

## O acometimento cutâneo do Lúpus Eritematoso e as principais estratégias utilizadas para seu tratamento

### Skin involvement in Lupus Erythematosus and the main strategies used to treat it

DOI:10.34119/bjhrv7n1-048

Recebimento dos originais: 05/12/2023

Aceitação para publicação: 09/01/2024

#### **Amanda Marçal Gonçalves**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG

E-mail: amanda-m-goncalves@hotmail.com

#### **Ana Rosa Ferreira Bastos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG

E-mail: ana\_bastos@cienciasmedicasmg.edu.br

#### **Ana Laura Vaz de Mello Frattari**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG

E-mail: analaurafrattari@gmail.com

#### **Camila Machado Rabelo**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG

E-mail: camilamr9903@gmail.com

#### **Gabriela Herani da Costa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG

E-mail: gabiherani@icloud.com

#### **Amanda Freitas Pompeu dos Santos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG

E-mail: amandapompeuhp@hotmail.com

**Eduarda Pandiá Câmara Mattos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG

E-mail: eduardapandia@hotmail.com

**Marina Vilela Pires Coelho**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG

E-mail: marinacoelho45@yahoo.com.br

**Rafael Nascimento de Moraes**

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)

Endereço: Rua Doutor Adjalme da Silva Botelho, 20, Seminario, Ubá - MG, CEP: 36506-022

E-mail: rafaelnsearom@gmail.com

**RESUMO**

O lúpus eritematoso é uma doença autoimune com manifestações clínicas diversas, sendo que o acometimento cutâneo pode se manifestar como uma condição exclusivamente de pele, lúpus eritematoso cutâneo (LEC), ou como parte das várias apresentações do lúpus eritematoso sistêmico (LES). As lesões cutâneas causadas pela doença podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, principalmente devido à sua persistência crônica e às sequelas desfigurantes que podem resultar delas. Nesse contexto, as abordagens terapêuticas atuais podem beneficiar os pacientes, porém persistem várias necessidades não atendidas, incluindo o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e menos tóxicos. O objetivo do presente artigo é revisar a literatura acerca do acometimento cutâneo do lúpus eritematoso e as principais estratégias utilizadas para seu tratamento. Realizou-se uma revisão integrativa a partir das bases de dados PubMed, MEDLINE e SciELO, mediante a utilização dos descritores: “Cutaneous lupus erythematosus” e “Cutaneous lupus erythematosus AND treatments”. Foram selecionados 18 artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2018 a 2023. O desenvolvimento de lúpus eritematoso envolve condições complexas, influenciadas por múltiplos fatores genéticos e ambientais. Em relação aos fatores genéticos, destaca-se o acometimento de genes relacionados à apoptose celular, migração de leucócitos, via do interferon tipo I, cascata de complemento, apresentação de antígenos e produção de anticorpos. Já em relação às influências ambientais, evidencia-se a exposição à radiação ultravioleta (UVA e UVB), o consumo de medicamentos indutores e o tabagismo como possíveis gatilhos. No tratamento, é essencial adotar medidas gerais, como a fotoproteção e a suplementação de vitamina D, além da abstinência ao tabagismo, caso esteja presente. A terapêutica medicamentosa envolve medicamentos tópicos, como corticosteroides tópicos e inibidores da calcineurina, e sistêmicos, como corticosteroides e retinoides sistêmicos, antimaláricos, imunomoduladores, anti-inflamatórios e imunossupressores. Ademais, existem terapias biológicas emergentes, que visam células do sistema imunológico ou moléculas pró-inflamatórias, sendo possível citar a Rituximabe, Belimumabe, BIIB059, Anifrolumabe, AMG 811, Baricitinibe e Ustekinumabe como integrantes de estudos promissores. A percepção do acometimento cutâneo do lúpus eritematoso como uma condição digna de estudo independente é fundamental para pacientes que sofrem de LEC sem LES associado, além daqueles com LES que têm um bom controle da doença, mas enfrentam lesões cutâneas resistentes ao tratamento. Dessa forma, a compreensão aprofundada das melhores abordagens terapêuticas é fundamental

para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e o desenvolvimento de diretrizes de tratamento eficazes para essa condição dermatológica.

**Palavras-chave:** terapêutica, doença autoimune, Lúpus Eritematoso Cutâneo.

## ABSTRACT

Lupus erythematosus is an autoimmune disease with diverse clinical manifestations, and skin involvement can manifest as an exclusively skin condition, cutaneous lupus erythematosus (CLE), or as part of the various presentations of systemic lupus erythematosus (SLE). The skin lesions caused by the disease can have a significant impact on patients' quality of life, mainly due to their chronic persistence and the disfiguring sequelae that can result from them. In this context, current therapeutic approaches can benefit patients, but several unmet needs remain, including the development of more effective and less toxic drugs. The aim of this article is to review the literature on skin involvement in lupus erythematosus and the main strategies used to treat it. An integrative review was carried out using the PubMed, MEDLINE and SciELO databases, using the descriptors: "Cutaneous lupus erythematosus" and "Cutaneous lupus erythematosus AND treatments". Eighteen articles were selected in Portuguese, English and Spanish, published between 2018 and 2023. The development of lupus erythematosus involves complex conditions, influenced by multiple genetic and environmental factors. With regard to genetic factors, genes related to cell apoptosis, leukocyte migration, the type I interferon pathway, the complement cascade, antigen presentation and antibody production stand out. With regard to environmental influences, exposure to ultraviolet radiation (UVA and UVB), the use of inducing drugs and smoking are possible triggers. In terms of treatment, it is essential to adopt general measures, such as photoprotection and vitamin D supplementation, as well as abstinence from smoking, if present. Drug therapy involves topical drugs, such as topical corticosteroids and calcineurin inhibitors, and systemic drugs, such as systemic corticosteroids and retinoids, antimalarials, immunomodulators, anti-inflammatories and immunosuppressants. In addition, there are emerging biological therapies that target immune system cells or pro-inflammatory molecules, such as Rituximab, Belimumab, BIIB059, Anifrolumab, AMG 811, Baricitinib and Ustekinumab as part of promising studies. The perception of lupus erythematosus skin involvement as a condition worthy of independent study is fundamental for patients suffering from CLE without associated SLE, as well as those with SLE who have good disease control but face treatment-resistant skin lesions. In this way, an in-depth understanding of the best therapeutic approaches is key to improving patients' quality of life and developing effective treatment guidelines for this dermatological condition.

**Keywords:** therapeutics, autoimmune disease, Cutaneous Lupus Erythematosus.

## 1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso (LE) configura-se como uma enfermidade autoimune de vasta variedade de manifestações clínicas. As lesões cutâneas, em particular, podem exercer um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, principalmente devido à sua persistência crônica e às potenciais sequelas desfigurantes. Essas manifestações cutâneas podem se apresentar de duas maneiras: como uma condição exclusivamente de pele,

denominada lúpus eritematoso cutâneo (LEC), ou como parte de diversas manifestações do lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>1,2</sup>.

O LEC exclusivo demonstra uma prevalência duas a três vezes maior em comparação com o LES. A transição do lúpus cutâneo para a forma sistêmica é observada em uma faixa de 0 a 42% em adultos e de 0 a 31% em crianças<sup>1,2</sup>. A complexidade da classificação das manifestações cutâneas do lúpus eritematoso tornou-se objeto de atenção em 2010, quando Lipsker propôs uma abordagem classificatória com base em características clínicas e histopatológicas. Esta abordagem oferece uma estrutura sólida para compreender e tratar as distintas apresentações do LEC, incluindo o Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo (LEC-A), Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LEC-S), Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico (LEC-C) e suas variantes, como o Lúpus Eritematoso Cutâneo Intermitente e o Lúpus Eritematoso Bolhoso<sup>1</sup>.

O manejo eficaz do LEC é um desafio persistente em contextos clínicos, dada a ampla gama de opções terapêuticas disponíveis. As manifestações cutâneas no LES impactam significativamente a vida dos pacientes, variando desde erupções malares até úlceras orais, desempenhando, por conseguinte, um papel crucial nos critérios de diagnóstico estabelecidos<sup>1,2</sup>.

As estratégias de tratamento para o LEC abrangem desde medidas preventivas, como proteção solar e cessação do tabagismo, até terapias tópicas de alta potência, a exemplo de corticosteróides e inibidores de calcineurina. Em casos mais graves, terapias sistêmicas, como antimaláricos, imunossuppressores e até mesmo produtos biológicos, entram em consideração. Apesar das semelhanças com o LES, é notável a ausência de medicamentos aprovados especificamente para o tratamento do LEC, com a exceção notável da talidomida<sup>1</sup>.

Frente a esse cenário clínico complexo, uma abordagem individualizada para o manejo do LEC é essencial, levando em consideração a gravidade da doença, os subtipos específicos e as necessidades do paciente. Os antimaláricos, como a hidroxicloroquina, emergem como terapia sistêmica de primeira linha, enquanto outros agentes, como o metotrexato e produtos biológicos como belimumabe e rituximabe, estão sendo explorados com resultados promissores. Medidas de fotoproteção e terapia tópica continuam a ser elementos cruciais na abordagem global do tratamento<sup>1,3</sup>.

Diversas estratégias distintas, todas voltadas para modular o sistema imunológico, encontram-se atualmente em ativa investigação com o intuito de aprimorar o tratamento do lúpus eritematoso cutâneo. Um avanço de suma importância na avaliação da resposta terapêutica é a adoção do Índice de Atividade e Gravidade da Doença do LEC (CLASI), que agora desempenha o papel de desfecho primário ou secundário em ensaios clínicos<sup>3</sup>.

Embora a pesquisa clínica envolvendo pacientes com LEC seja limitada, terapias direcionadas contra as células dendríticas plasmocitoides (pDCs) e a sinalização de células B têm se mostrado promissoras. Um exemplo notável é o anticorpo monoclonal humanizado BIIB059, que tem como alvo o antígeno 2 das células dendríticas sanguíneas (BDCA2), um receptor expresso especificamente em pDCs. Ao ser ligado ao BIIB059, esse receptor é rapidamente internalizado, resultando na redução da produção de interferons tipo I, citocinas e quimiocinas pelas pDCs<sup>2,3</sup>.

A exposição à radiação ultravioleta (UV) emerge como um desencadeante relevante no contexto do LEC. A radiação UV altera a forma e o funcionamento dos queratinócitos, células da camada mais externa da pele, levando à produção direta de substâncias pró-inflamatórias, como citocinas (IL-1alfa, IL-1beta, IL-6, TNFalfa, IFNalfa) e à apoptose das células. Esses eventos desencadeiam o recrutamento de células do sistema imunológico, como linfócitos e pDCs, desencadeando a ativação do sistema imunológico. A ativação do sistema imunológico inato resulta em inflamação na pele e aumento na produção de substâncias reconhecidas como alvo, incluindo a proteína Ro/SS-A, induzida pelo interferon. Esse aumento estimula a resposta do sistema imunológico adaptativo, envolvendo células como linfócitos T citotóxicos e células plasmáticas. O aumento do interferon mantém a produção de citocinas e quimiocinas relacionadas à produção de anticorpos, que se acumulam na camada que separa a epiderme da derme, causando danos<sup>3,4</sup>.

A compreensão dessas intrincadas interações e o desenvolvimento de terapias direcionadas a esses mecanismos específicos são elementos fundamentais para o progresso no tratamento do LEC e para aprimorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição<sup>4</sup>.

Sendo assim, este artigo de revisão integrativa tem como propósito principal consolidar o conhecimento atual acerca das diversas manifestações cutâneas do lúpus eritematoso (LE), abrangendo suas características clínicas, métodos diagnósticos e abordagens terapêuticas específicas para o lúpus eritematoso cutâneo (LEC). O objetivo central desse esforço é contribuir para uma compreensão mais profunda e eficiente dessa complexa doença autoimune, destacando as estratégias terapêuticas disponíveis.

Ao longo desse processo, busca-se explorar as evidências existentes e identificar lacunas que demandem pesquisas adicionais, visando aprimorar não apenas a qualidade de vida dos pacientes, mas também o desenvolvimento de diretrizes de tratamento eficazes diante dessa intrincada condição dermatológica.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de agosto a setembro de 2023. A partir da escolha temática de demasiada relevância, o estudo foi composto pelas seguintes etapas: seleção nas bases de dados de impacto acadêmico-científico importante e seleção dos descritores utilizados para filtrar os dados; elaboração dos critérios de inclusão e exclusão de artigos para o presente estudo e seleção dos artigos que apresentavam-se de acordo com esses critérios; organização de itens selecionados e, por fim, apresentação e análise dos dados obtidos.

As bases de dados selecionadas foram PubMed, MEDLINE e SciELO. No Pubmed, os descritores utilizados foram: “Cutaneous lupus erythematosus” e “Cutaneous lupus erythematosus AND treatments”, sendo encontrados, respectivamente, 834 e 375 artigos. Na MEDLINE, foram encontrados 1.491 e 96 estudos para os mesmos descritores, respectivamente. Já na SciELO, foram encontrados 100 e 31 artigos. Assim, posteriormente, todos os estudos foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2018 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão literária, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a leitura de seus resumos e a seleção de quais artigos trouxeram conteúdos condizentes para o cumprimento dos objetivos, da relevância e da atualidade do presente estudo, restaram 14 artigos.

## 3 DISCUSSÃO

O envolvimento cutâneo do lúpus eritematoso (LE) tem repercussões diretas na qualidade de vida dos pacientes, manifestando-se tipicamente por erupções cutâneas, lesões discóides, úlceras e aumento da fotossensibilidade. Nesse contexto, torna-se imperativo a definição de abordagens terapêuticas personalizadas para cada caso, bem como a condução de estudos voltados para otimizar a eficácia de fármacos e métodos. Até o momento, não há aprovação, pelo Food and Drug Administration (FDA), de nenhum medicamento exclusivo para o lúpus eritematoso cutâneo (LEC)<sup>5</sup>.

A análise dos estudos revelou a prevalência de tratamentos tópicos, como corticosteroides e inibidores de calcineurina, além da presença de terapias sistêmicas, como antimaláricos, imunossupressores, retinoides, talidomida/lenalidomida e produtos biológicos.

Notavelmente, apenas a talidomida se configura como um tratamento específico para o LEC, enquanto os demais são opções também para o lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>3</sup>.

No tratamento da forma localizada da doença, a combinação de fotoproteção e corticosteroides tópicos de alta ou super alta potência tem se mostrado eficaz. Pacientes com doença mais extensa podem iniciar com corticosteroides tópicos, enquanto simultaneamente iniciam terapias sistêmicas de ação mais gradual, como antimaláricos e imunossupressores. Os antimaláricos destacam-se como tratamento de primeira linha em casos mais graves e sistêmicos<sup>3</sup>.

O tratamento tópico, embora insuficiente como monoterapia, revelou-se mais eficaz quando combinado a outras modalidades. Vale ressaltar que pomadas podem ocasionar problemas cutâneos, sendo soluções, espumas e géis geralmente mais tolerados em áreas com pelos, como axilas ou virilha<sup>6</sup>.

Dado que as radiações UVA e UVB induzem lesões de LEC, a fotoproteção torna-se crucial, com a recomendação de pelo menos 2 mg/cm<sup>2</sup> de protetor solar, com FPS mínimo de 50, aplicado 20-30 minutos antes da exposição solar. Protetores solares contendo óxido de zinco e dióxido de titânio oferecem ampla proteção contra raios UVA e UVB. Além disso, em virtude da orientação para redução da exposição solar, os níveis de vitamina D3 devem ser avaliados e suplementados conforme necessário<sup>6</sup>.

Os inibidores tópicos de calcineurina (TCIs) surgem como alternativas que poupam esteroides em áreas de pele mais fina, proporcionando benefícios semelhantes aos dos corticosteroides tópicos. Entre os TCIs, não há diferença comprovada entre tacrolimus e acetato de triancinolona, embora a associação de tacrolimus e a pomada clobetasol tenha demonstrado uma resposta aprimorada<sup>3</sup>.

Quanto aos imunomoduladores e anti-inflamatórios de segunda linha, como talidomida, lenalidomida e iberdomida, estes são considerados em casos graves. A talidomida, embora iniba a apoptose de queratinócitos induzida por UVB, é associada a sérios efeitos colaterais, incluindo polineuropatia periférica, eventos tromboembólicos e teratogenicidade. A lenalidomida, apesar de eficaz a longo prazo, apresenta astenia como efeito colateral mais comum, além de incidência de doenças cardiovasculares e câncer em 12,5% dos casos após a interrupção do medicamento<sup>7</sup>.

Os ésteres de ácido fumárico revelam-se eficazes em pequenas séries para tratar o lúpus eritematoso cutâneo (LEC), embora estejam associados a efeitos colaterais como náuseas, cólicas e diarreia. Quanto aos antimaláricos, especialmente a hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina e quinacrina, desempenham um papel crucial no tratamento do LEC grave ou disseminado, minimizando o risco de cicatrizes e/ou doença sistêmica. No entanto, seu uso

prolongado em casos mais leves deve ser evitado para prevenir efeitos colaterais, apesar de um estudo demonstrar uma resposta positiva de 91% ao tratamento com HCQ<sup>7</sup>.

Há indícios de que a eficácia da HCQ está relacionada à aderência ao tratamento, enquanto a resistência medicamentosa pode reduzir sua resposta ao longo do tempo. Outras pesquisas apontam que 75% dos pacientes respondem positivamente aos antimaláricos, tanto associados quanto não associados a corticoides tópicos. Um estudo sugere que doses diárias de até 400 mg de hidroxicloroquina são eficazes para a maioria dos pacientes com LEC, com uma faixa de eficácia de 50% a 97% e poucos efeitos adversos<sup>3,8,9</sup>.

Em relação aos efeitos colaterais, tanto a hidroxicloroquina quanto a cloroquina e o metotrexato apresentam complicações bem documentadas, como problemas estomacais e hepáticos, além de potenciais complicações oculares para as duas primeiras. O metotrexato, se usado durante a gravidez, está associado a danos ao desenvolvimento fetal<sup>10</sup>.

Os imunossuppressores, especialmente o metotrexato (MTX) e o micofenolato de mofetil (MMF), demonstram alta eficácia em casos de LEC com atividade cutânea. Estudos retrospectivos indicam que o MTX apresenta taxa de resposta de 98% em pacientes com LEC refratário, com eficácia comparável à cloroquina. No entanto, efeitos colaterais como supressão da medula óssea, fibrose pulmonar, hepatite e intolerância gastrointestinal foram observados. As diretrizes recomendam o MTX como terapia de segunda linha e o MMF como terapia de terceira linha em casos refratários, preferencialmente em combinação com antimaláricos<sup>3</sup>.

O uso de MTX deve ser cuidadosamente considerado, reservando-se para pacientes sem resposta aos antimaláricos ou com contraindicações. Monitorização rigorosa é crucial nos primeiros meses de uso e após aumentos de dose, evitando-se seu uso em pacientes alcoólatras, em uso de medicamentos hepatotóxicos, com esteatose hepática grave, insuficiência renal ou doença hepática subjacente. Além disso, devido à sua natureza teratogênica, a recomendação de contraceptivos adequados é essencial<sup>1</sup>.

Associada aos imunossuppressores, a dapsona representa uma opção de segunda linha para o lúpus eritematoso discóide (LED) refratário, subtipo da LEC-C, destacando-se por baixos efeitos colaterais. No entanto, sua utilização deve ser evitada por pacientes com deficiência de G6PD para prevenir a anemia hemolítica, assim como por portadores do alelo HLA-B13 para evitar a síndrome de hipersensibilidade à dapsona, que pode ser fatal<sup>7</sup>.

Na abordagem do lúpus eritematoso cutâneo (LEC), específico do lúpus eritematoso (LE), destaca-se a relevância de estratégias terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em relação ao lúpus eritematoso discóide (LED), um estudo sugere iniciar com esteroides tópicos e intralesionais como terapia inicial, recorrendo a esteroides sistêmicos em

casos de lesões resistentes. Dois estudos mencionam a azatioprina (AZA) e o micofenolato (MFM) como opções, com a AZA interferindo na replicação do DNA e o MFM inibindo a síntese de purinas específicas dos linfócitos. Ambos, apesar de causarem náuseas e vômitos, exibem eficácia em dosagens específicas, enquanto a AZA, ciclosporina e ciclofosfamida não são indicadas sem envolvimento sistêmico no LEC<sup>7,11</sup>.

No âmbito dos medicamentos biológicos, cujos alvos são células do sistema imunológico e moléculas pró-inflamatórias, há mais estudos sobre sua aplicação no lúpus eritematoso sistêmico (LES) do que no LEC. Essas terapias podem resultar em uma complicação cutânea rara conhecida como lúpus eritematoso cutâneo crônico (LEC-C), aumentando o risco de progressão para o lúpus eritematoso sistêmico<sup>5,9</sup>. O inibidor tópico de JAK R333 não demonstrou eficácia, ao contrário dos inibidores sistêmicos de JAK, como tofacitinib, ruxolitinib e baricitinib, que apresentaram melhorias nas lesões cutâneas e no crescimento do cabelo. A pesquisa sugere que a fisiopatologia das lesões de LEC está ligada à produção aberrante de interferon tipo I (IFN). Portanto, terapias biológicas que visam seu receptor, como o anifrolumabe, mostram-se promissoras para o tratamento do LEC<sup>12</sup>.

O anifrolumabe, bloqueando o anticorpo IFNAR, demonstrou melhoria significativa nos escores CLASI em um estudo de fase IIb, com melhoria superior a 50%. A depleção de células B com rituximabe também revelou eficácia em subtipos de LEC e LES com envolvimento cutâneo. O ustekinumab, um anticorpo monoclonal contra IL-12/23, reduziu a atividade da doença cutânea em pacientes com LEC, com ensaios clínicos de fase III em andamento. Em julho de 2021, a FDA aprovou o anifrolumabe para o tratamento de LES, destacando benefícios clínicos na pele<sup>5,13</sup>.

Atualmente, estão em desenvolvimento duas terapias promissoras voltadas às células dendríticas plasmocitóides (pDCs), cruciais na patogênese do LEC. O BIIB059, um anticorpo monoclonal IgG1, visa uma proteína de superfície específica das pDCs, inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, especialmente o interferon tipo I (IFN-1). Por outro lado, o VIB7734 promove a depleção das pDCs, reduzindo sua presença em pacientes com LEC<sup>7,14</sup>. Vale ressaltar que as terapias AMG 811 e Ustekinumab não demonstraram eficácia nos ensaios clínicos<sup>14</sup>.

Quanto aos retinóides, tratamento de segunda linha, como acitretina, isotretinoína e alitretinoína, demonstram resultados satisfatórios, apesar de efeitos colaterais como ressecamento de pele, sintomas gastrointestinais, fraqueza muscular e artralgia. São contraindicados para mulheres em idade fértil devido aos riscos teratogênicos, podendo afetar a função hepática e o perfil lipídico, requerendo monitoramento regular. O aumento da

fotossensibilidade também demanda a intensificação do uso de protetores solares em pacientes sob tratamento com retinóides<sup>1,7</sup>.

#### 4 CONCLUSÃO

Com base nesta revisão integrativa, destaca-se a frequência significativa do acometimento cutâneo no lúpus eritematoso, ressaltando sua importância clínica para o tratamento precoce e a prevenção de complicações crônicas que impactam a qualidade de vida do paciente. Paralelamente, é crucial salientar a escassez de ensaios clínicos e a elevada complexidade desta doença, resultando em desafios para encontrar medicamentos aprovados especificamente para tratar as diversas manifestações cutâneas. Diante desse cenário, uma abordagem individualizada no manejo se faz necessária.

Apesar da diversidade de tratamentos disponíveis, reconhece-se a relevância do uso de protetor solar e da cessação do tabagismo como medidas essenciais para o manejo de todos os subtipos de LEC. Os estudos analisados evidenciam tratamentos tópicos, como corticosteroides e inibidores de calcineurina, além de tratamentos sistêmicos, como antimaláricos (como a hidroxicloroquina), imunossupressores (como o metotrexato), retinóides, imunomoduladores (como talidomida/lenalidomida) e produtos biológicos, destacando os antimaláricos como tratamento de primeira linha em casos graves e sistêmicos. Importante ressaltar que o tratamento tópico revelou-se insuficiente como monoterapia, sendo mais eficaz quando associado a outros medicamentos. Atualmente, estudos promissores sobre terapias direcionadas contra células dendríticas plasmocitoides (pDCs) e sinalização de células B estão em andamento.

Observa-se que a gestão eficaz do LEC representa um desafio clínico persistente, dada a diversidade de opções terapêuticas e a complexidade da doença. Considerar os diferentes subtipos específicos, a gravidade da doença e as questões pessoais do paciente, incluindo suas necessidades individuais, é fundamental. Portanto, destaca-se a importância da tomada de decisão compartilhada entre médico e paciente, ponderando os riscos e benefícios de cada tipo de tratamento, além das preferências individuais.

## REFERÊNCIAS

1. Vale ECSD, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2023;98(3):355-372.
2. Curtiss P, Walker AM, Chong BF. A Systematic Review of the Progression of Cutaneous Lupus to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2022;13:866319.
3. Petty AJ, Floyd L, Henderson C, Nicholas MW. Cutaneous Lupus Erythematosus: Progress and Challenges. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(5):12.
4. Kahlenberg JM. Rethinking the Pathogenesis of Cutaneous Lupus. *J Invest Dermatol.* 2021;141(1):32-35.
5. Shi H, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current approaches and future strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(3):208-214.
6. Cooper EE, Pisano CE, Shapiro SC. Cutaneous Manifestations of "Lupus": Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. *Int J Rheumatol.* 2021;2021:6610509.
7. Verdelli A, Corrà A, Mariotti EB, Aimo C, Ruffo di Calabria V, Volpi W, Quintarelli L, Caproni M. An update on the management of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:941003.
8. Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *J Rheumatol.* 2023;50(1):27-35.
9. Mirali S, Mufti A, Lansang RP, Sachdeva M, Yeung J. Development of chronic cutaneous lupus erythematosus during biologic therapy: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3): 835-838.
10. Hannon CW, McCourt C, Lima HC, Chen S, Bennett C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD007478.
11. Bardazzi F, Gallo G, Loi C, Misciali C, Patrizi A, Filippini A. Refractory palmo-plantar discoid lupus erythematosus successfully treated with mycophenolate mofetil: Unusual localization and literature review. *Dermatol Ther.* 2021;34(2).
12. Elhage KG, Zhao R, Nakamura M. Advancements in the Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus and Dermatomyositis: A Review of the Literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:1815-1831.
13. Garelli CJ, Refat MA, Nanaware PP, Ramirez-Ortiz ZG, Rashighi M, Richmond JM. Current Insights in Cutaneous Lupus Erythematosus Immunopathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:1353.
14. Sprow G, Dan J, Merola JF, Werth VP. Emerging Therapies in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:968323.