropenia, maior risco de desenvolvimento de infeções e mesmo durante o momento da administração pode provocar cefaleias, prurido, dificuldade em respirar, náuseas e vômitos, dor e taquicardia (141–143).

8.2. Abordagens não farmacológicas

As intervenções não farmacológicas são complementares ao tratamento farmacológico e têm como objetivo uma melhoria ou melhor gestão da sintomatologia e atividade da doença. Este tipo de intervenções baseia-se em ações que podem ser adaptadas pelo próprio doente de forma a melhorar a sua qualidade de vida e o seu modo de lidar com a doença (144).

Existem diversas estratégias não farmacológicas que podem passar quer pela alimentação e pela prática de exercício físico, quer pela suplementação e pela terapia ou ainda por outras pequenas ações do dia-a-dia que podem ser adotadas de forma a melhorar a vida do doente com LES (67,144).

Como já foi abordado anteriormente, o LES pode levar a alterações na microbiota intestinal, o que pode fazer com que os doentes tenham de ter alguns cuidados ao nível da sua alimentação, que deve ser o mais saudável e diversificada possível, sendo o tipo de dieta mais recomendada a mediterrânea (67). Em alguns casos, poderá haver a necessidade de implementar uma restrição calórica uma vez que doentes com LES tomam glucocorticoides, o que pode provocar um aumento de peso e acumulação de gordura corporal, contribuindo assim para o aumento do risco cardiovascular (145).

Existem também dados que demonstram os benefícios da ingestão de ómega-3, quer através da alimentação pela maior ingestão de peixes como o salmão ou de nozes quer através da suplementação, ao nível da melhoria da atividade do LES e da qualidade do sono que é um dos aspetos que é afetado pela doença (67). Isto acontece porque um doente com LES, para além de ter alterações ao nível do perfil lipídico, tem simultaneamente baixos níveis de ómega-3 que apresenta propriedades anti-inflamatórias, e com a suplementação deste constituinte em doentes com LES, foi possível verificar uma melhoria relacionada com a inflamação sistémica, um menor risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares e um aumento do bem-estar físico e mental (145).

A suplementação com vitamina D também acarreta inúmeros benefícios, uma vez que permite a diminuição da libertação de citocinas inflamatórias assim como da evolução da doença, e como esta vitamina tem um papel tão benéfico, a suplementação torna-se fundamental dado que a única outra forma de obtenção da mesma é através da exposição à luz ou pela ingestão de alimentos específicos. Como os doentes com LES apresentam uma elevada fotossensibilidade, a exposição solar é altamente desaconselhada, o que faz com estes indivíduos apresentem níveis de vitamina D bastante abaixo do que é considerado recomendável. De acordo com determinados estudos, existe uma relação entre a concentração de vitamina D no organismo e a evolução da patologia (67,145).

É recomendado aos doentes com LES a prática de exercício físico, nomeadamente exercícios aeróbicos para reduzir a fadiga e os sintomas depressivos associados à doença. De igual modo é aconselhada a implementação da cessação tabágica para diminuir o risco de desenvolvimento de comorbilidades. Os doentes devem evitar quer a exposição ao frio intenso que pode dificultar ainda mais a realização de movimentos e das atividades do dia-a-dia por parte do indivíduo, quer a exposição solar direta pois pode provocar períodos de crise (146).

A participação em sessões de terapia quer de forma individual quer em grupos, é bastante benéfica para a melhoria da qualidade de vida dos doentes visto que permite uma diminuição de manifestações como a depressão e a ansiedade, e fornece estratégias aos indivíduos para lidarem com as suas comorbilidades e conseguirem adaptar diversas tarefas diárias de modo a vivenciar de forma o mais normal e independente possível a sua vida.

Para além disso, é também muito importante que o próprio doente tenha recebido o máximo de informação acerca da sua doença e dos seus possíveis sintomas de modo a saber como agir em determinadas situações e de forma a conseguir perceber os sinais do seu organismo (146).

8.3. Estratégias multidisciplinares de gestão da doença

Tendo em consideração que o LES é uma doença autoimune crónica com uma elevada diversidade de manifestações clínicas e que se caracteriza por momentos de crises e momentos de estabilização da atividade da doença, torna-se fundamental a abordagem de uma estratégia multidisciplinar entre os vários profissionais de saúde, como médicos especialistas, enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos e psicólogos, de modo a alcançar o melhor resultado em saúde possível, a melhor qualidade de vida para o doente e uma diminuição dos custos em saúde pela deteção precoce de situações de aumento da atividade da doença e/ou do aparecimento de novas manifestações clínicas (147).

Com este tipo de abordagem, cada profissional de saúde vai apresentar uma função específica de acordo com as suas funções.

Os médicos pertencentes a esta equipa serão aqueles responsáveis pelo diagnóstico e acompanhamento da evolução da atividade da doença, sendo que poderão fazer parte médicos de diversas especialidades como reumatologistas, cardiologistas, psiquiatras, nefrologistas, dermatologistas, ginecologistas, entre outros, de acordo com o tipo de manifestações clínicas apresentadas pelo doente (147,148).

Os psicólogos serão os responsáveis por toda a parte do acompanhamento psicológico e emocional do doente assim como estarão envolvidos na realização de terapia, enquanto os fisioterapeutas são os responsáveis pela recuperação musculoesquelética e dos movimentos.

O papel dos enfermeiros especializados no LES será um contacto mais direto com o doente e a sua educação, quer ao nível de fatores de risco quer ao nível de cuidados a ter no dia. E o do farmacêutico que irá ser abordado de forma mais pormenorizada mais à frente nesta dissertação baseia-se numa revisão e gestão da medicação, educação do doente acerca da mesma e estimulação da adesão à terapêutica.

Assim sendo, esta abordagem coordenada e integrada entre diversos profissionais, para além de permitir a elaboração de um plano terapêutico adaptado ao doente, permite também a promoção da educação do mesmo acerca da sua patologia e das suas dificuldades, contribuindo bastante para a melhoria da qualidade de vida (147,148).

8.4. Desafios na adesão à terapêutica a longo prazo

Um dos principais desafios na gestão do LES é a adesão por parte dos doentes à terapêutica instituída, visto que existem dados que demonstram que cerca de 50% a 70% destes indivíduos não aderem à toma da medicação, o que vai dificultar o controlo da patologia e os resultados em saúde pela diminuição da qualidade de vida e consequente aumento do número de hospitalizações (149,150). O grupo de fármacos que apresenta uma menor adesão por parte dos doentes é os antirreumáticos, como a hidroxicloroquina, seguida dos imunossuppressores.

Enquanto a falta de adesão à terapêutica pelos doentes com LES pode ser determinada através da realização do questionário Inventário de Autorrelato da Adesão à Medicação (MASRI), que se encontra representado no Anexo X, baseia-se em 12 itens associados quer com a frequência da toma quer com a sua administração no momento correto; os obstáculos por parte da população à terapêutica são determinados pelo Questionário de Identificação das Barreiras à Adesão à Medicação 30 (IMAB-Q 30), que se baseia em 30 itens avaliados a partir de uma escala de 5 pontos, conforme retratado no Anexo XI (150).

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistémico e impacto na vida do doente

A não adesão à terapêutica pode estar associada a uma grande variedade de fatores tais como a própria perceção do doente acerca da sua doença, no sentido em que vai estar relacionada com todo o aspeto emocional e o modo como o individuo irá lidar diariamente com o LES e com o seu tratamento (151).

A preocupação com os possíveis efeitos adversos relacionados com a medicação, o facto de na grande maioria das situações se tratar de esquemas terapêuticos complexos, que podem levar a erros, e a própria desconfiança com o médico, o diagnóstico e os serviços de saúde, são aspetos que poderão contribuir para a diminuição da adesão à terapêutica.

O facto do LES se tratar de uma patologia que apresenta períodos de baixa atividade da doença seguidos pelo aparecimento de períodos de crises, leva ao desenvolvimento da crença por parte dos doentes que os seus sintomas não vão melhorar ou que os fármacos não exercem o efeito suposto ou que levam demasiado tempo a desenvolver o efeito pretendido, levando à desmotivação por parte do doente e ao abandono da medicação (150,152).

Um outro aspeto que pode estar relacionado com a baixa adesão à terapêutica poderá ser os problemas financeiros que dificultam o acesso dos doentes às opções terapêuticas necessárias, uma vez que se tratam de fármacos caros. Este obstáculo está presente em diversos países como por exemplo o Reino Unido e os Estados Unidos da América, mas em Portugal tal não se verifica dado que todos os doentes com LES podem ter acesso à sua medicação de forma gratuita quando a receita prescrita pelo médico apresenta a portaria respeitante, que é a Portaria nº 1063/94 de 2 de dezembro, posteriormente substituída em junho de 2003 pelo Despacho nº 11 387-A/2003 e que isenta os doentes com LES do pagamento de todos os medicamentos comparticipados pelo Estado (151,153).

A capacidade de resiliência dos doentes apresenta também um papel importante no que diz respeito à taxa de adesão à terapêutica, sendo que quanto mais resiliente é o indivíduo, maior é a sua capacidade de lidar com a patologia e de gerir as complicações, comorbilidades e adaptações necessárias e associadas ao LES, nomeadamente ao nível da toma da medicação de acordo com a posologia prescrita (154).

9. Papel e importância do farmacêutico no LES

A participação de um farmacêutico hospitalar ou comunitário na gestão do LES, como membro da equipa multidisciplinar, é fundamental, pois o farmacêutico é o profissional responsável pela revisão e monitorização da medicação, identificação de efeitos adversos provocados pela toma de determinados fármacos, pela educação do doente em relação à sua patologia, e pelo apoio e aconselhamento em relação à adesão à terapêutica (155).

No que diz respeito à revisão e monitorização da medicação, o farmacêutico deve validar os fármacos selecionados pelos médicos e a sua posologia, tendo em consideração a sua eficácia e perfil de segurança. A monitorização de possíveis interações medicamentosas também deverá ser uma função a desempenhar, uma vez que, na maioria das situações, o esquema terapêutico para o tratamento de um doente com LES é algo complexo e que requer o recurso a mais do que um fármaco simultaneamente, sendo frequentemente necessário definir ajustes ao nível da dose (155–157).

A identificação de efeitos adversos pode ser feita quer através de algumas perguntas ao longo do atendimento e aconselhamento no balcão em farmácia comunitária, quer através da realização da consulta farmacêutica.

O farmacêutico é fundamental na educação do doente acerca da sua patologia devido à sua relação de proximidade. É muito mais fácil e acessível ao doente, em caso de dúvidas ou de necessidade, se dirigir a uma farmácia do que ir ao médico e por isso, o farmacêutico comunitário tem um papel de grande destaque na passagem de informação fidedigna e cientificamente correta acerca do LES aos doentes, assim como na mudança de mentalidade acerca das dificuldades e desafios de viver com a patologia.

Aliado ao papel na educação do doente, o farmacêutico deve simultaneamente estimular a adesão à terapêutica e explicar o porquê da mesma ser tão importante, fornecendo orientações e estratégias para facilitar a toma correta da medicação (156,157).

O papel do farmacêutico hospitalar é semelhante ao do farmacêutico comunitário dado que é sua responsabilidade a realização da validação e da reconciliação terapêutica, fazer a dispensa da medicação, educar os doentes e outros profissionais de saúde quando necessário acerca da patologia, da medicação e dos cuidados a ter, e fazer a gestão da medicação em situações de reações adversas ou interações medicamentosas (158). Para além disso, é também o farmacêutico hospitalar que desempenha um papel importante quando o doente integra um ensaio clínico, fazendo parte das suas funções a receção do medicamento experimental, o seu armazenamento e preparação, a sua dispensa, recolha e devolução ou destruição (159).

Como há uma elevada necessidade de avaliação e determinação de diversos parâmetros laboratoriais num doente com LES, o farmacêutico desempenha também um importante papel ao nível das análises clínicas, no que diz respeito à realização de análises laboratoriais e determinação dos seus parâmetros assim como a integração, avaliação e determinação dos seus resultados e significado clínico (160).

Por fim, mas não menos importante, os farmacêuticos pertencentes à indústria farmacêutica são aqueles responsáveis pela investigação de novos fármacos e desenvolvimento dos mesmos com qualidade, segurança e eficácia (161).

10. Perspetivas futuras

Por se tratar de uma patologia tão complexa e heterogénea e que apresenta uma grande variedade de desafios nomeadamente no que diz respeito à elevada taxa de morbilidade, à elevada probabilidade de falha terapêutica ou à mortalidade precoce, torna-se fundamental a maior investigação no que diz respeito a esta patologia de forma a impulsionar o desenvolvimento de novos biomarcadores, de novos fármacos e abordagens terapêuticas (162).

10.1. Avanços recentes na pesquisa acerca do LES

Graças a diversas pesquisas acerca do LES foi possível ter um melhor conhecimento e compreensão acerca dos seus mecanismos patogénicos.

Algumas das descobertas efetuadas foram em relação a variantes genéticas relacionadas com um inibidor dos recetores para a porção Fc da IgG (FcR γ), o Fc γ RIIB, que ao alterar a sua expressão e funcionalidade, devido à substituição I232T, vai impedir que seja desempenhada a sua função imunossupressora provocando um aumento da probabilidade de desenvolvimento de LES em idades mais precoces e com manifestações clínicas mais graves (163).

Para além disso, percebeu-se também que o homólogo de morte programada 1 (PD-1H) que é expresso na superfície de neutrófilos, células dendríticas e de linfócitos T e que tem a função de inibir a funcionalidade dos linfócitos T e de promover a regulação do sistema imunitário através da sua função imunossupressora, em situações de doentes com LES encontra-se com um funcionamento anormal (163). Em adição, o proto oncogene que codifica a serina/treonina quinase (Pim-1), cuja função é regular a apoptose e diferenciação celular e a proliferação e formação de tumores, desempenha um papel de potencial relevo no desenvolvimento da nefrite lúpica pelo aumento da proteinúria, da deposição de complexos imunes nos rins e pelo aumento da concentração dos autoanticorpos anti-dsDNA (163).

Por fim, em relação à Bim, que se trata de uma proteína pró-apoptótica da família Bcl-2 e desempenha um papel na regulação da apoptose mitocondrial, descobriu-se que deficiências relacionadas com a mesma fazem com que não seja possível a eliminação dos linfócitos T e B autorreativos com o consequente aumento da libertação de citocinas, promovendo as condições ideais para o desenvolvimento de LES (163).

Mas mesmo assim ainda existe um longo caminho a percorrer para a melhor compreensão desta patologia.

10.2. Terapias farmacológicas em investigação

Aliado aos vários progressos que têm sido feitos em termos do desenvolvimento de novas terapêuticas farmacológicas, tem sido simultaneamente dada, cada vez mais, uma maior importância à medicina de precisão de modo a personalizar todo o processo de diagnóstico, tratamento e gestão do LES, de acordo com as características genéticas individuais de cada doente para assim se alcançar melhores resultados em saúde e uma melhor qualidade de vida (26,163,164).

Alguns dos fármacos que se encontram em investigação para o tratamento do LES são: o litifilimab, o obinutuzumab, o upadacitinib, o elsubrutinib, o baricitinib, o rozibafusp alfa, e o deucravacitinib.

Paralelamente têm sido também realizadas diversas investigações no sentido de perceber a possibilidade de uso da terapia com células T com recetor quimérico do antígeno, do inglês *Chimeric Antigen Receptor* (CAR).

Litifilimab

Para o tratamento do LES com manifestações cutâneas, está em desenvolvimento o litifilimab, um anticorpo monoclonal humanizado da IgG1 dirigido para o antígeno 2 expresso na superfície das células dendríticas sanguíneas (BDCA2), que provoca efeitos imunossupressores inibindo a ação das células dendríticas, dos linfócitos T e do interferão alfa, podendo ser usado concomitantemente com outros fármacos (163,165).

Através de ensaios clínicos de fase 1, nos quais o fármaco foi administrado na dose de 20mg/kg por via intravenosa, verificou-se uma menor expressão dos genes associados ao interferão de tipo I e também uma diminuição da atividade da doença a nível cutâneo (163,165).

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

Posteriormente, ocorreu um ensaio clínico de fase 2 com duração de 16 semanas, dividido em duas partes, a parte A que envolvia doentes com manifestações cutâneas e articulares ativas e a parte B onde se encontravam os doentes com LECS ou LECC moderado a grave e com ou sem manifestações sistêmicas. Os participantes foram divididos em dois grupos, num em que ocorria a administração de placebo e noutro em que ocorria a administração subcutânea do litifilimab, numa dose de 50mg, 150mg ou 450mg, com administrações nas semanas 0, 2, 4, 8 e 12, verificou-se uma melhoria nos resultados do CLASI, o que se traduz numa menor atividade da doença (165).

Com a toma do litifilimab, foi também possível concluir sobre os possíveis efeitos adversos relacionados, sendo os mais frequentes as cefaleias, a tosse, a nasofaringite e o aumento do risco de desenvolvimento de outras infeções respiratórias (165).

Com base nestes resultados é possível afirmar que o recurso ao litifilimab em associação a outras substâncias ativas se trata de uma estratégia promissora para o tratamento do LES, principalmente ao nível da melhoria das manifestações cutâneas, estando atualmente a ocorrer de forma simultânea dois ensaios clínicos de fase 3, o TOPAZ-1 e o TOPAZ-2, para avaliar a eficácia e a segurança da utilização deste fármaco durante o período de um ano, nos quais a administração subcutânea do litifilimab (em alta dose ou em baixa dose) ou do placebo ocorre a cada 4 semanas durante um total de 52 semanas, sendo as suas datas previstas de término em 2025 e em 2026, respetivamente (163,164,166,167).

Obinutuzumab

Devido ao facto de após a administração de rituximab continuar a existir a presença de linfócitos B em circulação, têm ocorrido pesquisas e investigações relacionadas com o desenvolvimento do obinutuzumab que se trata de um anticorpo monoclonal anti-CD20 do tipo 2, que ao contrário do rituximab tem uma maior afinidade para o Fc γ RIIB e permite assim uma maior eliminação de linfócitos B (168).

Num ensaio clínico de fase 2 para determinar a segurança e eficácia do obinutuzumab em doentes com LES e que apresentam nefrite lúpica de grau III ou IV, os participantes foram divididos em dois grupos: um em que ocorria a administração de placebo com pré-medicação também de placebo, e outro em que ocorria a administração de 1000mg do fármaco teste com pré-medicação de 80mg de metilprednisolona, sendo essas administrações intravenosas efetuadas no dia 1 e nas semanas 2, 24 e 26. Aliado ao obinutuzumab todos os doentes se encontravam a tomar micofenolato de mofetil e glucocorticoides (163,168).

Houve dois *check-points*, um primeiro na semana 52 e o outro na semana 104, para avaliar o efeito do fármaco. Em termos de eficácia foram verificadas grandes melhorias nas concentrações dos anticorpos anti-dsDNA e do C3 e C4. Simultaneamente, verificou-se também melhorias em relação à taxa de filtração glomerular e na proteinúria contribuindo assim para uma diminuição da atividade da doença. E, em termos de segurança, foi possível concluir que os efeitos adversos mais comuns foram as bronquites e as infecções urinárias, podendo também ocorrer cefaleias, náuseas e taquicardias após a infusão (168).

Tendo todos os aspetos em consideração, de momento encontra-se ativa a fase 3 do ensaio clínico, o REGENCY, que consiste na administração intravenosa do obinutuzumab ou do placebo no dia 1 e depois nas semanas 2, 24, 26, 50 e 52, sendo que se a resposta ao tratamento na semana 76 for positiva, a partir da semana 80, a cada 6 meses, ocorre uma nova administração do fármaco (169). Esta nova fase serve para determinar a eficácia deste fármaco em doentes com nefrite lúpica e que estejam a tomar micofenolato de mofetil e glucocorticoides; e ainda analisar a possível aprovação para essa indicação terapêutica (163). Este ensaio apresenta data prevista de término para 2029 (169).

Upadacitinib e Elsubrutinib

Enquanto o upadacitinib se trata de um inibidor seletivo da JAK, que inibe a ação do interferão de tipo I, a ativação dos linfócitos T e consequentemente a libertação de diversas interleucinas, o elsubrutinib é um inibidor seletivo da BTK que impede a ativação dos linfócitos B e das células dendríticas (170,171).

Deste modo, num ensaio clínico de fase 2, com a duração de 48 semanas, foi avaliada a eficácia e a segurança do upadacitinib, do elsubrutinib e do ABBV-599, que se trata do uso concomitante de ambos os fármacos, no tratamento do LES moderado ou severo. Os doentes foram distribuídos em grupos onde num ocorria a toma oral diária de 60mg de elsubrutinib e 30 mg de upadacitinib, noutro a toma de 30 mg de upadacitinib diariamente em monoterapia (exceto os glucocorticoides) e no último a toma de placebo, tendo ainda existido um outro grupo que foi eliminado devido à verificação da falta de eficácia em que ocorria a toma oral diária de 60mg de elsubrutinib e 15 mg de upadacitinib, o que permitiu concluir que a melhor dose de upadacitinib para tratamento do LES é de 30mg (170).

Foi assim possível verificar uma diminuição da atividade da doença, em ambos os momentos de avaliação (semana 24 e semana 48), nomeadamente no que diz respeito à diminuição dos níveis dos anticorpos anti-dsDNA e na menor expressão dos genes relacionados com interferão de tipo I, com ambas as opções de tratamento, sendo que, a junção do

elsubrutinib ao upadacitinib não levou a nenhum aumento significativo em termos de eficácia em comparação com o recurso apenas ao upadacitinib (170).

Em relação aos efeitos adversos aqueles mais comuns foram as infecções devido ao efeito imunossupressor dos fármacos.

Graças a todas as conclusões retiradas com este ensaio clínico, o upadacitinib encontra-se atualmente em ensaios de fase 3 para se obter mais informações acerca do mesmo no tratamento da patologia (170).

Baricitinib

Trata-se de um inibidor seletivo e reversível da JAK1 e JAK2 que impede a ativação dos linfócitos T e a ação do interferão de tipo I e, conseqüentemente, a libertação de diversas interleucinas (163,172).

Em dois ensaios clínicos de fase 3, o SLE-BRAVE-I e o SLE-BRAVE-II, foi avaliada a segurança e eficácia do mesmo no tratamento do LES em doentes que fazem outra medicação típica da patologia (hidroxicloroquina + imunossupressor exceto belimumab ou anifrolumab + glucocorticoide), os quais tiveram a duração de 52 semanas e onde os doentes foram divididos em 3 grupos – o do placebo, o da administração oral diária de 4mg de baricitinib e o da toma diária de 2mg de baricitinib (172,173).

No ensaio SLE-BRAVE-I, em termos de eficácia foi possível afirmar que ocorreu uma ligeira melhoria na atividade da doença principalmente ao nível dos danos cutâneos e musculoesqueléticos, tendo-se verificado também uma diminuição da dose administrada de glucocorticoide, sendo esses valores ligeiramente superiores no grupo com a toma de 4mg do fármaco. Enquanto no ensaio SLE-BRAVE-II os resultados obtidos no grupo com a administração do fármaco foram basicamente os mesmo do grupo que tomava o placebo (163,172,173).

Em termos de segurança verificou-se que, em ambos os ensaios, houve um maior desenvolvimento de infecções oportunistas, de infecções virais ou ainda a ocorrência de alterações a nível hepático (172,173).

Tendo todos estes resultados em consideração, a continuação da investigação e desenvolvimento do baricitinib, como uma potencial opção terapêutica para adultos com LES, foi descontinuada (171–174).

Rozibafusp alfa

Este é um conjugado anticorpo-peptídeo biespecífico que inibe tanto o BAFF como o ligante do coestimulador indutível (ICOSL) dos linfócitos T, impedindo assim a maturação e a ativação respetivamente dos linfócitos B e T (164,175,176).

A partir da realização de um ensaio clínico de fase 1 para determinar a eficácia e segurança do rozibafusp alfa em doentes com LES e que apresentam uma resposta inadequada às opções terapêuticas definidas para a patologia, houve a divisão dos participantes por diversos grupos: o do placebo e mais 4 em que ocorria a administração subcutânea do fármaco, sendo que em cada um deles a dose era distinta, num era 70mg, noutra 140mg, no terceiro 210mg e no último 420mg. As administrações eram feitas a cada 2 semanas com um total de 6 doses e um seguimento de 24 semanas (176).

Foi possível alcançar uma melhoria na atividade da doença através da administração das doses mais elevadas e foi possível concluir que se trata de um fármaco bem tolerado pelo organismo, sendo as infeções respiratórias o efeito adverso mais comum (175,176).

Tendo em consideração os dados obtidos, este fármaco passou para a fase 2 dos ensaios clínicos onde os participantes foram distribuídos pelos diversos grupos, o do placebo e aqueles em que ocorre a administração subcutânea das diferentes doses de rozibafusp alfa – 70mg, 280mg e 420mg – sendo essa administração feita a cada 2 semanas durante um período de 52 semanas. Este ensaio teve como ano de término 2023, mas ainda não foram divulgados os respetivos resultados (176–178).

Deucravacitinib

A tirosina quinase 2 (TYK2) é fundamental na fisiopatologia do lúpus devido ao seu importante papel na sinalização de algumas das principais citocinas da patologia como é o caso do interferão de tipo I e das IL-10 e IL-23. E o deucravacitinib ao ser um inibidor alostérico e seletivo da TYK2 é considerado como uma possível opção terapêutica com potencial para o tratamento do LES (175,179).

Com o objetivo de obter mais informações acerca da sua eficácia e segurança, este fármaco foi submetido a um ensaio clínico de fase 2, o PAISLEY, no qual os doentes para além de continuarem a tomar hidroxicloroquina e/ou um imunossupressor em conjunto com os glucocorticoides, passaram a tomar oralmente deucravacitinib duas vezes por dia numa das seguintes doses: 3mg, 6mg ou 12mg, ou a tomar placebo, durante um período de 48 semanas (179).

Verificou-se assim uma diminuição da atividade da doença, sendo mais notória nos participantes que se encontravam a tomar 3mg de deucravacitinib duas vezes por dia. Esses resultados foram confirmados pela diminuição dos níveis dos anticorpos anti-dsDNA e aumento das concentrações do C3 e do C4 (175,179).

Para além disso, foi também possível tirar conclusões acerca de possíveis efeitos adversos relacionados com a toma do fármaco, sendo os mais frequentes as cefaleias, as nasofaringites e as infeções, quer urinárias, quer do trato respiratório superior, sendo também possível o desenvolvimento de erupções cutâneas (179).

Com base nestes resultados, foi possível confirmar o potencial terapêutico do deucravacitinib no LES, estando este fármaco atualmente em investigação através de dois ensaios clínicos de fase 3, o POETYK SLE-1 e o POETYK SLE-2 (179,180).

Células T CAR

Estas células surgiram inicialmente como uma opção terapêutica para o tratamento do cancro, estando atualmente a ser realizados estudos para determinar a sua segurança e eficácia em doenças autoimunes, como é o caso do lúpus, nomeadamente em situações em que está presente nefrite lúpica de grau III ou IV (164,181,182).

O seu mecanismo de ação baseia-se na ligação ao CD19, que se encontra expresso na superfície dos linfócitos B, o que leva à sua consequente eliminação e impedimento de produção de autoanticorpos, de complexos imunes e ocorrência de danos ao nível dos órgãos (181).

Aquando da realização destes estudos, foi possível perceber que através do recurso a este tipo de terapêutica era possível alcançar a remissão da patologia, com uma normalização dos valores de C3 e C4, um desaparecimento dos anticorpos anti-dsDNA e da proteinúria, mesmo após 6 meses de tratamento (181,182).

Apesar de poderem surgir situações de síndrome de libertação de citocinas, que se caracteriza pela presença de febre, hipotensão e hipoxia, que pode ser combatida com recurso ao tocilizumab, estas células T CAR parecem ter potencial para ser usadas no LES, pelo que no início de 2023, foram iniciados estudos para determinar a sua eficácia e segurança no tratamento da patologia (164,181,182).

11. Conclusão

O LES é uma doença crónica e autoimune cujo mecanismo patogénico ainda não é conhecido na sua totalidade e que pode estar relacionado com a presença de determinados fatores de risco genéticos, hormonais e ambientais, sendo que são as mulheres em idade reprodutiva o maior grupo de risco para o desenvolvimento desta patologia.

Como se trata de uma doença muito complexa e heterogénea, apresenta um variado leque de manifestações clínicas que podem variar ao longo do tempo ou de indivíduo para indivíduo, podendo ir desde manifestações cutâneas ou musculoesqueléticas a manifestações renais ou neuropsiquiátricas, existindo alguns sintomas transversais à maioria dos doentes que são a fadiga, a perda de apetite e a fotossensibilidade.

Algumas das suas principais complicações são o maior risco de desenvolvimento de infeções e a forte relação da patologia com a endometriose e a infertilidade, o que posteriormente poderá levar a dificuldades no processo de tentativa de engravidar e a um grande número de cuidados para tal e durante toda a gravidez. Para além disso, o LES é caracterizado por alternância de períodos de crise com períodos de remissão, o que aumenta toda a complexidade da doença.

O processo de diagnóstico, realizado com recurso aos critérios EULAR/ACR de 2019, pode ser algo bastante exigente devido às próprias características do LES, podendo durar meses a vários anos. O que por si só atrasa todo o processo de tratamento, contribuindo também para um aumento da atividade da doença e um consequente aumento da desconfiança por parte do doente em relação ao seu médico e restante equipa profissional.

O LES, ao ser uma patologia que afeta diversas áreas da vida do doente como a parte física, devido às dores e fadiga provocadas, a parte psicossocial em que o impacto emocional e maior risco de desenvolvimento de depressão ou ansiedade leva muitas vezes ao isolamento, a parte cognitiva e a parte laboral, que devido às diversas limitações provocadas pela doença acabam muitas vezes por ficar prejudicadas, promove uma notável diminuição da qualidade de vida do doente e um elevado número de necessidades não atendidas identificadas pelos próprios doentes.

Existe assim uma necessidade de adaptação das abordagens terapêuticas ao tipo de manifestações clínicas apresentadas pelo doente e à sua condição particular, podendo recorrer a anti-inflamatórios não esteroides, glucocorticoides, antirreumáticos e fármacos imunossupressores. Aliado ao tratamento farmacológico devem ser sempre adotadas diversas estratégias não farmacológicas como a prática de exercício físico e a adoção de uma dieta saudável, a participação em sessões de terapia e a proteção contra a exposição solar.

Abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico e impacto na vida do doente

Devido à elevada taxa de morbidade e de falha terapêutica, atualmente encontram-se em curso várias investigações e ensaios clínicos com o objetivo de obter mais conhecimento acerca da fisiopatologia da doença e novas opções terapêuticas, sendo o deucravacitinib e o litifilimab algumas das opções mais promissoras.

Para terminar, é possível concluir que o farmacêutico apresenta um papel de relevo para a melhor gestão da patologia, em todas as suas áreas de atividade profissional, uma vez que atua em todas as fases do percurso do medicamento e pode fornecer as ferramentas necessárias ao doente para melhor lidar com a sua doença e as complicações e desafios da mesma no dia-a-dia.

12. Anexos

Anexo I – Índice de Atividade da Doença LES (SLEDAI) (183)

Study No.: _____ Patient Name: _____ Visit Date: ____

(Enter weight in SLEDAI Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 10 days.)

Weight	SLEDAI SCORE	Descriptor	Definition
8	_____	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	_____	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	_____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	_____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	_____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	_____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	_____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	_____	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	_____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	_____	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	_____	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	_____	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours
4	_____	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	_____	Rash	Inflammatory type rash.
2	_____	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	_____	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	_____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	_____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	_____	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory
2	_____	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	_____	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	_____	Thrombocytopenia	<100,000 platelets / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.
1	_____	Leukopenia	< 3,000 white blood cells / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.

TOTAL SLEDAI SCORE _____

Anexo II – Índice do *British Isles Lupus Activity Group* (BILAG) (184)

BILAG-2004 INDEX

Centre:

Date:

Initials/Hosp No:

◆ Only record manifestations/items due to SLE Disease Activity

◆ Assessment refers to manifestations occurring in the last 4 weeks (compared with the previous 4 weeks)

◆ **TO BE USED WITH THE GLOSSARY**

Record: ND Not Done

0 Not present

1 Improving

2 Same

3 Worse

4 New

Yes/No OR Value (where indicated)

●Y/N Confirm this is due to SLE activity (Yes/No)

CONSTITUTIONAL

- 1. Pyrexia - documented > 37.5°C ()
- 2. Weight loss - unintentional > 5% ()
- 3. Lymphadenopathy/splenomegaly ()
- 4. Anorexia ()

MUCOCUTANEOUS

- 5. Skin eruption - severe ()
- 6. Skin eruption - mild ()
- 7. Angio-oedema - severe ()
- 8. Angio-oedema - mild ()
- 9. Mucosal ulceration - severe ()
- 10. Mucosal ulceration - mild ()
- 11. Panniculitis/Bullous lupus - severe ()
- 12. Panniculitis/Bullous lupus - mild ()
- 13. Major cutaneous vasculitis/thrombosis ()
- 14. Digital infarcts or nodular vasculitis ()
- 15. Alopecia - severe ()
- 16. Alopecia - mild ()
- 17. Peri-ungual erythema/chilblains ()
- 18. Splinter haemorrhages ()

NEUROPSYCHIATRIC

- 19. Aseptic meningitis ()
- 20. Cerebral vasculitis ()
- 21. Demyelinating syndrome ()
- 22. Myelopathy ()
- 23. Acute confusional state ()
- 24. Psychosis ()
- 25. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy ()
- 26. Mononeuropathy (single/multiplex) ()
- 27. Cranial neuropathy ()
- 28. Plexopathy ()
- 29. Polyneuropathy ()
- 30. Seizure disorder ()
- 31. Status epilepticus ()
- 32. Cerebrovascular disease (not due to vasculitis) ()
- 33. Cognitive dysfunction ()
- 34. Movement disorder ()
- 35. Autonomic disorder ()
- 36. Cerebellar ataxia (isolated) ()
- 37. Lupus headache - severe unremitting ()
- 38. Headache from IC hypertension ()

MUSCULOSKELETAL

- 39. Myositis - severe ()
- 40. Myositis - mild ()
- 41. Arthritis (severe) ()
- 42. Arthritis (moderate)/Tendonitis/Tenosynovitis ()
- 43. Arthritis (mild)/Arthralgia/Myalgia ()

Weight (kg):	Serum urea (mmol/l):
African ancestry: Yes/No	Serum albumin (g/l):

CARDIORESPIRATORY

- 44. Myocarditis - mild ()
- 45. Myocarditis/Endocarditis + Cardiac failure ()
- 46. Arrhythmia ()
- 47. New valvular dysfunction ()
- 48. Pleurisy/Pericarditis ()
- 49. Cardiac tamponade ()
- 50. Pleural effusion with dyspnoea ()
- 51. Pulmonary haemorrhage/vasculitis ()
- 52. Interstitial alveolitis/pneumonitis ()
- 53. Shrinking lung syndrome ()
- 54. Aortitis ()
- 55. Coronary vasculitis ()

GASTROINTESTINAL

- 56. Lupus peritonitis ()
- 57. Abdominal serositis or ascites ()
- 58. Lupus enteritis/colitis ()
- 59. Malabsorption ()
- 60. Protein losing enteropathy ()
- 61. Intestinal pseudo-obstruction ()
- 62. Lupus hepatitis ()
- 63. Acute lupus cholecystitis ()
- 64. Acute lupus pancreatitis ()

OPHTHALMIC

- 65. Orbital inflammation/myositis/proptosis ()
- 66. Keratitis - severe ()
- 67. Keratitis - mild ()
- 68. Anterior uveitis ()
- 69. Posterior uveitis/retinal vasculitis - severe ()
- 70. Posterior uveitis/retinal vasculitis - mild ()
- 71. Episcleritis ()
- 72. Scleritis - severe ()
- 73. Scleritis - mild ()
- 74. Retinal/choroidal vaso-occlusive disease ()
- 75. Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies) ()
- 76. Optic neuritis ()
- 77. Anterior ischaemic optic neuropathy ()

RENAL

- 78. Systolic blood pressure (mm Hg) value () Y/N●
- 79. Diastolic blood pressure (mm Hg) value () Y/N●
- 80. Accelerated hypertension Yes/No ()
- 81. Urine dipstick protein (+-1, +-+2, +-+3) () Y/N●
- 82. Urine albumin-creatinine ratio mg/mmol () Y/N●
- 83. Urine protein-creatinine ratio mg/mmol () Y/N●
- 84. 24 hour urine protein (g) value () Y/N●
- 85. Nephrotic syndrome Yes/No ()
- 86. Creatinine (plasma/serum) μmol/l () Y/N●
- 87. GFR (calculated) ml/min/1.73 m² () Y/N●
- 88. Active urinary sediment Yes/No ()
- 89. Active nephritis Yes/No ()

HAEMATOLOGICAL

- 90. Haemoglobin (g/dl) value () Y/N●
- 91. Total white cell count (x 10⁹/l) value () Y/N●
- 92. Neutrophils (x 10⁹/l) value () Y/N●
- 93. Lymphocytes (x 10⁹/l) value () Y/N●
- 94. Platelets (x 10⁹/l) value () Y/N●
- 95. TTP ()
- 96. Evidence of active haemolysis Yes/No ()
- 97. Coombs' test positive (isolated) Yes/No ()

Anexo III – Questionário de Atividade do Lúpus Sistêmico (SLAQ) (185)

SLAQ

1. IN THE PAST 3 MONTHS, have you had a lupus flare? (A lupus flare is when your lupus gets worse.) Which of the following responses best describes you? (Please darken the circle)

- No, no flare
- Yes, mild flare
- Yes, moderate flare
- Yes, severe flare

2. Please review the following list of lupus symptoms. IN THE PAST 3 MONTHS, how bad has each of the symptoms been? Please fill in a circle for each symptom.

	MILD	MODERATE	SEVERE	NO PROBLEM
a. Lost weight without trying				
b. Fatigue				
c. Fevers (>101 °F, 38.5°C) taken by thermometer				
d. Sores in mouth or nose				
e. Rash on cheeks (shaped like a butterfly)				
f. Other rash (Where? _____)				
g. Dark blue or purple spots you could feel on your skin				
h. Rash or feeling sick after going out in the sun				
i. Bald patches on scalp, or clumps of hair on pillow				
j. Swollen glands (nodes) in the neck				
k. Shortness of breath				
l. Chest pain with a deep breath				
m. Fingers or toes turning dead white or very pale in the cold (Raynaud's)				
n. Stomach or belly pain				
o. Persistent numbness or tingling in your arms or legs				
p. Seizures				
q. Stroke				
r. Forgetfulness	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
s. Feeling depressed	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
t. Unusual headaches	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
u. Muscle pain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
v. Muscle weakness	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
w. Pain or stiffness in joints	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
x. Swelling in joints	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Please rate the disease activity of your lupus DURING THE PAST 3 MONTHS on the scale below, where 0 is no activity and 10 is the most activity. (Fill in the circle for your most active day.)

No Activity Most Activity

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Anexo IV – Questionário da *Lupus Foundation of America - Rapid Evaluation of Activity in Lupus (LFA-REAL) (186)*

PARTICIPANT ID: _____ INITIALS: _____ DATE: _____

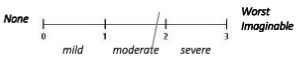
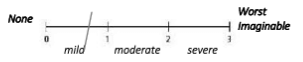
LFA-REAL™ (RAPID EVALUATION OF ACTIVITY IN LUPUS)
[PATIENT REPORT]

DIRECTIONS: Thinking of the past month, put one line (|-----|) anywhere through each scale below to best describe how severe each lupus symptom has been for you.

Focus only on current symptoms from your active Lupus. If you are sure that your symptoms are not from your active lupus (for example, asthma, injury or infection), then do not report. If you did not experience a particular symptom, mark 0 (none) for that symptom.

If you have filled out this form before, look back at your last form and place your mark considering your progress during the past month.

EXAMPLES:

A moderate symptom, not quite severe might be rated like this:  A mild symptom, getting better this month might look like this: 

How severe was each symptom over the past month?

RASH

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

SYMPOMS OF ARTHRITIS

a. JOINT PAIN

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

b. JOINT SWELLING

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

c. JOINT STIFFNESS

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

d. OVERALL ARTHRITIS (Consider Joint pain, swelling and stiffness together)

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

PARTICIPANT ID: _____ INITIALS: _____ DATE: _____

How severe was each symptom over the past month?

MUSCLE PAIN OR ACHES

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

FATIGUE

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

FEVER

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

HAIR LOSS

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

BODY SYMPTOMS (Check all that apply)

chest pain shortness of breath swelling in legs other

None |-----| Worst Imaginable
0 mild 1 moderate 2 severe 3

_____mm

Total Score _____mm
(Right column only)

Is there anything else to report? Use this space to explain your answers or report other symptoms.

Anexo V – Questionário da Área de Doença do Lúpus Eritematoso Cutâneo e Índice de Gravidade (CLASI) (187)

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

E x t e n s i v e	activity			damage		
	Anatomical Location	Erythema	Scale/Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/Atrophy/Panniculitis	Anatomical Location
		0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentation	0 ... absent 1 ... scarring 2 ... severely atrophic scarring or panniculitis	
	Scalp				See below	Scalp
	Ears					Ears
	Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
	Rest of the face					Rest of the face
	V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
	Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
	Chest					Chest
	Abdomen					Abdomen
	Back, buttocks					Back, buttocks
	Arms					Arms
	Hands					Hands
	Legs					Legs
	Feet					Feet

Mucous membrane

Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)

0-absent; 1-lesion or ulceration	
-------------------------------------	--

Dyspigmentation

Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient ... tick appropriate box)

Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains)

Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Alopecia



Recent Hair loss (within the last 30 days/as reported by patient)

1-Yes		NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both
0-No		

Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.

Alopecia (clinically not obviously scarred)	Scarring of the scalp (judged clinically)
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant	0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull

Total Activity Score
(For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)

--

Total Damage Score
(For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)

--

Anexo VI – Questionário do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI) (188)*

Table 1 SLICC SLE damage index. Damage (non-reversible change, not related to active inflammation) occurring since onset of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least 6 months unless otherwise stated. Repeat episodes mean at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice

<i>Item</i>	<i>Score</i>
Ocular (Either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	1
Retinal change OR optic atrophy	1
Neuropsychiatric	
Cognitive impairment (e.g. memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficult in spoken or written language, impaired performance level)	1
OR major psychosis	1
Seizures requiring therapy for 6 months	1
Cerebral vascular accident ever (score 2 if 1) OR resection not for malignancy	2
Cranial OR peripheral neuropathy (excluding optic)	1
Transverse myelitis	1
Renal	
Estimated or measured GFR < 50%	1
Proteinuria 24 h \geq 3.5 g OR	1
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1
Pulmonary fibrosis (physical and X-ray)	1
Shrinking lung (X-ray)	1
Pleural fibrosis (X-ray)	1
Pulmonary infarction (X-ray) OR resection not for malignancy	1
Cardiovascular	
Angina OR coronary artery bypass	1
Myocardial infarction ever (score 2 if > 1)	2
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1
Valvular disease (diastolic murmur, or a systolic murmur > 3/6)	1
Pericarditis \times 6 months, OR pericardiectomy	1
Peripheral Vascular	
Claudication \times 6 months	1
Minor tissue loss (pulp spae)	1
Significant tissue loss ever (e.g. loss of digit or limb) (Score 2 if > one site)	2
Venous thrombosis with swelling, ulceration, OR venous stasis	1
Gastrointestinal	
Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver or gall bladder ever, for whatever cause (score 2 if > one site)	2
Mesenteric insufficiency	1
Chronic peritonitis	1
Stricture OR upper gastrointestinal tract surgery ever	1
Pancreatitis: insufficiency requiring enzyme replacement or with pseudocyst	1
Musculoskeletal	
Muscle atrophy or weakness	1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1
Avascular necrosis (score 2 of > 1)	2
Osteomyelitis	1
Ruptured tendon	1
Skin	
Scarring chronic alopecia	1
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	1
Skin ulceration (not due to thrombosis) for more than 6 months	1
Premature gonadal failure	1
Diabetes (regardless of treatment)	1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if > one site)	2

Anexo VII – Itens do questionário de qualidade de vida do lúpus eritematoso sistêmico (SLEQOL) (189)

No.	Item/factor
1	Walking outdoors on level ground
2	Shopping
3	Turning taps on and off
4	Going to the market
5	Bathing and drying yourself
6	Walking 3 km
7	Work and school performance
8	Interference with career or education
9	Missed work or school
10	Difficult relationship
11	Sports
12	Sex
13	Difficult social activities
14	Cannot go out under the sun
15	Making less money
16	Poor memory
17	Loss of appetite
18	Fatigue
19	Poor concentration
20	Itchy skin
21	Sore mouth
22	Sore skin
23	Joint pain
24	Fear of needles
25	Dietary restrictions
26	Inconvenience of daily medication
27	Inconvenience of clinic visits
28	Self-consciousness
29	Feeling low
30	Depression
31	Anxiety
32	Wishing others did not know that I have SLE
33	Made fun of
34	Low self-esteem
35	Embarrassment
36	Concern about financial burden
37	Concern medicines don't work
38	Concern about side-effects of medicines
39	Fear of receiving bad news from doctors
40	More alcohol or tobacco

Anexo VIII – Itens do questionário LupusQOL (190)

LupusQoL domain	Aspects of life covered by each LupusQoL item
Physical health	<ol style="list-style-type: none"> 1. Help needed to do heavy physical jobs, e.g. digging the garden, decorating, and moving furniture 2. Help needed to do moderate physical jobs, e.g. vacuuming, ironing, shopping, and cleaning the bathroom 3. Help needed to do light physical jobs, e.g. cooking, opening jars, dusting, combing my hair, and attending to personal hygiene 4. Unable to perform everyday tasks as well as I would like to, e.g. my job, childcare, and housework 5. Difficulty climbing stairs 6. Have lost some independence and am reliant on others 7. Have to do things at a slower pace 8. Sleep pattern is disturbed
Pain	<ol style="list-style-type: none"> 9. Prevented from performing activities the way I would like because of pain 10. Pain experienced interferes with the quality of my sleep 11. Pain is so severe it limits my mobility
Planning	<ol style="list-style-type: none"> 12. I avoid planning to attend events in the future 13. Unable to organise my life efficiently due to the unpredictability of my Lupus 14. Difficult to commit to social arrangements because symptoms vary from day to day
Intimate relationships	<ol style="list-style-type: none"> 15. Less interested in a sexual relationship due to the pain I experience 16. Not interested in sex
Burden to others	<ol style="list-style-type: none"> 17. Concerned that my lupus is stressful for those close to me 18. Concerned that I cause worry to those close to me 19. Feel that I am a burden to my friends and/or family
Emotional health	<ol style="list-style-type: none"> 20. Resentful 21. So fed up nothing can cheer me up 22. Sad 23. Anxious 24. Worried 25. Lacking in self-confidence
Body image	<ol style="list-style-type: none"> 26. Physical appearance interferes with my enjoyment of life 27. My appearance (e.g. rash and weight gain/loss) makes me avoid social situations 28. Skin rashes make me feel less attractive 29. Hair loss I have experienced makes me feel less attractive 30. Weight gain I have experienced because of my treatment makes me feel less attractive
Fatigue	<ol style="list-style-type: none"> 31. Cannot concentrate for long periods of time 32. Feel worn out and sluggish 33. Need to have early nights 34. Often exhausted in the morning

Anexo IX – Itens do questionário LupusPro (191)

*LupusPRO Factors
and Items*

I—Lupus symptoms

1. Hair loss
2. Skin rash
3. Lupus Flare

II—Cognition

4. Memory
5. Concentration

III—Lupus medications

6. Med side effects
7. Number of meds

IV—Procreation

8. Effect of meds on pregnancy
9. Unplanned pregnancy worry

V—Physical health

10. Meeting personal needs
11. In and out of bed
12. Meeting family responsibility
13. Taking care of dependents
14. Burden to others

VI—Pain—vitality

15. Feel worn out
16. Pain and ache
17. Limited usual activities
18. Limited usual activities for long time
19. Limited in types of tasks and activities

VII—Emotional health

20. Worry for lupus impact on future
21. Loss of income worry
22. Anxious
23. Depressed
24. Lupus and more health problems
25. Concern for lupus symptom longevity

VIII—Body image

26. Dislike appearance
27. Thought less of self
28. Lack control over appearance
29. Self-conscious of appearance
30. Embarrassed about others' perceptions

IX—Desires—goals

31. Ability to plan events
32. Overall life satisfaction
33. Life enjoyment
34. Fulfill career goals

VII—Emotional health

20. Worry for lupus impact on future
21. Loss of income worry
22. Anxious
23. Depressed
24. Lupus and more health problems
25. Concern for lupus symptom longevity

VIII—Body image

26. Dislike appearance
27. Thought less of self
28. Lack control over appearance
29. Self-conscious of appearance
30. Embarrassed about others' perceptions

IX—Desires—goals

31. Ability to plan events
32. Overall life satisfaction
33. Life enjoyment
34. Fulfill career goals

X—Social support

35. Support from friends
36. Support from family

XI—Coping

37. Focus to improve my situation
38. Learn to live with lupus
39. Strength from spiritual/religious beliefs

XII—Satisfaction with care

40. Dr accessible for questions
 41. Dr understood impact of lupus on me
 42. Dr gave me lupus info
 43. Dr discussed side effects of lupus meds
-

Anexo X – Descrição do questionário Inventário de Autorrelato da Adesão à Medicação (MASRI), adaptado de “*Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome*” (192)

Parte A – 6 itens

1. Quantas doses de fármacos não tomou ontem? (respostas: 0, 1, 2, 3, não sei...)
2. Quantas doses de fármacos não tomou anteontem? (respostas: 0, 1, 2, 3, não sei...)
3. Quantas doses de fármacos não tomou há 3 dias? (respostas: 0, 1, 2, 3, não sei...)
4. Quantas doses de fármacos não tomou nas últimas duas semanas? (respostas: 0, 1, 2, 3, não sei...)
5. Quando foi a última vez que se esqueceu de tomar a medicação? (respostas: hoje, ontem, na semana passada, há um mês, há mais de um mês, nunca me esqueci...)
6. Escala visual, onde 0% representa o esquecimento da toma de toda a medicação e 100% representa a toma de toda a medicação na respetiva posologia.

Parte B – 6 itens

1. No último mês quantas doses de fármacos tomou no horário certo? (respostas: nenhuma, poucas, menos de metade, cerca de metade, praticamente todas, não sei...)
2. No último mês quantas doses de fármacos tomou após mais ou menos meia hora do horário certo? (respostas: nenhuma, poucas, menos de metade, cerca de metade, praticamente todas, não sei...)
3. No último mês quantas doses de fármacos tomou após uma hora do horário certo? (respostas: nenhuma, poucas, menos de metade, cerca de metade, praticamente todas, não sei...)
4. No último mês quantas doses de fármacos tomou após duas hora do horário certo? (respostas: nenhuma, poucas, menos de metade, cerca de metade, praticamente todas, não sei...)
5. Escala visual, onde 0% representa o esquecimento da toma de toda a medicação e 100% representa a toma de toda a medicação na respetiva posologia, no intervalo de cerca de 2 horas após o horário de toma determinado
6. Escala visual, onde 0% representa o esquecimento da toma de toda a medicação e 100% representa a toma de toda a medicação na respetiva posologia, após mais de 2 horas do horário de toma determinado.

Anexo XI – Itens do Questionário de Identificação das Barreiras à Adesão à Medicação 30 (IMAB-Q 30) (193)

TDF Domain	IMAB-Q Item
Beliefs about consequences	I worry about the unwanted effects (eg harmful effects or side effects) of taking my medicines
	*If I do not take my medicines as prescribed, I think my condition will get worse
	I have my reasons for not taking my medicines as prescribed
Emotions	Taking my medicines as prescribed is a burden to me
	Taking my medicines as prescribed is an unwelcome reminder of my condition
	I have negative emotions (eg frustration, embarrassment anger) about taking my medicines as prescribed
Beliefs about capabilities	*I am confident that I could find ways to solve any difficulties that I have with taking my medicines as prescribed
	*I feel confident about all aspects of managing (ordering, collecting and taking) my medicines
	I do not think I could cope if my medication regime kept changing
Social influences	*I trust my doctor(s) with decisions about my healthcare
	I worry about what other people would think of me if they knew I took medicines
	*If I needed support from others to take my medicines as prescribed, I could get it
Goal conflicts	Life gets in the way of me taking my medicines as prescribed
	Taking my medicines as prescribed does not fit with my daily routine
	*I do not have to choose between paying for my prescriptions and paying for other things that are important to me
Memory/ attention/ decision making	*I remember to take my medicines as prescribed
	*I remember to order and collect my medicines on time
	I am easily distracted from taking my medicines
Environmental constraints	*I can easily get hold of my prescribed medicines from the pharmacy or surgery
	*Changes to my daily routine would not interfere with taking my medicines as prescribed
	*My pharmacy or surgery provides an efficient service for ordering and collecting my medicines
Knowledge	*I know how to take my medicines as prescribed
	*I have the information that I need to be able to easily order and collect my prescriptions
	*I know enough about my medicines to decide whether to take them
Motivation	*Taking my medicines as prescribed is high on my list of priorities
	*I intend to take my medicines as prescribed
	*I am motivated to take my medicines as prescribed
Skills	*I am physically able to take my medicines as prescribed
	*Telling my medicines apart from each other would not be a problem for me
	*I have a system in place to help me order, collect and take my medicines as prescribed

13. Bibliografia

1. Singh B., Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo*. 2020. 72(3): 154–169.
2. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA*. 2024. 331(17): 1480–1491.
3. La Cava A. Overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Em: Tsokos GC, editor. *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects*. 2a. Andre Gerhard Wolff; 2020. p. 69.
4. Koo M. Systemic lupus erythematosus research: A bibliometric analysis over a 50-year period. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. 18(13): 1–14.
5. Lam N-C V., Brown JA, Sharma R. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2023. 107(4): 383–395.
6. Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *J Clin Med*. 2021. 10(2): 1–12.
7. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther*. 2020. 7(3): 433–446.
8. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic Lupus Erythematosus: Is It One Disease? *Reumatol Clin*. 2016; 12(5): 274–281
9. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020; 16(1): 19–30.
10. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019; 96: 1–13.
11. Lupus Foundation of America. The four different types of lupus. Washington, DC; 2022 [consultada a abril de 2024]. Disponível em: <https://www.lupus.org/resources/the-four-different-types-of-lupus>
12. Johns Hopkins Lupus Center. Types of Lupus. Maryland. [consultada a abril de 2024]. Disponível em: <https://www.hopkinslupus.org/lupus-info/types-lupus/>
13. Lupus Research Alliance. About Lupus. Nova Iorque. [consultada a abril de 2024]. Disponível em: <https://www.lupusresearch.org/understanding-lupus/what-is-lupus/about-lupus/>
14. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019. 71(9): 1400-1412.
15. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020. 32(6): 590–596.
16. Akhil A, Bansal R, Anupam K, Tandon A, Bhatnagar A. Systemic lupus erythematosus: latest insight into etiopathogenesis. *Rheumatol Int*. 2023. 43(8): 1381–1393.

17. Shaikh MF, Jordan N, D’Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *J Clin Med*. 2017. 17(1): 78–83.
18. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New horizons in the genetic etiology of systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: Monogenic lupus and beyond. *J Clin Med*. 2020; 9(3).
19. Ha E, Bae SC, Kim K. Recent advances in understanding the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol*. 2022. 44(1): 29–46.
20. Harley ITW, Sawalha AH. Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clin Immunol*. 2022. 236.
21. Riquelme M, Rodríguez R. Rare Variants in Systemic Lupus Erythematosus: From Monogenic to Polygenic Disease. *Med Res Arch*. 2023. 11(10).
22. Schartz ND, Tenner AJ. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2020. 17(354): 1–25.
23. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis*. 2023. 82: 999–1014.
24. Refai RH, Hussein MF, Abdou MH, Abou-Raya AN. Environmental risk factors of systemic lupus erythematosus: a case–control study. *Sci Rep*. 2023. 13(1): 1–12.
25. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022. 14(10).
26. Moretti M, Treppo E, Monti S, La Rocca G, Del Frate G, Delvino P, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023. 41: 765–773.
27. Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *J Rheumatol*. 2023. 50: 27–35.
28. Habet K. Rheumatology Advisor. Systemic Lupus Erythematosus. 2022. [consultada a maio de 2024]. Disponível em: https://www.rheumatologyadvisor.com/ddi/systemic-lupus-erythematosus/#Systemic_Lupus_Erythematosus_Presentation
29. Gilliam J, Sontheimer R. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981. 4(4): 471–475
30. Vale ECS do, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2023. 98(3): 355–372.
31. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Ger Soc Dermatology*. 2007. 5(12): 1124–1137.
32. Shope C, Andrews L, Cunningham M, Connett J. REPORT A case of Rowell syndrome with excellent improvement following anifrolumab. *JAAD Case Reports*. 2023. 31: 27–30.
33. Fareez F, Moodley J, Popovic S, Qiang J. Rheumatoid nodules : a narrative review of histopathological progression and diagnostic consideration. *Clin Rheumatol*. 2023. 42(7): 1753–65.
34. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Gniadecki R. Lichen Planus. *Font Med*. 2021. 8.

35. Rabba S, Hali F, Marnissi F, et al. Papulonodular Mucinosis Associated With Subacute Lupus Case Presentation. *Cureus*. 2022 14(3).
36. Pollock S, Swamy MR, Tremblay ES, Shen L. Acanthosis nigricans in the pediatric population : a narrative review of the current approach to management in primary care. *Pediatric Med*. 2022. 5.
37. Gonçalves MR, Emílio A, Anes M, Afonso A, Neves VH, Rendeiro C. Cutis Laxa. *Acta Pediatr Port*. 2008. 39(6): 250–252.
38. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Ann Dermatol Venereol*. 2018. 145(12): 735–740.
39. Elahmar H, Feldman BM, Johnson SR. Management of Calcinosis Cutis in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2022. 49: 980–989.
40. Konstantinov KN, Roldan CA, Konstantinov NA. Sclerodactyly, Tongue Telangiectasias, Premature Severe Aortic Stenosis, and RNA Polymerase III Autoantibodies in a Patient with Syncope. *Am J Med*. 2023. 137(3).
41. Alves P, Simões M, Esperto H, Costa JN. Vasculite urticariforme – Um caso clínico. *Revista Sociedade Port Med Int*. 2014. 21(1): 44–45.
42. Azevedo SM De, Rocha DI. Púrpura De Henoch-Schonlein na Idade Avançada : Olhar Além da Pele. *Revista Sociedade Port Med Int*. 2022. 29(1): 33–66.
43. Waki D, Onishi A. Large vessel vasculopathy in a patient with systemic lupus erythematosus : a case report. *Journal Medical Case Reports*. 2019. 13.
44. Borges AS, Campos S, Brasileiro A. Telangiectasia Mucosa e Periungual como Índícios de Doença Sistêmica. *Acta Pediatr Port*. 2018. 31(2): 133.
45. Criado PR, Faillace C, Magalhães LS, Brito K, Carvalho JF De. Livedo reticular : classificação , causas e diagnósticos diferenciais. *Acta Reumatol Port*. 2012. 37: 218–225.
46. Torpy JM, Burke AE, Golub RM. Thrombophlebitis. *JAMA*. 2011. 305(13).
47. Caldito EG, Kaul S, Caldito NG, Piette W, Mehta S. Erythromelalgia. Part I: Pathogenesis, clinical features, evaluation, and complications. *J Am Acad Dermatol*. 2023. 90(3): 453–462.
48. Bertão M V, Fonseca TA, Vasconcelos C. Estudo de Prevalência do Fenómeno de Raynaud na Região do Grande Porto. *Revista Sociedade Port Med Int*. 2018. 25(4): 268–274.
49. European Lupus Society. Lupus White Book. Milão. 2022.
50. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology*. 2020. 59: 4–11.
51. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*. 2006. 1.
52. Santos-Araújo C, Pestana M. Tratamento da nefrite lúpica. *Acta Med Port*. 2008. 21(3): 259–272.
53. Tani C, Elefante E, Arnaud L, Barreira SC, Bulina I, Cavagna L, et al. Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: a review on frequency and clinical presentation. *Clin Exp Rheumatol*. 2022. 40: 93–102.

54. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023. 82: 351–356.
55. Barber MR, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021. 17(9): 515–532.
56. Verstappen SM. Lupus UK. Epidemiology of Lupus. Manchester [consultada a maio de 2014]. Disponível em: <https://lupusuk.org.uk/medical/lupus-diagnosis-treatment/introduction-to-lupus/epidemiology-of-lupus/>
57. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2018. 14.
58. Robinson GA, Wilkinson MGL, Wincup C. The Role of Immunometabolism in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2022. 12.
59. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, Gioia C, Nguyen BL, Spadea L, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2023. 24(7): 2–23.
60. Macedo ACL, Isaac L. Systemic lupus erythematosus and deficiencies of early components of the complement classical pathway. *Front Immunol.* 2016. 7(55): 1–7.
61. Ma K, Du W, Wang X, Yuan S, Cai X, Liu D, et al. Multiple functions of B cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2019. 20(23).
62. Xiang M, Wang Y, Gao Z, Wang J, Chen Q, Sun Z, et al. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and systemic lupus erythematosus: A Mendelian randomization. *Front Immunol.* 2023. 13: 1–10.
63. Rincón-Delgado KL, Tovar-Sánchez C, Fernández-Ávila DG, Rodríguez C. LS. Role of cytokines in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Rev Colomb Reumatol.* 2021. 28(S2): 144–155.
64. Manson JJ, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neth J Med.* 2003. 61(11): 343–346.
65. Lai KN, Yap DYH. Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: From basics to recent advances. *J Biomed Biotechnol.* 2010:1–10.
66. Lou H, Ling GS, Cao X. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: From immunopathology to therapeutic target. *J Autoimmun.* 2022. 132.
67. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med.* 2023. 74: 339–352.
68. Adamichou C, Genitsaridi I, Nikolopoulos D, Nikoloudaki M, Repa A, Bortoluzzi A, et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): a simple, clinician-friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021. 80(6): 758–766.
69. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021. 80(1): 14–25.
70. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules.* 2021. 11(7): 1–16.

71. Irure-ventura J, Marcos L. Disease criteria of systemic lupus erythematosus (SLE); the potential role of non-criteria autoantibodies. *J Translational Autoimmun.* 2022. 5: 1–9.
72. Sudoł-Szopińska I, Żelnio E, Olesińska M, Gietka P, Ornowska S, Power DJ, et al. Update on Current Imaging of Systemic Lupus Erythematosus in Adults and Juveniles. *J Clin Med.* 2022. 11(17).
73. Arora S, Isenberg DA, Castrejon I. Measures of Adult Systemic Lupus Erythematosus: Disease Activity and Damage. *Arthritis Care Res.* 2020. 72(S10): 27–46.
74. Frazzei G, van Vollenhoven RF, de Jong BA, Siegelaar SE, van Schaardenburg D. Preclinical Autoimmune Disease: a Comparison of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Multiple Sclerosis and Type 1 Diabetes. *Front Immunol.* 2022. 13.
75. Fijałkowska A, Wojtania J, Woźniacka A, Robak E. Psoriasis and Lupus Erythematosus—Similarities and Differences between Two Autoimmune Diseases. *J Clin Med.* 2024. 13(15): 1–21.
76. Dybowska-Gołota I, Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Żuber Z. Psoriasis and systemic lupus erythematosus in children - Literature review based on case report. *Reumatologia.* 2020. 58(1): 48–55.
77. Wang Q, Jia S, Lu Q, Zhao M. Systemic lupus erythematosus is associated with the risk of coeliac disease: a Mendelian randomisation study. *Autoimmunity.* 2023. 56(1).
78. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: Trends over time and major contributors. *Rheumatol.* 2020. 59: 29–38.
79. Mehta P, Gasparyan AY, Zimba O, Kitas GD. Systemic lupus erythematosus in the light of the COVID-19 pandemic: infection, vaccination, and impact on disease management. *Clin Rheumatol.* 2022. 41(9): 2893–2910.
80. Hamouda RK, Arzoun H, Sahib I, Escudero Mendez L, Srinivasan M, Shoukrie SI, et al. The Comorbidity of Endometriosis and Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus.* 2023. 15(7).
81. Stamm B, Barbhaiya M, Siegel C, Lieber S, Lockshin M, Sammaritano L. Infertility in systemic lupus erythematosus: what rheumatologists need to know in a new age of assisted reproductive technology. *Lupus Sci Med.* 2022. 9.
82. Hardenbergh D, Naik R, Manno R, Azar A, Monroy Trujillo JM, Adler B, et al. The Cancer Risk Profile of Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Clin Rheumatol.* 2022. 28(1): 257–262.
83. Cornet A, Mazzoni D, Edwards A, Monzani D, Pravettoni G, Andersen J, et al. Coping with systemic lupus erythematosus in patients' words. *Lupus Sci Med.* 2022. 9(1).
84. Broderick L, Chen W-H, Levy R, Mitchell Foster A, Umanzor Figueroa C, Gairy K, et al. Development of a Conceptual Model to Understand Disease Burden in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Organ Damage. *J Heal Econ Outcomes Res.* 2023. 10(2): 30–38.
85. Arora S, Block JA, Nika A, Sequeira W, Katz P, Jolly M. Does higher quality of care in systemic lupus erythematosus translate to better patient outcomes? *Lupus.* 2023. 32(6): 771–780.
86. Cornet A, Andersen J, Myllys K, Edwards A, Arnaud L. Living with systemic lupus

- erythematosus in 2020: A European patient survey. *Lupus Sci Med*. 2021. 8(1).
87. Barraclough M, Howe A, Soberanis A, Kakvan M, Chattu V, Bani-fatemi A, et al. The Effects of Systemic Lupus – Related Cognitive Impairments on Activities of Daily Living and Life Role Participation: A Qualitative Framework Study. *ACR Open Rheumatol*. 2024. 6(1): 21–30.
 88. Id AD, Soltani H, Tahereh S, Id F, Id AB, Soleymani H, et al. Depression, anxiety, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatologia*. 2023. 61(5): 368–374.
 89. Macejova Z, Geckova AM, Husarova D, Zarikova M, Kotradyova Z. Living with systematic lupus erythematosus: A profile of young female patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. 17(4).
 90. Kernder A, Elefante E, Chehab G, Tani C, Mosca M, Schneider M. The patient's perspective: Are quality of life and disease burden a possible treatment target in systemic lupus erythematosus? *Rheumatology*. 2020. 59: 63–68.
 91. Hashemi S, Farahbakhsh S, Aghakhani Z, MomayezanMarnani A, Hemati N, Hashemi S. Health-related quality of life and its related factors in patients with systemic lupus erythematosus in southwest Iran: a cross-sectional study. *BMC Psychol*. 2023. 11(1): 1–8.
 92. Olesińska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018. 56(1): 45–54.
 93. Ferreira PL, Cunha RN, Macieira C, Fontes T, Inês LS, Maduro A, et al. Creation and Validation of the European Portuguese Version of the Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire. *Int J Environ Res Public Health*. 2023. 20(2): 1–11.
 94. Faria R, Alves R, Oliveira DG, Vasconcelos C. Validation of a disease-specific health-related quality of life measure in adult Portuguese patients with systemic lupus erythematosus: LupusQoL-PT. *ARP Rheumatol*. 2022. 3: 210–217.
 95. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020. 64: 24–30.
 96. Silva ACB Da, Sun SY, Campanharo FF, Morooka LT, Cecatti JG, Mattar R. Maternal Near Miss in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2023. 45(1): 11–20.
 97. Zhang S, Han X, Liu W, Wen Q, Wang J. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023. 308: 63–71.
 98. Gómez Ramírez OJ, Ospina Olarte JY, Gerónimo Malaver JE, Mejía Figue EC. My first years with lupus: A point of view from the experience of a young woman. *Rev Colomb Reumatol*. 2021. 28(4): 245–254.
 99. Ra JH, Leung J, Baker EA, Kim AHJ. Patient Perspective on Using Digital Resources to Address Unmet Needs in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2021. 73(11): 1568–1576.
 100. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018. 57(1): 1–45.
 101. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E,

- Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin*. 2019. 15(1): 3–20.
102. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024. 83(1): 15–29.
103. Dionigi R, Boni L, Rausei S, Rovera F, Dionigi G. History of splenectomy. *Int J Surg*. 2013. 11(S1): S42–S43.
104. Faria R, Bucur A, Gordinho A, Falcão L, Carrão A, Fernandes S, et al. Therapeutic plasmapheresis: Seven year experience of an intensive care unit in Portugal. *Acta Med Port*. 2022. 35(3): 176–183.
105. Saulescu IC, Opris-Belinski D, Balanescu AR, Pavel B, Gica N, Panaitescu AM. Preparing for Pregnancy in Women with Systemic Lupus Erythematosus—A Multidisciplinary Approach. *Medicina*. 2022. 58(10): 1–17.
106. Zucchi D, Fischer-Betz R, Tani C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023. 37(4): 101860.
107. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020. 16(3): 155–166.
108. Téllez Arévalo AM, Quaye A, Rojas-Rodríguez LC, Poole BD, Baracaldo-Santamaría D, Tellez Freitas CM. Synthetic Pharmacotherapy for Systemic Lupus Erythematosus: Potential Mechanisms of Action, Efficacy, and Safety. *Medicina*. 2023. 59(56): 1–47.
109. RCM de Hidroxicloroquina Accord 200 mg comprimidos revestidos por película. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed). 2023.
110. Fasano S, Messiniti V, Iudici M, Coscia MA, Ciccica F. Hydroxychloroquine daily dose, hydroxychloroquine blood levels and the risk of flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023. 10(1): 1–6.
111. Conceição J. Corticoterapia e disfunção adrenal. Universidade do Algarve – Faculdade de Ciências e Tecnologias. 2022.
112. Linardi A, Santos-Junior JG, Richtzenhain MHV, Rocha e Silva TAA da. Farmacologia Essencial. 2016.
113. RCM de Ledertrexato 2,5mg comprimidos de metotrexato. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2023.
114. Lupus Europe. METOTREXATO. [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://lupus100.org/pt/anexes/methotrexate>
115. Parnham MJ. Methotrexate. *Compendium of Inflammatory Diseases*. Springer, Basel. 2017: 934–942.
116. Ordem dos Farmacêuticos. Que cuidados observar na dispensa de metotrexato para tratamento de doenças autoimunes?. Lisboa; 2020. [consultada a julho de 2024] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/que-cuidados-observar-na-dispensa-de-metotrexato-para-tratamento-de-doencas-autoimunes/>
117. DrugBank Online. Azathioprine. 2024. [consultada a julho de 2024] Disponível em:

<https://go.drugbank.com/drugs/DB00993>

118. RCM de Azafalk comprimidos revestidos por película de azatioprina. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2021.
119. RCM de Micofenolato de Mofetil Aristo 500 mg comprimidos revestidos por película. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2022.
120. Lupus Europe. MICOFENOLATO MOFETIL [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://lupus100.org/pt/anexes/mycophenolate-mofetil>
121. DrugBank Online. Mycophenolate mofetil hydrochloride. [consultada a julho de 2024] Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001477>
122. Chan J, Walters GD, Puri P, Jiang SH. Safety and efficacy of biological agents in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *BMC Rheumatol.* 2023. 7(37): 1–21.
123. RCM de Benlysta 200 mg solução injetável e 120/400 mg pó para concentrado para solução para perfusão de Belimumab. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2016.
124. Lupus Europe. BELIMUMAB [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://lupus100.org/pt/anexes/belimumab>
125. Joy A, Muralidharan A, Alfaraj M, Shantharam D, Cherukuri ASS, Muthukumar A. The Role of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus.* 2022. 14(6): 1–11.
126. RCM de Saphnelo 300 mg de anifrolumab concentrado para solução para perfusão. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2022.
127. Lupus Europe. ANIFROLUMAB [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://lupus100.org/pt/anexes/anifrolumab>
128. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020. 382(3): 211–221.
129. Lupus Europe. Tacrolimus [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://lupus100.org/pt/anexes/tacrolimus>
130. DrugBank Online. Tacrolimus. 2024 [consultada a julho de 2024] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00864>
131. RCM de Advagraf cápsulas de tacrolímus de libertação prolongada. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2012.
132. DrugBank Online. Cyclosporina. 2024 [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00091>
133. RCM de Ciclosporina Generis cápsulas moles. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2023.
134. RCM de Lupkynis 7,9 mg de voclosporina cápsulas moles. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2022.
135. DrugBank Online. Voclosporin. 2022 [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11693>

136. Kale A, Shelke V, Lei Y, Gaikwad AB, Anders HJ. Voclosporin: Unique Chemistry, Pharmacology and Toxicity Profile, and Possible Options for Implementation into the Management of Lupus Nephritis. *Cells*. 2023. 12(20): 1–15.
137. Menn-Josephy H, Hodge LS, Birardi V, Leher H. Efficacy of Voclosporin in Proliferative Lupus Nephritis with High Levels of Proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024. 19(3): 309–318.
138. Lupus Europe. Voclosporina [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://lupus100.org/pt/anexes/voclosporin>
139. DrugBank Online. Cyclophosphamide. 2024 [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00531>
140. RCM de Endoxan, 50 mg de ciclofosfamida comprimido revestido. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2013.
141. Lupus Europe. RITUXIMAB [consultada a julho de 2024]. Disponível em: <https://lupus100.org/pt/anexes/rituximab>
142. RCM de MabThera 100/500 mg de rituximab concentrado para solução para perfusão. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). 2008.
143. Tanaka Y, Nakayamada S, Yamaoka K, Ohmura K, Yasuda S. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2023. 33(1): 145–153.
144. Chang A, Winqvist NW, Wescott AB, Lattie EG, Graham AK. Systematic review of digital and non-digital non-pharmacological interventions that target quality of life and psychological outcomes in adults with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2021. 30(7): 1058–1077.
145. Jiao H, Acar G, Robinson GA, Ciurtin C, Jury EC, Kalea AZ. Diet and Systemic Lupus Erythematosus (SLE): From Supplementation to Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19(19).
146. Parodis I, Girard- C, Arnaud L, Distler O, Domján A, Ende CHM Van Den, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024. 83: 720–729.
147. Galoppini G, Marangoni A, Cirilli F, Ruffilli F, Garaffoni C, Govoni M, et al. Optimizing Patient Care: A Systematic Review of Multidisciplinary Approaches for SLE Management. *J Clin Med*. 2023. 12(12).
148. Schlencker A, Messer L, Ardizzone M, Blaison G, Hirschberger O, Dahan E, et al. Improving patient pathways for systemic lupus erythematosus: a multistakeholder pathway optimisation study. *Lupus Sci Med*. 2022. 9(1): 1–7.
149. Correa Rodríguez M, Rueda Medina B, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Gil Gutiérrez R, Ortego Centeno N. Adherence to antimalarials and glucocorticoids treatment and its association with self-reported disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2023. 32(1): 74–82.
150. Hardy C, Gladman DD, Su J, Rozenbojm N, Urowitz MB. Barriers to medication adherence and degree of nonadherence in a systemic lupus erythematosus (SLE) outpatient population. *Rheumatol Int*. 2021. 41(8): 1457–1464.
151. Farinha F, Freitas F, Águeda A, Cunha I, Barcelos A. Concerns of patients with systemic

- lupus erythematosus and adherence to therapy – a qualitative study. *Patient Prefer Adherence*. 2017. 11: 1213–1219.
152. Emamikia S, Gomez A, Adahl T, Perner G Von, Enman Y, Chatzidionysiou K, et al. Factors associated with non-adherence to medications in systemic lupus erythematosus: Results from a Swedish survey. *Lupus*. 2024. 33(6): 615–628.
 153. Lupus. MISSÃO [consultada a agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.lupus.pt/missao/>
 154. Mendoza Pinto C, García Carrasco M, Campos Rivera S, Munguía Realpozo P, Etchegaray Morales I, Ayón Aguilar J, et al. Medication adherence is influenced by resilience in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021. 30(7): 1051–1057.
 155. Sah SK, R S, Ramesh M, Chand S. Impact of pharmacist care in the management of autoimmune disorders: A systematic review of randomized control trials and non-randomized studies. *Res Soc Adm Pharm*. 2021. 17(9): 1532–1545.
 156. Al Hussaini M, Hammouda EI, Hammouda AE. Optimizing pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus: The pharmacist role. *Int J Clin Pharm*. 2014. 36(4): 684–692.
 157. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária [consultada a agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
 158. Lee KMK, Koeper I, Johnson ME, Page A, Rowett D, Johnson J. Multidisciplinary perspectives on roles of hospital pharmacists in tertiary settings: a qualitative study. *Int J Qual Heal Care*. 2024. 36(1): 1–9.
 159. Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico. 2013: 1–3.
 160. Portaria n.o 173/2021 de 20 de agosto. Diário da República. 2021.
 161. Ordem dos Farmacêuticos. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA [consultada a agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
 162. Durcan L, O’Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019. 393: 2332–2343.
 163. Luo S, Long H, Lu Q. Recent advances in understanding pathogenesis and therapeutic strategies of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2020. 89: 1–6.
 164. Huang H. Immunotherapeutic approaches for systemic lupus erythematosus: early overview and future potential. *Med Rev*. 2023. 3(6): 452–464.
 165. Werth VP, Furie RA, Romero-Diaz J, Navarra S, Kalunian K, van Vollenhoven RF, et al. Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Cutaneous Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2022. 387(4): 321–331.
 166. ClinicalTrials.gov. A Study to Learn About the Safety of Litifilimab (BIIB059) Injections and Whether They Can Improve Symptoms of Adult Participants Who Have Systemic Lupus Erythematosus (TOPAZ-1) [consultada a setembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895241#study-plan>

167. ClinicalTrials.gov. A Study to Learn About the Safety of Litifilimab (BIIB059) Injections and Whether They Can Improve Symptoms of Adult Participants Who Have Systemic Lupus Erythematosus (TOPAZ-2) [consultada a setembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04961567#study-plan>
168. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022. 81(1): 100–107.
169. ClinicalTrials.gov. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Obinutuzumab In Patients With ISN/RPS 2003 Class III Or IV Lupus Nephritis (REGENCY) [consultada a setembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221477#study-plan>
170. Merrill JT, Tanaka Y, D’Cruz D, Vila-Rivera K, Siri D, Zeng X, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib or Elsubrutinib Alone or in Combination for Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024. 0(0): 1–12.
171. Aringer M, Alarcón-Riquelme ME, Clowse M, Pons-Estel GJ, Vital EM, Dall’Era M. A glimpse into the future of systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022. 14(6): 1–14.
172. Morand EF, Vital EM, Petri M, van Vollenhoven R, Wallace DJ, Mosca M, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). *Lancet*. 2023. 401(10381): 1001–1010.
173. Petri M, Bruce IN, Dörner T, Tanaka Y, Morand EF, Kalunian KC, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). *Lancet*. 2023. 401(10381): 1011–1019.
174. Eli Lilly and Company. Updates on OLUMIANT® (baricitinib) Phase 3 lupus program and FDA review for atopic dermatitis. 2022. 1–5.
175. Schilirò D, Silvagni E, Ciribè B, Fattorini F, Maccarrone V, Elefante E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024. 42: 583–592.
176. Abuqayyas L, Cheng LE, Teixeira dos Santos M, Sullivan BA, Ruiz-Santiago N, Wang H, et al. Safety and Biological Activity of Rozibafusp alfa, a Bispecific Inhibitor of Inducible Costimulator Ligand and B Cell Activating Factor, in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results of a Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple A. *ACR Open Rheumatol*. 2022. 4(10): 903–911.
177. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of AMG 570 in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) [consultada a setembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058028#study-plan>
178. EU Clinical Trials Register. A Phase 2 Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 570 in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) With Inadequate Response to Standard of Care (SOC) Therapy [consultada a setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000328-16/FR>
179. Morand E, Pike M, Merrill JT, van Vollenhoven R, Werth VP, Hobar C, et al. Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*.

2023. 75(2): 242–252.
180. Arriens C, Askanase A, Furie R, Morand EF, Van Vollenhoven R, Connors K, et al. Design of 2 phase 3, double-blind, placebo-controlled, global trials of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82: 1463
 181. Van Leuven SI, Duivenvoorden R. CAR-T cell therapy in systemic lupus erythematosus and beyond: A brave new world? *Rheumatology*. 2024. 63(5): 1192–1194.
 182. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease — A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med*. 2024. 390(8): 687–700.
 183. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol*. 2002. 29(2): 288–291.
 184. Sociedad Española de Reumatología. BILAG-2004 INDEX. 2009.
 185. Karlson EW, Daltroy LH, Rivest C, Ramsey-Goldman R, Wright EA, Partridge AJ, et al. Validation of a systemic lupus activity questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus*. 2003. 12(4): 280–286.
 186. Askanase AD, Daly RP, Okado M, Neville K, Pong A, Hanrahan LM, et al. Development and content validity of the Lupus Foundation of America rapid evaluation of activity in lupus (LFA-REALTM): A patient-reported outcome measure for lupus disease activity. *Health Qual Life Outcomes*. 2019. 17(1): 1–14.
 187. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005. 125(5): 889–894.
 188. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: Progress report and experience in the field. *Lupus*. 1999. 8(8): 632–637.
 189. Leong KP, Kong KO, Thong BYH, Koh ET, Lian TY, Teh CL, et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology*. 2005. 44(10): 1267–1276.
 190. Meacock R, Harrison M, McElhone K, Abbott J, Haque S, Bruce I, et al. Mapping the disease-specific LupusQoL to the SF-6D. *Qual Life Res*. 2015. 24(7): 1749–1758.
 191. Azizoddin DR, Olmstead R, Cost C, Jolly M, Ayeroff J, Racaza G, et al. A multi-group confirmatory factor analyses of the LupusPRO between southern California and Filipino samples of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017. 26(9): 967–974.
 192. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *Aids*. 2002. 16(2): 269–277.
 193. Bhattacharya D, Brown TJ, Clark AB, Dima AL, Easthall C, Taylor N, et al. Validation of the Identification of Medication Adherence Barriers Questionnaire (IMAB-Q); a Behavioural Science-Underpinned Tool for Identifying Non-Adherence and Diagnosing an Individual’s Barriers to Adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2023. 17: 2991–3000.