

Maria Pacheco Capelas

Lupus Eritematoso Sistémico – Terapias atuais e Novas abordagens

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto 2015

Maria Pacheco Capelas

Lupus Eritematoso Sistémico – Terapias atuais e Novas abordagens

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto 2015

Maria Pacheco Capelas

Maria Pacheco Capelas

Lupus Eritematoso Sistémico – Terapias atuais e Novas abordagens

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

(Maria Pacheco Capelas)

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2015

Resumo

O Lupus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença crónica inflamatória de etiologia desconhecida que pode afetar múltiplos órgãos. A doença caracteriza-se por períodos de exacerbação e de remissão e atinge particularmente as mulheres. A produção de autoanticorpos anti-nucleares tem um papel determinante no curso da doença, sendo responsável pelas principais manifestações clínicas que podem envolver o sistema nervoso central, pele, músculos, articulações e rins.

As terapêuticas atuais do LES passam pelo uso de corticosteróides sistémicos que suprimem a ativação do sistema imunitário, pelo uso de agentes citotóxicos como a ciclosporina e a azatriopina (AZA), e pela imunoterapia com anticorpos.

A terapêutica no LES deve ser individualizada e irá depender do grau de comprometimento do órgão ou sistema, sendo adaptada consoante o paciente responde ou não ao tratamento convencional. Neste ultimo caso de pacientes, sem dúvida, a imunoterapia assume-se como a ultima linha de tratamento.

As complicações inerentes à própria doença e aos tratamentos usados tornam a pesquisa por novas terapêuticas, decisivas, de maneira a aumentar a qualidade de vida dos doentes.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistémico, Inflamação crónica, Critérios de Classificação do LES, Etiologiae Diagnóstico do LES, Imunopatologia, Autoanticorpos, Terapêutica Imunossupressora, Imunoterapia, Prognóstico do Paciente

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an unknown inflammatory chronic disease. This disease is characterized by aggravation and relapsing and affects mainly the woman. The production of anti-nuclear antibodies has an important role on the disease course, being responsible for several clinical manifestations which may involve the central nervous system, skin, muscles, articulations and kidneys.

The current therapies of SLE are mainly the application of systemic corticosteroids which suppress the activation of the immune system, the use of cytotoxic agents like cyclosporine and azathioprine (AZA) and immune therapy with antibodies.

SLE therapy must be individualized and will depend on the severity of the lesions in the organs and systems, and will be adapted if the patient doesn't respond to conventional treatments. In this last case, without a doubt, immunotherapy assumes itself as the last line of treatment.

The inherent complications to the particular disease and of the treatments used make the search of new therapies decisive in order to increase the quality of life of these patients.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Chronic inflammation, Classification Criteria of SLE; Etiology and Diagnostic of SLE, Immunopathology, Autoantibodies, Immunosuppressive Therapy, Immunotherapy, Patient Prognosis.

Agradecimentos

Começo por agradecer à minha orientadora Professora Doutora Sandra Soares, pela sua disponibilidade, empenho, dedicação e ajuda na elaboração desta dissertação.

Agradeço também a todos os docentes da Universidade Fernando Pessoa que, ao longo de todo o meu percurso académico, me apoiaram e acompanharam na prossecução dos meus objetivos.

No final desta grande etapa, quero agradecer toda a compreensão e apoios meus pais, irmãos e restante família que, de forma incondicional, me deram alento para superar os momentos menos fáceis.

Ao Carlos, pelo amor e ternura inconfundíveis e pela motivação e resiliência que sempre me tem inculcido, ao longo deste meu percurso.

Ao Ricardo, pelo carinho, força, otimismo e apoio sem limites em todos os momentos.

Quero também agradecer à Associação de Lúpus pela colaboração prestada e cooperação manifestada.

Aos meus médicos/amigos, Professor Doutor Carlos Vasconcelos e Dra Mariana Brandão, pelo apoio incansável em todas as minhas dores e problemas e pela força que me proporcionaram.

Ao Dr Aires Pereira pela grande amizade e por estar sempre presente.

Muito obrigada.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Patogênese do LES.....	23
Figura 2 - Alvos moleculares B e agentes biológicos desenvolvidos	30

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Alterações clínicas e laboratoriais mais frequentemente encontradas nos doentes com LES.....18

Tabela 2- Critérios de classificação da American College of Rheumatology (ACR) para o diagnóstico do LES.....19

Tabela 3- Fármacos e Agentes Biológicos nas doenças autoimunes.....31

Tabela 4- Resumo de Imunoterapias para o LES aprovadas e em ensaios clínicos ... 35

Lista de Abreviaturas

ACR – *American College of Rheumatology*

AINES – Anti-inflamatorios Não Esteróides

ANA – Anticorpos Antinucleares

ANCA – Anticorpos anticitoplasmáticos

APC – Células Apresentadoras de Antígenios

APL- Anticorpos Antifosfolipídicos

AR- Artrite reumatóide

AZA – Azatioprina

CQ – Cloroquina

DAC- Doença Arterial Coronária

DM- Diabetes Mellitus

DNA - ÁcidoDesoxirribonucleíco

EBV- Virús Epstein-Barr

EVA- Eventos Vasculares Ateroscleróticos

FR – Fator Reumatóide

HCQ – Hidroxicloquina

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

IVIG – Imunoglobulina Intravenosa

LES- Lupus Eritematoso Sistémico

MAS – Drogras Antimaláricas

MCA - Medicina Complementar e Alternativa

MHC- Complexo Major de Histocompatibilidade

MMF – Micofenolato de Mofetil

RNA – Ácido Ribonucleíco

SAF- Síndrome Antifosfolipídico

TDCB – Terapia de Depleção de Células B

UV – Ultra-Violeta

ÍNDICE

Resumo.....	3
Abstract	4
Agradecimentos	5
Índice de Figuras	6
Índice de Tabelas	7
Lista de Abreviaturas	8
I. Introdução	12
II. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	14
1) Epidemiologia.....	14
2) Etiologia	15
3) Manifestações clínicas.....	17
4) Classificação e Diagnóstico.....	19
5) Imunopatologia.....	21
III. Terapêuticas do LES.....	24
1) Farmacológicas.....	24
1.1. Anti-maláricos.....	24
1.2. Corticosteroides.....	25
1.3. Citotóxicos imunossupressores	26
2) Imunoterapia.....	27
2.1. Rituximab	27
2.2. Belimumab	28
2.3. Epratuzumab.....	29
2.4. Sirukumab	29
2.5. Infliximab	29
2.6. IVIG (Imunoglobulina intravenosa).....	30

2.7. Outros alvos potenciais	31
3) Outras	36
3.1. Vitamina D	36
3.2. Medicina Complementar e Alternativa	37
IV. Prognóstico do LES	37
1) Cancro.....	37
2) Contraceptivos orais	38
3) Tabagismo e álcool.....	38
4) Imunização em indivíduos com LES.....	39
V. Conclusão	41
VI. Referências Bibliográficas	43

I. Introdução

O sistema imunológico é constituído por um conjunto de órgãos, células e fatores solúveis que agem na defesa contra agentes agressores externos, como bactérias, vírus, fungos ou mesmo células estranhas (Arosa et al., 2012)

O sistema imunológico, para manter a homeostasia do organismo, possui três propriedades fundamentais: um elevado repertório de recetores para o antígeno, a capacidade de memória da resposta imune e por último, a tolerância imunológica que permite evitar agressões do próprio sistema aos tecidos próprios saudáveis. Torna-se então indispensável o reconhecimento do próprio ou *self* para o adequado funcionamento do sistema imunológico, nomeadamente para a ativação e diferenciação linfocitária. (Jameson, 2008).

As doenças autoimunes compreendem um grupo de patologias órgão-específicas ou sistémicas em que se observa a perda de capacidade do sistema imunológico do indivíduo em distinguir o que é próprio (*self*) do não próprio (*non-self*) e caracteriza-se pela produção de autoanticorpos de células autoreativas (Arosa et al., 2012).

Esta tipologia de doenças possui uma etiologia multifatorial, resultado da interação de fatores genéticos, ambientais, hormonais, muitas vezes num contexto de alguma desregulação no desenvolvimento do próprio sistema imunológico (Parslow et al., 2001)

As doenças autoimunes podem ser consideradas sistémicas, como é o caso do LES e da Artrite Reumatóide (AR), em virtude de poderem afetar qualquer parte do organismo e diversos sistemas ao mesmo tempo, ou específicas de órgão, como são exemplos a Diabetes e a Tiróidite de Hashimoto. (Arosa et al., 2012).

De acordo com estudos recentes, a prevalência das doenças autoimunes tem aumentado nas últimas décadas dependendo a severidade deste tipo de doenças da sua imunopatogénese e dos órgãos que se encontram afetados. A evolução da mesma requer um esquema de tratamento adequado que suprima a atividade do sistema imunológico contra o autoantígeno em causa (Arosa et al., 2012).

O LES é uma doença auto-imune, complexa com uma patologia bastante heterogénea, que atinge qualquer órgão ou sistema. Pode apresentar variadas características clínicas, desde a doença benigna até à falência orgânica e morte. Os indivíduos com LES, em consequência da evolução da patologia mas também dos fármacos administrados

possuem um prognóstico mutio reservado e são cada vez mais os ensaios clínicos na busca de terapêuticas mais adequadas, imunossupressoras, mas mais específicas.

O objetivo desta dissertação é a elaboração de uma revisão bibliográfica sobre o LES, abordando os pontos mais importantes relacionados com a patologia: epidemiologia, etiologia, imunopatologia, diagnóstico e classificação e prognóstico. Será dada ênfase às correntes terapêuticas do LES na prática clínica com as suas vantagens e desvantagens e serão apresentadas as mais recentes terapêuticas, nomeadamente a imunoterapia com anticorpos, assim como outras terapias em desenvolvimento.

II. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

O LES é uma doença inflamatória crónica, autoimune, que pode envolver múltiplos órgãos e sistemas. No LES, como em outras doenças inflamatórias sistémicas, o organismo perde a capacidade de distinção entre antígenos e as suas próprias células e tecidos, produzindo anticorpos contra os mesmos. Estes anticorpos são chamados de autoanticorpos, quer pela sua ação citotóxica direta quer pela sua participação na formação de imunocomplexos que se depositam posteriormente, causando inflamação nos vários órgãos e sistemas. (Nero., 2011).

A produção de autoanticorpos não específicos dirigidos contra antígenos nucleares citoplasmáticos e da superfície celular vai ser responsável pela maioria das manifestações clínicas do LES. (Parslow et al., 2001, Santos et al., 2007).

A doença alterna períodos de remissão e exacerbação com apresentações clínicas distintas que podem ir de erupções cutâneas simples até ao comprometimento progressivo de vários órgãos como articulações, músculos, pele, rins, pulmões, coração e o próprio sistema nervoso central. (Parslow et al., 2001).

A terapêutica desta patologia dirige-se fundamentalmente à inibição da síntese dos autoanticorpos e da inflamação, reduzindo os episódios de recidiva e aumentando a qualidade de vida do doente. No entanto, o uso de anti-inflamatórios e/ou imunossuppressores aumenta consideravelmente o risco de uma maior imunossupressão e de outras complicações como infeções e neoplasias. (Arosa., 2012).

1) Epidemiologia

O LES é mais frequente no sexo feminino, sobretudo em idade fértil, e nas raças negras e asiática. Apesar de mais prevalente no sexo feminino pode afetar ambos os sexos em qualquer idade. (Lourenço et al., 2007).

A doença é duas a quatro vezes mais frequente e mais grave, entre as populações não-caucasianas e tende a ser mais grave nos homens e nas crianças em idade pediátrica. (Pons-Estel GJ et al., 2010).

A prevalência é variável consoante a localização geográfica e a etnia. Nos Estados

Unidos da América estima-se que a prevalência varia entre 15 e 50 por cada 100 000 habitantes (Santos M.J., Pereira da Silva J.A., 2002).

Em estudos de doentes seguidos desde 1980, a sobrevida em cinco anos ultrapassou 90%. Estas estimativas são geralmente mais elevadas do que as estimativas de sobrevivência de estudos anteriores, sugerindo que a sobrevivência a curto prazo no LES melhorou. (Trager J., Ward MM., 2001).

Em Portugal a Associação de Doentes com LES estimou, anteriormente, que cerca de 15000 indivíduos tinham esta patologia. (Santos M.J., Pereira da Silva J.A., 2002).

Em resultado de um estudo efetuado em Portugal em 2007, observou-se que, doentes com LES, seguidos nas consultas de cinco centros entre 1976 e 2006 eram maioritariamente do sexo feminino (93%), caucasianos (89%) e com uma média de idade à data do diagnóstico, de 35 anos. (Santos et al., 2007).

Dados mais atuais de incidência e prevalência do LES em Portugal não são conhecidos e os estudos de caracterização clínica da doença são escassos (Silva et al., 2008).

Durante a primeira metade do século XX, o LES foi considerado uma doença rapidamente progressiva e, quase fatal. Desde 1950, a sobrevida em cinco anos, de pacientes com LES, em países desenvolvidos aumentou e incrementos similares foram observados em dez anos, resultado de fatores socioeconómicos e culturais. A sobrevida tem melhorado significativamente, mas novas morbidades têm surgido, como a Doença Arterial Coronária (DAC) e Síndrome Antifosfolípídico (SAF) que vêm alterar o prognóstico da doença. (Urowitz MB et al., 2008).

O tratamento agressivo das comorbidades como a DAC é fundamental, mas continua a ser avaliado até que ponto tais intervenções, podem aumentar ainda mais a mortalidade. (Borchers AT et al., 2004).

2) Etiologia

O LES é uma doença complexa de etiologia multifatorial em que os fatores genéticos e hormonais atuam em conjunto com fatores ambientais para o desenvolvimento da mesma. (Parslow et al., 2001).

A prevalência do LES em gémeos monozigóticos é de cerca de 25-50% e em gémeos

dizigóticos apenas 5%, o que sugere que a genética, por si só, não pode explicar o desenvolvimento da doença. (Pisetsky DS.,1997).

Dentro dos fatores genéticos, os genes do Complexo Major da Histocompatibilidade (MHC) revelam uma associação forte com o aumento de susceptibilidade ao LES: estudos demonstram que polimorfismos dos genes HLA DR2 e DR3 se associam a um risco duas a cinco vezes maior de desenvolvimento de LES. (Pisetsky, 1997; Nero, 2011).

Igualmente os genes de classe HLA III, também se associam com o desenvolvimento da doença nomeadamente os genes que codificam para algumas proteínas do complemento como C4 ou C2. (Parslow et al., 2001).

Atualmente, outros polimorfismos associados a genes fora do MHC também são estudados, nomeadamente genes que codificam a proteína ligando de manose (MBP) para o Fator Tumoral de Necrose α (TNF- α), o recetor T (TCR) e outros (Mok CC., Lau CS., 2003).

Como já foi referido anteriormente o LES afeta predominantemente mulheres em idade fértil, sendo pouco comum ocorrer antes da puberdade ou depois da menopausa, evidenciando um papel hormonal na predisposição à doença. Alterações metabólicas nos níveis de estrogénio assim como diminuição dos níveis de hormonas androgénicas encontram-se associados ao início da patologia, assim como as flutuações hormonais se associam às variações da atividade da doença. (Formiga F et al., 1996).

Outros fatores, como por exemplo a remoção deficiente de células apoptóticas e dos imunocomplexos, nomeadamente devido a deficiências no Sistema do Complemento (proteína C1q) também podem contribuir para a instalação/evolução da doença (Bowness et al., 1994).

A componente ambiental também está envolvida no despoletar da doença nomeadamente infeções virais, como são exemplos o Vírus Epstein-Barr (EBV), Vírus do Herpes e mesmo alguns fármacos como a procainamida e a hidralazina podem estar envolvidos na instalação da patologia. Os antibióticos, especialmente as sulfonamidas, são relatados como um fator de predisposição ao LES. (Petri M., Allbritton J., 1992).

3) Manifestações clínicas

Na última década do século passado realizou-se um estudo detalhado onde foram usados dados demográficos, sorológicos e clínicos sobre 704 pacientes com LES de 14 países. A análise mostrou que as manifestações clínicas mais frequentes do LES foram a artralgia em 94% dos pacientes, a erupção cutânea em 69%, o fenómeno de Raynaud em 49%, a serosite em 44% e a doença renal em 38%. (Vitali C et al., 1992).

Sendo o LES uma doença inflamatória do tecido conjuntivo, as manifestações mucocutâneas afetam 80 a 90% dos pacientes incluindo erupção cutânea (vulgar “mancha borboleta”), lesões discóides e ulcerações orais. (Brennan KA., Creaven AM., 2015).

A fotossensibilidade é também um dos sintomas mais comuns do LES. O desenvolvimento de lesões na pele depois de exposição às radiações UV poderá manifestar-se após alguns dias até três semanas, podendo aquelas persistir durante meses. (Lehmann P., Honey., 2009).

A nefrite lúpica é uma doença renal que afeta 30% dos pacientes com LES e esta insuficiência pode levar, inclusivé, à necessidade de hemodiálise. (Albilis et al., 2007).

São também frequentes nos pacientes com LES alterações no sistema nervoso central desde dores de cabeça a depressão, psicose, convulsões e neuropatia periférica (Brennan KA., Creaven AM., 2005).

Relativamente ao sistema cardiovascular, estes pacientes possuem um aumento da prevalência de anomalias cardiovasculares como por exemplo a DAC, miocardite e endocardite, esta última de origem não bacteriana. (Miller et al., 1999)

A trombocitopenia é a desordem hematológica com maior prevalência nos pacientes com LES que pode resultar em hemorragias prolongadas. Alguns pacientes podem demonstrar também anemia significativa. (Brennan et al., 2005)

Na Tabela 1 encontram-se descritas as manifestações clínicas e laboratoriais mais frequentemente observadas nos pacientes com LES.

Tabela 1- Alterações clínicas e laboratoriais mais frequentemente encontradas nos doentes com LES. (Patricia Nero, 2011).

Músculo-esqueléticas	Artrite de pequenas articulações, migratória, não erosiva, não deformante Mialgias e fraqueza muscular
Cutâneas	Queda fácil do cabelo; fotossensibilidade; exantema malar em asa de borboleta
Hematológicas	Anemia normocítica normocrômica; anemia hemolítica autoimune; linfopenia; leucopenia; trombocitopenia
Renais	Proteinúria, hematúria, cilindrúria; edemas; Hipertensão arterial
Neuropsiquiátricas	Cefaleias; convulsões; síndrome depressivo; polineuropatia
Cardiovasculares	Pericardite
Pulmonares	Derrame pleural
Outras	Adenomegalias; queratoconjuntivite Síndrome de Sjögren
Auto-anticorpos	Anticorpos Anti-Nucleares (ANA)> 90% dos doentes; autoanticorpos anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anticorpos antifosfolipídicos

Os Eventos Vasculares Ateroscleróticos (EVA) são mais característicos na fase final da patologia, assim como o risco de desenvolvimento de DAC. (Urowitz MB et al., 2007).

O SAF, é uma patologia secundária ao LES, com manifestações trombóticas, que pode ser um importante fator de previsão de danos irreversíveis de um órgão e morte em

pacientes com LES. (Ruiz-Irastorza G et al., 2004).

4) Classificação e Diagnóstico

O diagnóstico do LES é feito mediante características clínicas específicas e laboratoriais e conforme a American College of Rheumatology (ACR), uma Associação Americana de profissionais reumatologistas, que estabeleceu, em 1971, critérios de diagnóstico. Em 1997 estes critérios foram revistos (Tabela 2).

Tabela 2- Critérios de classificação da ACR para o diagnóstico do LES (adaptada de Nero., 2011).

Exantema malar em forma de borboleta	Erupção no nariz e bochechas
Lesão discóide	Presença de manchas vermelhas
Fotossensibilidade	Erupção cutânea, como resultado da reação à luz UV
Úlceras orais e/ou nasais	Geralmente indolores
Artrite não erosiva	Em duas ou mais articulações, juntamente com inchaço ou derrame
Serosite	Pleurite (inflamação das membranas que envolvem o coração)
	Pericardite (inflamação das membranas que envolvem os pulmões)
Alterações renais	Proteinúria persistente > 0,5g/24horas
	Cilindros celulares
Alterações neurológicas	Convulsões
	Psicose
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica

	Leucopenia < 4000/mm ³ em 2 ou mais ocasiões
	Linfopenia < 1500/mm ³ em 2 ou mais ocasiões
	Trombocitopenia < 100 000/mm ³ na ausência de fármacos
Alterações imunológicas	Anti-dsDNA (anticorpos anti-DNA)
	Anti-Sm (anticorpos anti fator Sm)
	Antifosfolípidos, durante pelo menos 6 meses: <ul style="list-style-type: none"> • IgG anticardiolipina • IgM anticardiolipina • Anticoagulante lúpico • VDRL (<i>Venereal Disease Test</i>) falsamente positivo
Presença de Anticorpos anti-nucleares (ANA)	Positivos na ausência de terapêutica farmacológica

O diagnóstico de LES é feito quando quatro destes critérios estão presentes, em simultâneo ou sequencialmente. (Nero, 2011).

O diagnóstico é realizado através de especialistas em medicina interna, nefrologia, reumatologia, dermatologia e imunologia clínica. (van Vollenhoven RF et al., 2014).

Pelas variadas formas possíveis de apresentação e variedade de órgãos envolvidos, o diagnóstico de LES requer uma história clínica e exame físico cuidados e recorre a exames laboratoriais para a sua confirmação. (Gladman DD., Urowitz MB., 2000).

Autoanticorpos anti-eritrócitos também podem ocorrer entre 10 e 65% dos pacientes com LES, levando a anemia hemolítica. Autoanticorpos antifosfolípidos, anti-fatores coagulantes como Fator VIII e anti-plaquetas também podem ser detetados (Parslow et al., 2001).

O fator reumatóide (FR) também está presente em mais de 30% dos indivíduos com LES. Autoanticorpos anticitoplasmáticos (ANCA) embora mais raros, também podem ser detetados em indivíduos com LES, nomeadamente autoanticorpos anti ribossomais anti mitocondriais, mas são muito menos frequentes que os ANAs. (Brennan et al., 2005).

Laboratorialmente a imunofluorescência é utilizada para identificar depósitos de anticorpos e de fatores do complemento, que, normalmente se acumulam nos rins e no limite derme/epiderme. (Lopez-Labady et al., 2007).

5) Imunopatologia

A patogênese do LES é extremamente complexa e envolve células e moléculas que participam na resposta imune inata e adaptativa. A formação de imunocomplexos e a ativação subsequente do sistema do complemento são os causadores principais do dano tecidual. Os complexos formados pelos autoanticorpos produzidos contra antígenos *self*, maioritariamente nucleares, ativam o sistema do complemento e células fagocíticas como os macrófagos que, na tentativa de os remover, recrutam mais células inflamatórias, produzem substâncias reativas do oxigênio, citocinas inflamatórias e causam a ativação da cascata da coagulação. (Bertsias et al., 2012).

As alterações imunopatológicas, dada a intervenção do sistema do complemento, podem rapidamente ser detetadas pela pesquisa da concentração destas proteínas, nomeadamente C3, C4 e C1 e por testes de funcionalidade do sistema relativamente à sua atividade hemolítica. (Albilis et al., 2007).

Em relação aos autoanticorpos, como mencionado anteriormente, 98% dos pacientes com LES apresentam anticorpos ANA dos quais podem ser identificados três principais: autoanticorpos ss-DNA (anti-*single stranded* DNA), autoanticorpos ds-DNA (anti-*double stranded* DNA) em 76% dos pacientes e autoanticorpos que reagem com ambos ds-DNA e ss-DNA (Vitali C et al., 1992; Parslow et al., 2001).

Nestes pacientes autoanticorpos anti-Sm (*small ribonuclear protein*) e anticorpos anti-ds-DNA são exclusivos, sendo então, a sua presença um dos critérios de classificação do

LES (Mok CC., Lau CS., 2003).

Os autoanticorpos são decisivos no diagnóstico e classificação do LES. Os ANA, incluindo autoanticorpos anti-DNA, anti-histonas e anti-Ro (ribonucleoproteínas) são detetados e a sua concentração correlaciona-se com a atividade da doença. (Brennan et al., 2005).

A resposta inflamatória, as alterações vasculares, que incluem vasculites e a deposição de imunocomplexos são as características mais observadas nos indivíduos com LES, sobretudo nos rins. Utilizando imunofluorescência em biópsias renais de pacientes com LES pode verificar-se a proliferação celular, inflamação, alterações da membrana basal, deposição de complexos imunes e componentes do complemento. (Mok CC., Lau CS., 2003).

Em resumo, a componente central na imunopatogénese do LES é a deposição dos imunocomplexos e a ativação do complemento, causando inflamação localizada associada a lesões causadas pelos autoanticorpos, quer pela sua deposição, quer pela sua ação citotóxica direta. (Parslow., 2001)

A produção de local de citocinas pró-inflamatórias como IFN- α e TNF- α também contribuem para a lesão tecidual e a resposta inflamatória. (Bertsias et al., 2012).

Mais recentemente demonstrou-se que a remoção deficiente de células e corpos apoptóticos também pode contribuir para a patogénese do LES, uma vez que autoantígenos associados a estas células podem ser capturados por células dendríticas que, inadvertidamente, vão ativar células T. Estas, por sua vez, ativam células B que produzem mais autoanticorpos. Esta hiperatividade B nos doentes com LES pode então ter uma causa subjacente T, ou apenas dever-se ao facto de que, nestes doentes o fator de sobrevivência e diferenciação B- Blys, se encontra também aumentado. (Bertsias et al., 2012; Parslow et al., 2001).

As células B de indivíduos com LES também apresentam frequentemente um tipo de ativação policlonal cujos mecanismos exatos de origem ainda são desconhecidos. Estímulos como os próprios autoantígenos ou agentes ambientais químicos ou infecciosos (de origem bacteriana) podem contribuir para esta ativação. (Mok CC., Lau CS., 2003).

Na Figura 1 encontram-se descritos alguns dos fatores imunológicos alterados que se pensa estarem envolvidos na imunopatogenese do LES.

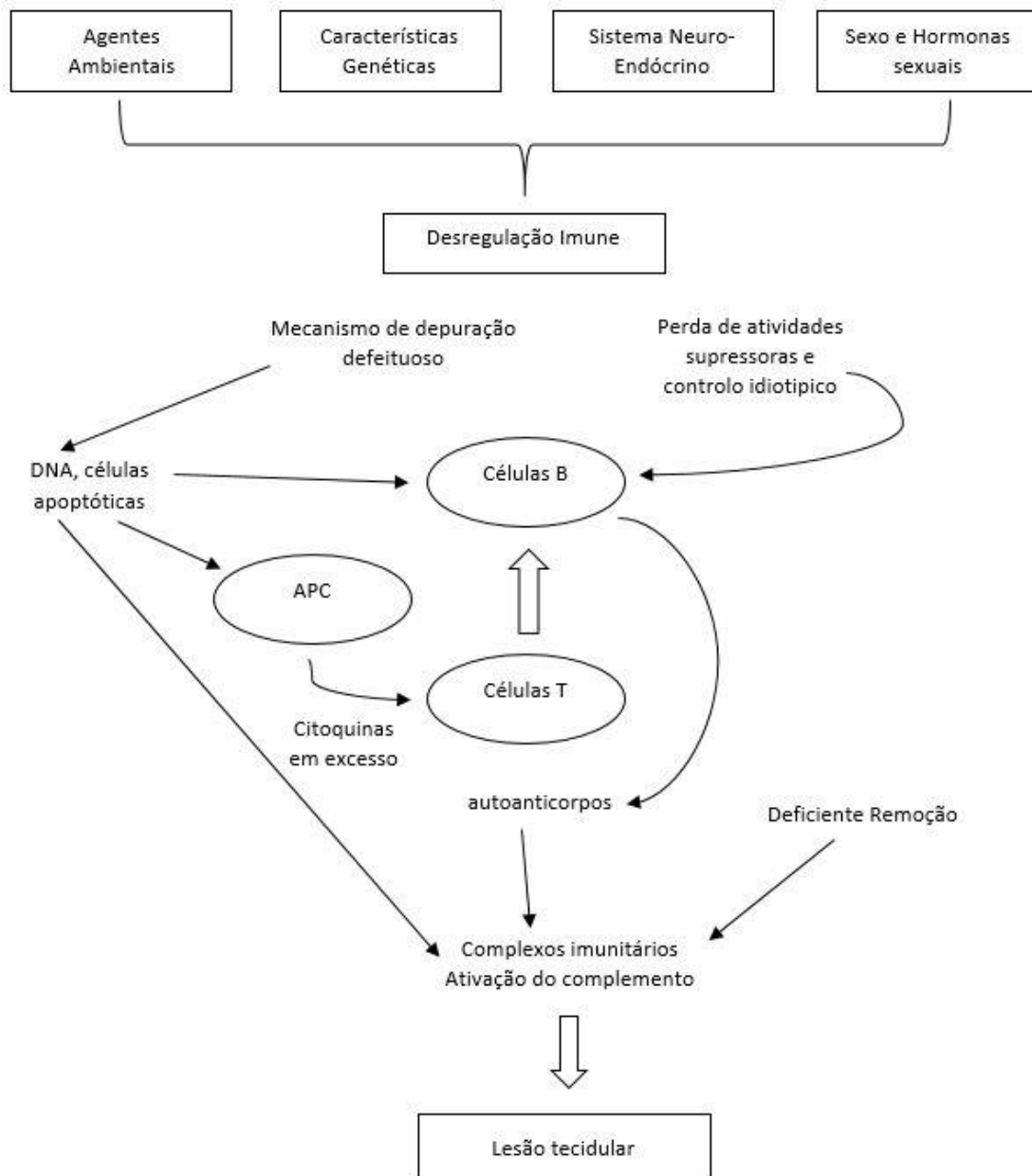


Figura 1- Patogénese do LES (adaptado de MOK CC., Lau CS., 2003)

A identificação de moléculas-chave envolvidas na patogénese do LES não só irá melhorar a nossa compreensão desta doença complexa, mas também poderá potenciar a identificação de novos alvos para a intervenção biológica. (Obermoser G., Pascual V.,

2010).

III. Terapêuticas do LES

1) Farmacológicas

Os cuidados de saúde, as medidas terapêuticas usadas no LES, a assistência aos pacientes e os ensaios clínicos realizados têm sido variados e ainda estão a evoluir. Embora haja uma diminuição significativa na morbidade e mortalidade, os medicamentos aprovados têm sido os mesmos durante os últimos 50 anos. (Jolly M., 2010).

As terapias imunossupressoras convencionais transformaram radicalmente a sobrevida do paciente com LES, mas a sua utilização está associada a uma toxicidade considerável e uma proporção substancial de pacientes permanecem refractários ao tratamento. Uma compreensão mais abrangente da complexidade da imunopatogênese do LES tem evoluído ao longo da última década e tem levado ao teste de outros agentes, nomeadamente, biológicos (Ugarte-Gil MF., Alarcón GS., 2014).

O tratamento do LES assim como da maioria das doenças autoimunes consiste na inibição do sistema imunológico através de drogas imunossupressoras como antimaláricos, corticóides, ciclofosfamida, ciclosporina, azatriopina, micofenolato de mofetil (MMF), e imunoterapia com anticorpos (Arosa, 2012)

Atualmente, apenas estão aprovados 2 agentes biológicos para o tratamento do LES, daí que as drogas sintéticas sejam as mais usadas.

1.1. Anti-maláricos

As drogas anti maláricas (MAS), cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) continuam a ser a primeira linha do tratamento do LES, permitindo evitar exacerbações. Ambas a HCQ e a CQ são utilizadas à mais de 70 anos e a HCQ é considerada a droga “âncora” do LES devido aos seus efeitos benéficos, evitando exacerbações e aumentando a sobrevivência a longo prazo destes pacientes. (Tsang-A-Sjoe M, Bultink

I.2015).

Estas atuam aumentando o PH intracelular dos compartimentos fagossômicos, interferindo com a fagocitose e inibindo também o processamento e apresentação dos autoantígenos, consequentemente suprimindo a ativação imunitária. Afetam a expressão do MHC e a apresentação antigénica, a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e TNF- α (Rainsford et al., 2015)

A HCQ é eficaz no controlo de complicações dermatológicas, na redução do risco de aterosclerose e de doença cardiovascular, evitando efeitos adversos, nomeadamente gastrointestinais e oculares. (Rainsford et al., 2015)

Por outro lado, tem outros efeitos como a inibição da agregação plaquetária o que é decisivo nos pacientes com LES, nomeadamente na sua predisposição para trombos. A HCQ reduz, igualmente, os níveis séricos de lípidos, incluindo colesterol, triglicéridos e proteínas LDL assumindo um papel importante na prevenção da DAC. (Borden MB., Parke AL., 2001).

Dada a ampla gama de efeitos benéficos e o perfil de segurança da HCQ, este fármaco deverá ser administrado a pacientes com LES, durante todo o decurso da doença, independentemente da sua severidade, mesmo durante a gravidez. (Ruiz-Irastaorza G et al., 2010).

As drogas anti maláricas são usadas em associação com anti-inflamatórios não esteróides (AINES), ex: inibidores da Ciclo-oxigenase 2. Estes últimos são mais relevantes no alívio da dor articular. (Parslow et al., 2001).

No caso da actividade da doença ser persistente a HCQ é usada em conjunto com altas doses de glucocorticóides e ainda poderão ser usados outros imunossuppressores adicionais. (Tsang-A-Sjoe M, Bultink I.2015).

1.2. Corticosteroides

Os corticosteróides (glucocorticóides) são mais potentes do que os AINES na redução da inflamação e restauração da função quando a doença de LES está ativa. A utilidade destes corticosteróides, é importante quando os órgãos internos são afetados. Os corticóides inibem a função T e B e a resposta efetora dos neutrófilos e monócitos através da inibição do fator nuclear NF- κ B (Auphan et al., 1995). Os corticóides têm

efeitos secundários graves quando administrados em grandes doses, em períodos prolongados, e o médico deverá monitorizar a atividade da doença a fim de utilizar as doses mais baixas. Os efeitos colaterais dos corticosteróides incluem ganho de peso, enfraquecimento dos ossos e da pele, infecção, diabetes, inchaço facial, cataratas, e necrose dos tecidos em grandes articulações. (Freitas e Souza., 2007).

1.3. Citotóxicos imunossupressores

Os fármacos imunossupressores usados para tratar pessoas com manifestações mais graves de Les, tais como danos nos órgãos internos incluem a ciclofosfamida, a azatiopina, o metotrexato, ciclosporina e o tacrolimus. Todos estes medicamentos imunossupressores são extremamente tóxicos podendo causar anemias, leucopenias, trombocitopenias e aumentar o risco de infecção. (Yildirim-Toruner e Diamond, 2010).

A ciclofosfamida, um agente citotóxico B, é usada regularmente associada aos corticoesteróides, nomeadamente na nefrite lúpica, mas o fato da dosagem ainda não estar bem estabelecida e os seus efeitos secundários, nomeadamente hemorragias, neoplasias e infecções virais, faz com que se opte por outros agentes citotóxicos. (Yildirim-Toruner e Diamond, 2010).

A azatiopina e o metotrexato inibem a síntese de DNA e de DNA/RNA respetivamente, impedindo assim a proliferação celular. Apesar da sua ação ser superior aos corticosteróides a sua toxicidade é elevada. (Yildirim-Toruner e Diamond, 2010).

O metotrexato é a droga de eleição nos pacientes com AR mas também é usada em pacientes com LES ativo devido à sua segurança e baixo custo. (Cipriani et al., 2014)

A Ciclosporina e o Tacrolimus são inibidores da calcineurina e subsequentemente da ativação T também são utilizados em pacientes com LES, particularmente aqueles com envolvimento renal, apesar da sua eficácia ser inferior à ciclofosfamida. (Yang et al., 2014).

Doentes que usem Ciclosporina requerem um acompanhamento atento da pressão arterial e creatinina uma vez que este fármaco leva ao desenvolvimento de hipertensão arterial. (Griffiths B et al., 2010).

Nos últimos anos, micofenolato de mofetil (MMF) tem sido usado como um medicamento eficaz para o LES, especialmente quando está associado à doença renal. O MMF tem sido útil em reverter, a doença renal ativa do LES e na manutenção da

remissão clínica depois de ser estabelecida. Tem poucos efeitos colaterais tornando-se uma vantagem em relação a outros medicamentos. (Yildirim-Toruner e Diamond, 2010). Assim como a Ciclofosfamida causa a depleção de células B circulantes, mas adicionalmente também causa a diminuição de células plasmáticas e de anticorpos induzindo a remissão (Fassbinder et al., 2015)

2) Imunoterapia

A investigação sobre os mecanismos moleculares chave do LES e a desregulação da resposta imunitária levaram ao desenvolvimento de drogas biológicas mais específicas que poderão representar uma alternativa ou complemento ao tratamento do LES. A sua principal vantagem reside na ausência de efeitos secundários tão nocivos como os causados pelos corticóides e pela sua capacidade de indução de remissão. (Moroncini G et al., 2015)

Os agentes biológicos devem ser usados, principalmente nos pacientes que não respondem à terapia convencional, no entanto o seu custo elevado limitao seu uso, nomeadamente em países mais pobres onde o acesso dos pacientes ao sistema de saúde pública é mínimo. (Ugarte-Gil e Alarcón et al., 2014)

Novas terapias estão em desenvolvimento, incluindo terapias de depleção de células B, e de fatores de sobrevivência B, de bloqueio de células T e de co-estimulação, terapias anti-citocinas, tais como terapias que utilizam anticorpos monoclonais contra citocinas como a Interleucina-6 (IL-6) e o Interferão-alfa (IFN- α) (Jordan N et al., 2013).

No que respeita à imunoterapia, destacam-se as terapêuticas centradas nas células B (Figura 2) uma vez que, apesar da imunidade celular (T) contribuir para algumas manifestações, são os autoanticorpos o fator chave na evolução da doença. Os vários agentes biológicos desenvolvidos que têm como alvo as células B, apesar de inicialmente promissores, ainda são motivo de debate devido à discrepância de resultados entre ensaios clinicos (Paron D, Naparstek Y., 2015)

2.1. Rituximab

A terapia de depleção de células B (TDCB) é eficaz para pacientes com LES ativo cuja

doença não respondeu à terapia imunossupressora padrão e embora o perfil de segurança do BCDT seja favorável, torna-se necessário um monitoramento contínuo. (Lu TY et al., 2009).

Desde 2000, a terapia de depleção de células B (BCDT) é efetuada com Rituximab, um anticorpo monoclonal CD20 a pacientes com LES ativo refratária ao tratamento imunossupressor padrão. Concluiu-se que os ciclos repetidos com Rituximab são eficazes no tratamento de LES refratário e tem um perfil de segurança favorável podendo produzir uma resposta clínica mal sustentada. (Turner-Stoks T et al., 2011).

Foi avaliada a eficácia e segurança de Rituximab em pacientes com nefrite lúpica tratados só com Rituximab ou concomitantemente com MMF e corticosteróides. As taxas de eventos adversos graves, incluindo infecções foram semelhantes em ambos os grupos embora neutropenia, leucopenia e hipotensão ocorressem com maior frequência no grupo tratado com Rituximab. Embora a terapia com Rituximab levasse a reduções nos níveis de C3/C4 e anticorpos anti-dsDNA, não melhorou os resultados clínicos após um ano de tratamento. (Rovin BH et al., 2012). Resultados contraditórios foram observados mais recentemente em pacientes tratados com Rituximab, em que a actividade da doença diminuiu consideravelmente apesar de alguns efeitos secundários (Cobo-Ibáñez et al., 2014)

2.2. Belimumab

O Belimumab, um anticorpo anti-BAFF, ou anti- "*B cell activating fact*", anticorpo monoclonal totalmente humano também foi avaliado em pacientes com LES ativo. E verificou-se que o Belimumab tinha o potencial para ser o 1º tratamento biológico alvo que se encontra especificamente aprovado para o LES proporcionando uma nova opção para a gestão desta doença auto-imune. (Navarra SV et al., 2011).

O Belimumab é a primeira terapia biologicamente aprovada pela FDA em cinco anos para o tratamento de LES. (Bernal et al., 2015).

Mais recentemente procura-se inibir não só o BAFF como também o APRIL (usando o anticorpo Atacicept) , outro fator de sobrevivência/proliferação B, potenciando assim os efeitos do Belimumab. (Yildirim-Toruner e Diamond., 2011)

2.3. Epratuzumab

Epratuzumab (EmaB, UCB, Immunomedic) é um anticorpo monoclonal anti CD22 humanizado que está a ser estudado em ensaios clínicos para os pacientes com uma variedade de condições reumáticas e hematológicas, incluindo o LES. O agente tem claramente atividade anti-inflamatória e é um agente potencialmente útil no tratamento de desordens autoimunes. (Wallace DJ., Goldenberg DM., 2013).

Foi realizado um estudo para identificar um regime de dosagem adequado do anticorpo monoclonal epratuzumab alvejado-CD22 em adultos com LES ativo moderado a grave. Concluiu-se que o tratamento com epratuzumab 2400 mg cd (dose cumulativa) foi bem tolerado em pacientes com moderada a gravemente ativa LES, e associado a melhorias na atividade das doenças. Os estudos de fase III estão em andamento. (Wallace DJ et al., 2014).

2.4. Sirukumab

Sirukumab é um anticorpo monoclonal anti-IL-6 também já testado em pacientes com LES. Observou-se que o tratamento com infusões intravenosas de sirukumab é geralmente bem tolerado em pacientes com LES com doença leve, estável e ativa. Foi demonstrada uma farmacocinética linear em toda a gama de doses estudadas no entanto este causa a diminuição de neutrófilos e plaquetas nos pacientes com LES. (Szepietowski JC et al., 2013; Thanarajasingam e Niewold, 2014)

2.5. Infiximab

Encontra-se ainda em estudo o uso do anticorpo infiximab (anti-TNF- α) nos pacientes com LES. Terapia de curto prazo com quatro infusões de infiximab em combinação com AZA foi relativamente seguro com notável eficácia a longo prazo para a nefrite do lúpus e a doença pulmonar intersticial. A terapia a longo prazo com infiximab, foi no entanto, associada com eventos adversos graves em alguns pacientes pela sua LES refratária de longa data ou devido a terapias anteriores. (Aringer M et al.,2009).

2.6. IVIG (Imunoglobulina intravenosa)

Para investigar o efeito de altas doses de imunoglobulina intravenosa (IVIG) em LES, 12 pacientes com doença leve e/ou moderadamente ativa receberam 30g de preparação IVIG. Após uma semana do início da terapia a maioria dos pacientes mostraram um declínio nos anticorpos ds-DNA, enquanto, que os títulos de anticorpos anti-nucleares e proteínas do complemento não foram afetados. O tratamento foi bem tolerado, com a exceção de hipotensão transitória num paciente. Neste estudo não controlado, a IVIG teve efeitos benéficos temporários em pacientes com LES ligeira a moderadamente ativos. (Schroeder JO et al., 1996).

Apesar de se desconhecer o exato mecanismo de ação, sabe-se que altas doses de imunoglobulinas têm efeito imunomodadores, daí que também possam ser utilizados em pacientes com LES. (Weisman M.H, 2010).

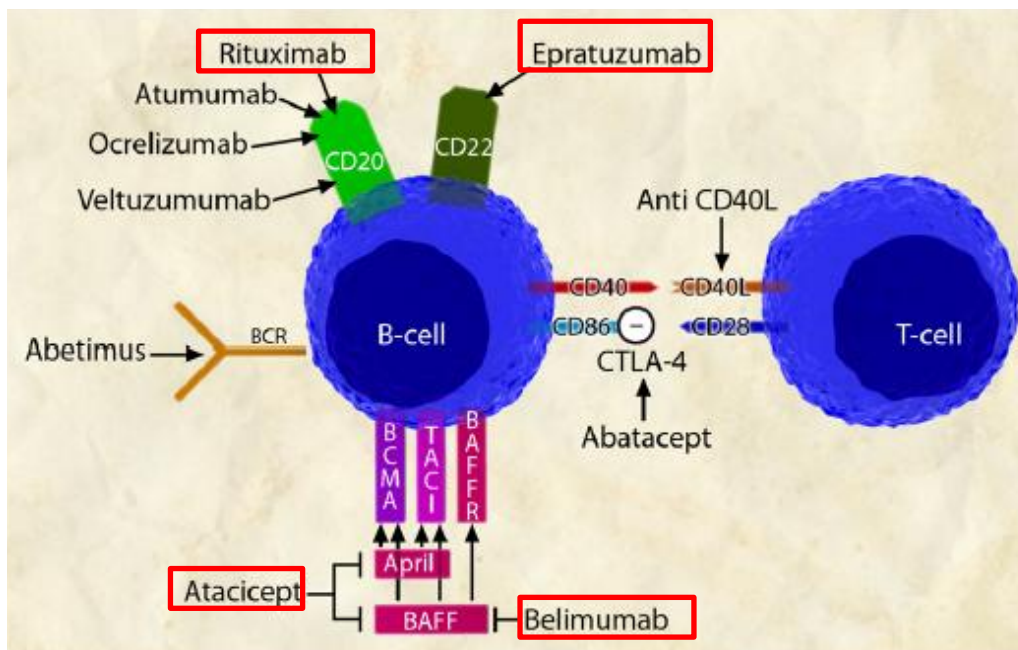


Figura 2 – Alvos moleculares B e agentes biológicos desenvolvidos (adaptado de Yildirim-Toruner e Diamond., 2011)

2.7. Outros alvos potenciais

O desenvolvimento de terapias biológicas para LES em paralelo com a crescente compreensão da imunopatogénese do LES parece promissor. Novas drogas em desenvolvimento são as que se destinam a modulação de co-estimulação, os antagonistas de interferão e terapias com base em péptidos. (Ding HJ., Gordon., 2013).

Pacientes com LES e nefrite lúpica são também candidatos a terapias de bloqueio da co-estimulação, CD80 e CD40, moléculas identificadas em podócitos. Estudos clínicos, no entanto, apresentam resultados contraditórios apesar da sua segurança nestes pacientes. (Esposito et al., 2015)

Os antagonistas dos IFN- α e γ também estão em fase de ensaios clínicos demonstrando serem seguros e diminuindo a actividade da doença (Mathian et al., 2015)

Também o uso de péptidos já testados em áreas como a endocrinologia e a hematologia, parece promissor em pacientes com LES. A estratégia passa pelo uso destes péptido de modo a induzir tolerância periférica de células T e B autoreativas. Um destes péptidos o P140/Lupuzor está em fase de ensaios clínicos em pacientes com LES, onde já foi observada redução de sintomatologia da doença. (Schall e Muller., 2015)

Na Tabela 3 encontram-se descritas as terapêuticas atualmente mais usadas no tratamento do LES e outras doenças auto-imunes.

Tabela 3- Fármacos e Agentes Biológicos nas doenças autoimunes (adaptado do Manual Prático da Unidade de Imunologia Clínica, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, 2013)

Fármacos	Mecanismos de Ação
Hidroxicloroquina	Inibe a migração dos neutrófilos e a quimiotaxia dos eosinófilos; Inibe a apresentação e processamento intra-celular dos antigénios; Inibe a proliferação de células T e B; Bloqueia a produção de citocinas inflamatórias (ex.:

	<p>TNF-α);</p> <p>Inibe a reação antigénio-anticorpo dependente de complemento;</p> <p>Reduz o risco de <i>flares</i> lúpicos e protege contra dano de órgão (em particular a nível renal);</p> <p>Efeito anti-trombótico;</p> <p>Efeito regulador dos perfis lipídicos e glucídicos (com redução do índice aterogénico).</p>
Corticosteróides	<p>Diminui a inflamação através da supressão da migração dos leucócitos polimorfonucleares e da reversão do aumento da permeabilidade capilar.</p> <p>Efeito imunossupressor ao diminuir a acumulação de células fagocitárias nos locais de inflamação e ao depletar as células T circulantes devido a múltiplos fatores como o aumento da migração circulatória, a inibição da IL-2 (o principal fator de crescimento da célula T), a desregulação da libertação destas dos tecidos linfóides e a indução da apoptose.</p> <p>Os corticosteróides têm pouco impacto na célula B, no entanto, o tratamento prolongado por anos pode levar a diminuição dos níveis séricos de IgG e IgA.</p>
Azatioprina	<p>Inibe a síntese de DNA, RNA e proteínas;</p> <p>Interfere com o metabolismo celular;</p> <p>Inibe as mitoses;</p> <p>Tem como alvo a ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos T e B.</p>
Ciclofosfamida	<p>Pró-droga que é metabolizada no fígado a fosforamida e acroleína. A primeira é a fração alquilante responsável pelos efeitos citotóxicos, inativando o DNA através de ligações cruzadas entre cadeias de DNA.</p>

	<p>O efeito imunossupressor da ciclofosfamida relaciona-se com linfopenia B e T (CD4 e CD8), e supressão seletiva da atividade do linfócito B, com diminuição na produção de imunoglobulinas. Também parece influenciar a atividade linfócito T, no entanto ainda por mecanismos não totalmente compreendidos.</p>
Ciclosporina	<p>Ciclosporina A é um antibiótico biologicamente ativo, com atividade imunossupressora ainda não totalmente esclarecida.</p> <p>A sua ação ocorre sobretudo ao nível da resposta imune mediada por células, com inibição da proliferação e função dos linfócitos T (cél T CD4, T supressoras e T CD8) pela inibição da produção/libertação de interleucinas (principalmente a IL2).</p>
Metotrexato	<p>Inibe a dihidrofolato reductase e outras enzimas dependentes de folato;</p> <p>O mecanismo de ação nas doenças autoimunes não é claro mas parece estar relacionado com a capacidade dos poliglutamatos do metotrexato causarem libertação extracelular de adenosina (com as suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras).</p>
Micofenolato de Mofetil (MMF)	<p>Inibe de forma seletiva e reversível a monofosfato-inosina-desidrogenase (MID) – isoforma tipo II (específica dos linfócitos ativados) o que impede a síntese da guanosina inibindo a proliferação dos linfócitos T e B. e diminui a síntese de anticorpos;</p> <p>Induz apoptose nos linfócitos T ativados;</p> <p>Inibe a expressão de moléculas de adesão e impede o recrutamento de linfócitos.</p>
Tacrolimus	<p>Inibe a ativação dos linfócitos T por inibição da calcineurina.</p>

Agentes Biológicos	Mecanismos de acção
Belimumab	<p>Anticorpo monoclonal IgG1-β que impede a sobrevivência dos linfócitos B ao bloquear a ligação da proteína estimuladora solúvel de linfócitos B humana (BLyS) aos recetores dos linfócitos B, reduzindo deste modo a atividade da resposta imune mediada por células B.</p> <p>Reduz o número de células circulantes CD19+, CD20+, células B ativadas, plasmócitos e anticorpos anti-dsDNA; aumenta os níveis de complemento. Estas alterações foram observadas após 8 semanas de tratamento e sustentadas até às 52 semanas. A relevância clínica destes efeitos ainda não foi estabelecida.</p>
Rituximab	Anticorpo monoclonal quimérico, que se liga às células que exprime o recetor de superfície CD20, causando uma profunda depleção das células B maduras, sem depleção dos plasmócitos ou de células pré-B
Infliximab	Liga-se ao TNF- α solúvel e ligado ao recetor de membrana evita a ativação inflamatória.
Imunoglobulina humana (IVIG)	Mecanismo da IVIG é complexo, o qual envolve mecanismos de imunomodulação nomeadamente na manipulação da rede idiotípica. Neutralização de autoanticorpos patogénicos, na expressão e função dos recetores Fc gama, interferência na ativação do complemento e libertação de mediadores inflamatórios, como as citocinas, e efeitos na ativação, diferenciação e ação das células T e B.

Apesar da grande investigação centrada nos agentes biológicos mais específicos para o tratamento do LES, a maioria deles ainda se encontra em fase de ensaio clínico e apenas 2 agentes são aprovados pela FDA – o Belimumab e o Rituximab (Mok., 2014)

Na Tabela 4 descrevem-se algumas das Imunoterapias em estudo.

Tabela 4 - Resumo de Imunoterapias para o LES aprovadas e em ensaios clínicos (adaptado de Yildirim-Toruner e Diamond., 2011)

Molecular target	Drug(s)	Stage of clinical trial
Immune cell-targeted therapies		
Anti-CD20	Rituximab	Phase II/III EXPLORER and LUNAR trial
Anti-CD20	Ocrelizumab	Phase III
Anti-CD22	Epratuzumab	Phase IIb
B-cell tolerogen	Abetimus (LJP-394)	Phase III ASPEN trial
BAFF receptor, BCMA, TACI	Belimumab	Phase III BLISS-52 and BLISS-76
TACI	Atacicept	Phase II for lupus nephritis
	Atacicept	Phase II/III for nonrenal lupus
Costimulatory signaling pathways		
CD40-CD40 ligand	Anti-CD40L antibody (Biogen Hu5c9 antibody)	Terminated
CD28 and CTLA-4 receptors and coligands	Abatacept	Phase II trial (for lupus nephritis)
ICOS-B7RP1	Anti-B7RP1 antibody (AMG557)	Phase I
Anti-cytokine therapy		
IL-10	Anti-IL-10 mAb (B-N10)	Pilot study showed beneficial effects
IL-1	Anakinra (IL-1Ra)	Two small open-label trials
IL-18	IL-18 blockade	Only murine studies
IL-6	Tocilizumab	Phase I
IL-15		
Other treatments		
Complement 5	Eculizumab (anti-C5 mAb)	Phase I
NMDA receptor antagonist	Memantine	Pilot study failed to improve cognitive function
IFN- α	MEDI-545	Phase I trial
ROI	N-Acetylcysteine, cysteamine	Beneficial effect in mice
IgE and Fc ϵ R1 α	Antibodies	No trials yet
Syk	Fostamatinib (R788)	Phase II study in RA
Jak	CP690, 550 (Jak3 inhibitor)	Clinical trials in patients with psoriasis, RA, and kidney transplantation

3) Outras

Muito recentemente uma pequena molécula de ES-62, secretada pelo parasita *Acanthocheilonema viteae*, mostrou resultados promissores num modelo experimental de ratinho com glomerulonefrite. Desenvolveram-se moléculas análogas a esta e testaram-se no mesmo modelo, verificando-se uma diminuição na produção de autoanticorpos ANA e da proteinúria associada à diminuição de IL-6 abrindo uma nova janela no tipo de agentes potenciais a usar em pacientes com LES (Rodgers et al., 2015)

Outra abordagem terapêutica que poderá resultar nos pacientes com LES é o uso de inibidores do proteossoma, já testados em pacientes com neoplasias B. Estes inibidores irão interferir com a apresentação dos autoantígenos e consequentemente com a activação nuclear e libertação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6. (Verbrugge et al., 2015)

Para os pacientes com LES e danos renais uma nova técnica parece ter resultados promissores. Sujeitam-se os pacientes a uma hemodialise/filtração com re infusão endógena, usando uma membrana de precisão que filtra os imunocomplexos e retira as toxinas de circulação: membrana SUPRA (*Super high-flux*). (Solano et al., 2015)

3.1. Vitamina D

Os pacientes com LES são aconselhados a evitar a luz UV, o que desencadeia um défice de vitamina D. Esta tem um papel protetor na modulação do sistema imunitário. (Patavino., Brady DM., 2011).

A deficiência de vitamina D é mais prevalente em pacientes com LES do que na população em geral. A suplementação com vitamina D tem um efeito positivo sobre os sintomas dos pacientes com LES, diminuindo o risco vascular e aterosclerose (Carol M., Greco Ph D et al., 2014).

Estudos realizados em pacientes com LES juvenil, sujeitos a suplementação com Vitamina D ao longo de 24 semanas demonstram a redução de actividade da doença e de um dos sintomas mais comuns- a fadiga. (Lima et al., 2015)

3.2. Medicina Complementar e Alternativa

A Medicina Complementar e Alternativa é considerada parte da medicina convencional e, é utilizada por mais de 50% dos pacientes com LES, para aliviar os sintomas da doença, como a fadiga e a dor que os tornam por vezes incapazes de trabalhar. Os suplementos vitamínicos ajudam nos défices causados pela doença, ajudando no reestabelecer do sistema imunitário. Os suplementos vitamínicos, ácidos gordos contendo ómega-3, a curcuma e a acupuntura são essenciais para complementar a terapêutica convencional (Greco et al., 2013).

.Os ácidos gordos contendo ómega-3, previnem problemas cardiovasculares e tem efeitos anti-inflamatórios. (Borges et al., 2014). A cúrcuma inibe o crescimento tumoral, a produção de citocinas inflamatórias e doença no intestino. Esta pode reduzir o colesterol e aumentar a cicatrização de feridas (Aggarwal BB., Harikumar KB., 2009).

A acupuntura é uma terapia bastante utilizada para o tratamento da dor. Nos pacientes com LES, a acupuntura é viável e segura e pode ter benefícios não só para atenuar a dor como também para reduzir a fadiga. (Carol M., Greco Ph D et al., 2013).

IV. Prognóstico do LES

Os pacientes com LES podem ter uma qualidade de vida, prognósticos e bons resultados mediante um bom acompanhamento médico na área da medicina interna e reumatologia. Os médicos reumatologistas devem assumir a responsabilidade de garantir que os seus pacientes tenham um bom cuidado médico, tendo uma boa interligação com estes. (Nero, 2013)

Para determinar a frequência de remissão prolongada em pacientes com LES, devem ser utilizados critérios rigorosos para definir os pacientes que alcançaram esse estado, nomeadamente determinar períodos de quiescência da doença e a persistência da atividade serológica. A remissão completa prolongada no LES é rara daí que a vigilância é sempre necessária. (Urowitz et al., 2005).

1) Cancro

Os indivíduos com LES têm maior susceptibilidade a certos tipos de cancro. Particularmente neoplasias hematológicas, especificamente linfoma não-Hodgkin (risco

3 a 4 vezes aumentado), em comparação com a população em geral. (Dias e Isenberg., 2011)

A atividade da doença com a resultante desregulação da proliferação de linfócitos, pode levar ao aparecimento de linfomas, assim como a própria terapia imunossupressora pode contribuir para o desenvolvimento da neoplasia. Além do risco de neoplasias hematológicas, o cancro do pulmão é também mais prevalente em indivíduos com LES em comparação com a população em geral. Por último, mas não menos importante, neoplasia cervical também é uma evidência nas mulheres com LES. (Gayed M et al., 2009).

2) Contracetivos orais

No caso de mulheres em idade fértil é de grande importância o uso correto de contracetivos orais, de modo a não exacerbar a doença. Estes devem ser prescritos a mulheres com LES em remissão ou estabilizado e nunca por mais de um mês. (Duarte e Inês, 2010)

O prognóstico em mulheres em pré-menopausa com LES é diferente uma vez que os contracetivos orais não aumentam o risco de surtos. (Petri M et al., 2005).

Os contracetivos orais, são raramente prescritos para mulheres com LES, por causa da preocupação de potenciais efeitos colaterais. (Petri M et al., 2005).

3) Tabagismo e álcool

Em relação a fatores como o tabagismo e o álcool, estudos verificam que estes se relacionam com um pior prognóstico da doença. Os resultados sugerem um risco aumentado de LES entre fumadores. (Formica MK et al., 2003).

Concluiu-se que o tabagismo está associado com o aumento da atividade da doença no LES. Estes dados revelam que os indivíduos com LES devem evitar toda a exposição a produtos do tabaco. (Ghaussy NO et al., 2003).

O ato de fumar em pacientes com LES pode reduzir a eficácia dos antimaláricos, induzido possível exacerbação do LES ao nível cutâneo. Em relação ao álcool não está

demonstrado que afete diretamente o LES, mas deve ser moderado o seu consumo. (Patavino T., Brady DM., 2001).

4) Imunização em indivíduos com LES

As preocupações sobre a segurança e eficácia da imunização em pacientes com LES têm persistido por mais de 60 anos, apesar do aumento do risco de infecção nestes pacientes. Evidências de estudos anteriores sugerem que vacinas inativadas e de componentes são provavelmente seguros em pacientes com LES. As vacinas vivas são, no entanto, contra-indicadas em pacientes com LES que fazem em imunossupressores ou corticóides em altas doses de prednisona (exemplo: 20mg/dia ou superior). Não está claro se a atividade da doença ou os medicamentos imunossupressores são fatores de risco para uma resposta adversa à imunização, ao invés de anormalidades intrínsecas da função imunológica em pacientes com LES. A maioria dos pacientes parecem ter uma resposta serológica á vacinação razoável. (O'Neill SG., Isenberg DA., 2006).

Estudos anteriores em pacientes com LES imunizados com vacina pneumocócica tetânica e para *Haemophilus influenza B* analisaram a atividade da doença e os efeitos colaterais da imunização. Concluiu-se que esta imunização é segura em pacientes com LES, levando ao desenvolvimento dos níveis de anticorpos protetores. (Battafarano DF et al., 1998).

A vacinação contra a Hepatite B também é considerado segura em pacientes com LES inativo com uma taxa de resposta à vacina adequada. (Kuruma KA et al.,2007).

Para avaliar a imunogenicidade e segurança da vacina, contra o HPV, o vírus do papiloma humano, foram testadas mulheres com LES com idades entre 18-35 anos, com a doença estável. Após vacinação as taxas de seroconversãode anticorpos contra o HPV foram comparadas entre pacientes e controles. Foi observado que essas taxas eram muito idênticas e que a vacina era eficaz em pacientes com LES estável não induzindo nenhum tipo de exacerbação da sua atividade. (Mok CC et al., 2013).

Em síntese o prognóstico de um paciente com LES poderá ser cada vez mais positivo, quanto mais rápida for a capacidade da médica reumatologista em diagnosticar a patologia. Ao diagnóstico rápido aliam-se a monitorização e a estratificação do paciente de forma a parar o desenvolvimento de padrões específicos do envolvimento de

determinados órgãos, e também a capacidade de identificar facilmente as exacerbações da doença ou “flares”. O conhecimento da resposta individual de cada paciente com LES á terapia e aos seus efeitos secundários devem ajudar o médico reumatologista a traçar estratégias preventivas mais adequados. (Liu et al., 2014).

V. Conclusão

O LES é uma doença autoimune, crónica que pode atingir qualquer órgão. Os pacientes podem apresentar uma variedade de sintomas dependendo da gravidade da doença e do tipo de envolvimento dos órgãos passando por períodos de remissão e exacerbação. (Urowitz MB et al., 2005)

O diagnóstico do LES baseia-se na presença de pelo menos quatro critérios de classificação determinados pela ACR e dentro das alterações imunopatológicas mais presentes destaca-se a produção de autoanticorpos ANA e todo um conjunto de eventos imunológicos que culminam numa resposta inflamatória crónica que pode levar à falência orgânica. (Albilia et al., 2007).

Os objetivos das terapias para os pacientes com LES destinam-se a garantir a sobrevivência a longo prazo, evitando a exacerbação da doença, minimizando a toxicidade dos fármacos e melhorando, assim, a qualidade de vida.

A terapêutica no LES deve ser individualizada e irá depender do grau de afecção do órgão ou sistema. Independentemente destes factores os anti maláricos são a droga de eleição nomeadamente a HCQ de modo a reduzir a actividade da doença. (Meirão et al., 1996) Além dos anti maláricos os GC são os fármacos mais usados mas em virtude dos seus efeitos secundários as suas doses devem ser rigorosamente controladas. Em pacientes refractários aos GC está comprovado que o uso de agentes citotóxicos como a azatioprina e o metotrexato é fundamental. (Carneiro e Sato.,1999). No caso de haver, para além de comprometimento cutâneo e articular, comprometimento hematológico, a IVIG também é indicada (Majer e Hyde., 1988)

Outros imunossuppressores, nomeadamente a ciclofosfamida são mais usados no tratamento das manifestações neuropsiquiátricas em doses que variam de acordo com a gravidade. (Boumpas et al.,1991)

A imunoterapia é usada quando o paciente não responde aos tratamentos imunossuppressores convencionais, no entanto, específicos para o LES apenas 2 agentes são aprovados pela FDA – o Belimumab e o Rituximab (Mok., 2014)

O uso de IVIG também é considerado nestes pacientes apesar do seu mecanismo de

acção ainda não estar bem esclarecido. (Weisman M.H, 2010).

Há uma serie de novas terapias biológicas em fase de ensaios clínicos, nomeadamente drogas inibidoras da co-estimulação, de citocinas pró-inflamatórias, os antagonistas de interferão e terapias com base em péptidos. (Ding HJ., Gordon., 2013).

Mais recentemente o estudo de uma pequena molécula - ES-62, derivada de um parasita, também demonstra potencial terapêutico, por enquanto apenas em modelo animal. Os inibidores do proteossoma também se encontram em estudo. (Rodgers et al., 2015; Verbrugge et al., 2015)

Técnicas de filtração do plasma dos indivíduos com LES também se encontram em franco desenvolvimento (Solano et al., 2015).

No campo das medicinas complementares acupuntura é uma das terapias utilizadas e, que tem sido considerada viável e segura, aliviando a sintomatologia do paciente com LES, particularmente a dor articular. (Carol M., Greco Ph D et al., 2013).

O prognóstico dos pacientes com LES é bastante reservado e depende de vários factores, sendo estes mais predispostos a infecções e neoplasia. A remissão completa prolongada no LES é rara daí que a vigilância seja necessária. (Urowitz et al., 2005).

Especial atenção deve ser dada a factores que aumentam o risco de exacerbação da doença como o tabagismo, o álcool, o uso de contraceptivos orais e a falta de Vitamina D. (Patavino T., Brady DM., 2001).

O desenvolvimento de terapias biológicas para LES em paralelo com a crescente compreensão da imunopatogénese do LES contribuem para a melhoria de qualidade de vida destes pacientes. São desejados mais estudos na área da terapêutica de modo a aumentar a qualidade de vida destes pacientes.

VI. Referências Bibliográficas

Albilia JB., Lam DK., Clokie CM., Sándor GK., 2007. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc.*, 73(9):823-8.

Aggarwal BB., Harikumar KB., 2009. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.*, 41(1):40-59.

Aringer M., Houssiau F., Gordon C., Graninger WB., Voll RE., Rath E., Steiner G., Smolen JS., 2009. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)*., 48(11):1451-4.

Arosa, F Cardoso E, Pacheco F., 2012. Fundamentos de Imunologia. 2º Ed Lidel

Auphan N., DiDonato JA., Helmborg A., Karin M., 1995. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NK-Kappa B activity through induction of I Kappa B synthesis. *Science.*, 270:286-90.

Bansal VK, Beto JA., 1997. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 29: 193-199,

Battafarano DF., Battafarano NJ., Larsen L., Dyer PD., Older SA., Muehkbauer S., Hoyt A., Lima J., Goodman D., Lieberman M., Enzenauer RJ., 1998. Antigen-specific antibody response in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.*, 41(19):1828-24.

Bernal CB., Zamora LD., Navarra SV., 2015. Biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.*, 18(2):146-53.

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF,

Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT., 2012. European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Ann Rheum Dis.*, 71(11):1771-82.

Brennan, M. T. Valerin, MA Napenas, JJ, Lockhart PB 2005 Oral manifestations of patients with lupus erythematosus *The Dental Clinics of North America*, 49, pp 127-141

Borchers AT., Keen CL., Shoenfeld Y., Gershwin ME., 2004. Surviving the butterfly and the wolf mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.*, 3(6):423-53.

Borden MB., Parke AL., 2001. Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus: use in pregnancy. *Drug Saf.*, 24(14):1055-63.

Borges MC., Santos Fde M., Telles RW., Correia MI., Lanna CC., 2014. Polyunsaturated omega-3 fatty acids and systemic lupus erythematosus: what do we know?. *Rev Bras Rheumatol.*, 54(6):459-66.

Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE., 1991. Pulse Cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med* 81: 975-984,.

Bowness P., Davies KA., Norsworthy PJ., Althanassion P., Taylor-Wiedeman J., Borysiewicz LK., Meyer PA., Walport MJ., 1994. Hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. *QJM.*, 87(8):455-64.

Brennan KA., Creaven AM., 2015. Living with invisible illness: social support experiences of individuals with systemic lupus erythematosus. *Qual Life Res.*, Epubahead of print.

Carneiro JRM, Sato EI. 1999. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 26: 1275-1279,

Carol M. Greco Ph D., Claire Nakajima BA., Susan Manzi MD.,2014. Update Review of Complementary and Alternative Medicine Treatments for Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.*, 15(11):378.

Cipriani P., Ruscitti p., Carubbi F., Liakouli v., Giacomelli R., 2014. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease. *Expert Rev Clin Immunol.*, 10(11):1519-30.

Cobo-Ibañez T., Loza-Santamaría E., Pego-Reigosa JM., Marqués AO., Rúa-Figueroa I., Fernández-Nebro A., Cáliz Cáliz R., López Longo FJ., Muñoz-Fernández S., 2014. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Semin Arthritis Rheum.*, 44(2):175-85.

Dias C, Isenberg, DA., 2011 Susceptibility of patients with rheumatic diseases to B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Nat rev Rheumatol* Jun 7(6): 360-8

Ding HJ., Gordon C., 2013. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pharmacol.*,13(3):405-12.

Duarte C., Inês L., 2010. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: what should we advise to our patients?. *Acta Reumatol Port.*, 35(2):133-40.

Esposito P., Rampino T., Dal Canton A., 2015. Costimulatory blockade: A novel approach to the treatment of glomerular disease?. *World J Methodol.*, 5(2):20-5.

Fassbinder T., Saunders U., Mickholz E., Becker H., Schuler B., Jacobi AM., 2015. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.*, 17:92.

Freitas T e Souza D., 2007 Corticosteróides Sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – Principais efeitos adversos. *An Bras Dermatol.*;82(1):63-70.

Formica MK., Palmer JR., Rosenberg L., Mclindon TE., 2003. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol.*, 30(6):1222-6.

Formiga F., Moga I., Navarro MA., Nolla JM., Bonnin R., Roig-Escofet D., Pukol R., 1996. Bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus treated with high glucocorticoid doses. *Ver Clin Esp.*, 196(11):747-50.

Gayed M., Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Clarke A., Gordon C., 2009. Lupus and cancer. *Lupus.*, 18(6):479-85.

Gladman D.D., Urowitz M.B., 2000. *Systemic Lupus Erythematosus-Clinical Features Rheumatology*, 2nd edition.,3(7):7.1.1-7.1.18.

Greco CM., Nakajima C., Manzi S., 2013. Update review of complementary and alternative medicine treatments for systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.*, 15(11):378.

Griffiths B., Emery P., Ryan V., Isenberg D., Akil M., Thompson R., Maddison P., Griffiths ID., Lorenzy A., Miles S., Situnayake D., Teh LS., Plant M., Hallengren C., Nived O., Sturfelt G., Chakravarty K., Tait T., Gordon C., 2010. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford).*, 49(4):723-32.

Ghaussy NO., Sibbit W., Jr., Bankhurst AD., Qualis CR., 2003. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.*, 30(6):1215-21.

Jameson, J. L., 2008. The Immune system in Health and Disease. In Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper D.L. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17^o ed. Mc Graw Hill, pp 2019-2186

Jolly M., 2010. Pitfalls and opportunities in measuring patient outcomes in lupus. *Curr Rheumatol Rep.*, 12(4):229-36.

Jordan N., Lutalo PM., D'Cruz DP., 2013. Novel therapeutic agents in clinical development for systemic lupus erythematosus. *BMC Med.*, 11:120.

Kuruma KA., Borba EF., Lopes MH., de Carvalho JF., Bonfã E., 2007. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus.*, 16(5):350-4.

Lehmann P., Homey B., 2009. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.*, 8(6):456-61.

Lima GL., Paupitz., Aikawa NE., Takayama L., Bonfa E., Pereira RM., 2015. A randomized double-blind placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in adolescents and young adults with Juvenile-onset SLE: Improvement in disease activity and fatigue scores. *Arthritis Care Res (Hoboken)*., Epub ahead of print.

Liu A., La Cava A., 2014. Epigenetic dysregulation in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*., 47(4):215-9.

Lopez-Labady, J, Villarroel-Dorrego, M et al.,2007 Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in Venezuelan population. *Journal of Oral Pathology&Medicine*, 36, pp 524-527

Lourenço SV., de Carvalho FR., Boggio P., Sotto MN., Vilela MA., Riviti EA., Nico MM., 2007. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol.*, 34(7):558-64.

Lu TY., Ng KP., Cambridge G., Leandro MJ., Edwards JC., Ehrenstein M., Isenberg DA., 2009. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.*, 61(4):482-7.

Majer RV, Hyde RD., 1988. High dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Clin Lab Haematol* 10: 391-395,

Mathian A., Hie M., Cohen-Aubart F., Amoura Z., 2015. Targeting interferons in systemic lupus erythematosus: current and future prospects. *Drugs.*, 75(8):835-46.

Meinão IM, Sato EI, Andrade LEC, et al., 1996. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 5: 237-241

Miller, CS,Egan, RM, Falace, DA, Rayens,MK, Moore CR., 1999. Prevalence of Infective endocarditis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Canadian Dental Association*, 130, pp 387-392

Min Yang., Min Li., Wei He., Bing Wang., Young Gu., 2014. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis- A systematic review and meta analysis. *Exp Ther Med.*, 7(6):1663-1670.

Mok CC., Birmingham DJ., Leung HW., Hebert LA., Song H., Rovin BH., 2012. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*., 51(4):644-52.

Mok CC., 2014. Emerging biological therapies for systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Emerg Drugs*., 19(2):303-22.

Mok CC., Ho LY., Fong LS., To CH., 2013. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*., 72(5):659-64.

Mok CC., Lau CS., 2003. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*., 56(7):481-90.

Moroncini., Albani L., Nobili L., Gabrielli A., 2015. Biologic therapy in inflammatory immunomediated systemic diseases: safety profile. *Curr Drug Saf.*, Epub ahead of print.

Navarra SV., Guzmán RM., Gallacher AE., Hall S., Levy RA., Jimenez RE., Li EK., Thomas M., Kim HY., León MG., Tanasescu C., Nasonov E., Lan JL., Pineda L., Zhong Zj., Freimuth W., Petri MA; BLISS-52 Study Group., 2011. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*., 377(9767):721-31.

Nero, P., 2013 Fármacos nas doenças auto-ímmunes. Manual Prático da unidade de imunologia clínica. Hospital de Santo António Centro Hospitalar do Porto, 1º ed

Obermoser G., Pascual V., 2010. The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus*., 19(9):2012-9.

O'Neill SG., Isenberg DA., 2006. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus*., 15(11):778-83.

Parslow RC., McKinney PA., Law GR., Bodansky HJ., 2001. Population mixing and

childhood diabetes. *Int J Epidemiol.*, 30(3):533-8.

Patavino T., Brady DM., 2001. Natural medicine and nutritional therapy as an alternative treatment in systemic lupus erythematosus. *Altern Med Rev.*, 6(5):460-71.

Petri M., Kim MY., Kalunian KC., Grossman J., Hahn bh., Sammaritano LR., Lockshin M., Merrill JT., Belmont HM., Askanase AD., McCune WJ., Herath-Holmes M., Dooley MA., Von Feldt J., Friedman A., Tan M., Davis J., Cronin M., Diamond v., mackay M., Sigler L., Fillius M., Ruper A., Licciardi F., Buyon JP., OC-SELENa Trial., 2005. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*, 353(24): 2550-8.

Petri M., Alibritton J., 1992. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol.*, 19(2):265-9.

Pisetsky DS., 1997. Specificity and immunochemical properties of antibodies to bacterial DNA. *Clin Exp Immunol.*, 11(1):55-61.

Pons-Estel GJ., Alarcón GS., Scofield., Reinlib L., Cooper GS., 2010. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.*, 39(4):257-68.

Rainsford KD., Parke AL., Clifford-Rashotte M., Kean WF., 2015. Therapy and pharmacological properties of hydroxylchloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology.*, 23(5):231-69.

Rovin BH., Furie R., Latinis K., Looney RJ., Fervenza FC., Sanchez-Guerrero J., Maciuca R., Zhang D., Garg JP., Brunetta P., Appel G; LUNAR Investigator Group., 2012. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.*, 64(4):1215-26.

Rodgers DT., Pineda MA., Suckling CJ., Harnett W., Harnet MM., 2015. Drug-like analogues of the parasitic worm-derived immunomodulator ES-62 are therapeutic in the MRL/Lpr model of systemic lupus erythematosus. *Lupus.*, 24(13):1437-42.

Ruiz-Irastorza G., Egurbide MV., Martinez-Berriotxo A., Ugalde J., Aguirre C., 2004. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.*, 13(12):900-5.

Santos MJ., Capela S., Figueira R., Nero P., Matos AA., Silva C., Miranda L., Barcelos A., Marques A., Branco J., da Silva JC., de Queiroz MV., 2007. Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.*, 32(2):153-61.

Santos MJ., Pereira da Silva JA., 2002. Lupus Eritematoso Sistémico: Epidemiologia, etiopatogenia e clínica. *Reumatologia.*,2:53-60

Schall N., Muller S., 2015. Resetting the autoreactive immune system with a therapeutic peptide in lupus. *Lupus.*, 24(4-5):412-8.

Schroeder JO., Zeuner RA., Euler HH., Löffler H., 1996. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol.*, 23(1):71-5.

Silva C., Canhão H., Barcelos A., Miranda L., Pinto P., Santos MJ., 2008. Protocol for evaluation and monitoring of Systemic Lupus Erythematosus (PAMLES). *Acta Reumatol Port.*, 33(2):210-8.

Solano FG., Bellei E., Cuoghi A., Caiazzo M., Bruni F., 2015. Radical improvement of signs and symptoms in systemic lupus erythematosus when treated with hemodiafiltration with endogenous reinfusion dialysis. *Case Rep Nephrol Dial.*, 5(1):106-12.

Szepietowski JC., Nilganuwong S., Wozniacka A., Kuhn A., Nyberg F., van Vollenhoven RF., Bengtsson AA., Reich A., de Vries DE., van Hartingsveldt B., Robinson DW Jr., Gordon R., Hsu B., 2013. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple intravenous, dose-ascending study of sirukumab in cutaneous or systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 65(10):2661-71.

Thanarajasingam U., Niewold TB., 2014. Sirukumab: a novel therapy for lupus

nephritis?. *Expert Opin Investig Drugs.*, 23(10):1449-55.

Trager J., Ward MM., 2001. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.*, 13(5):345-51.

Tsang-A-Sjoe M., Bultink I., 2015. Systemic lupus erythematosus review of synthetic drugs. *Expert Opin Pharmacother.*, 19:1-14.

Turner-Stokes T., Lu TY., Ehrenstein MR., Giles I., Rahman A., Isenberg DA., 2011. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology (Oxford).*, 50(8):1401-8.

Ugarte-Gil MF., Alarcón GS., 2014. Systemic lupus erythematosus: a therapeutic challenge for the XXI century. *Clin Rheumatol.*, 33(4):441-50.

Urowitz MB., Feletar M., Brice IN., Ibañez D., Gladman DD., 2005. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.*, 32(8):1467-72.

Urowitz MB., Ibañez D., Gladman DD., 2007. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol.*, 34(1):70-5.

Urowitz MB., Gladman DD., Tom BD., Ibañez D., Farewell VT., 2008. Changing patterns in mortality and diseases outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 35(1):2152-8.

van Vollenhoven RF., Mosca M., Bertesias G., Isenberg D., Kuhun A., Aringer M., Bootsma H., Boumpas D., Bruce IN., Cervera R., Clarke A., Costedoat-Chalumeau N., Cziruják L., Derksen R., Dörner T., Gordon C., Graninger W., Houssiau F., Inanc M., Jacobsen S., Jayne D., Jedryka-Goral A., Levitsky A., Levy R., Mariette X., Morand E., Navarra S., Neumann I., Rahman A., Rovensky J., Smolen J., Vasconcelos C., Voskuyl A., Voss A., Zakharova H., Zoma A., Scheneider M., 2014. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.*, 73(6):958-67.

Verbrugge SE., Scheper RJ., Lems WF., de Gruijl TD., Jansen G., 2015. Proteasome

inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther.*, 17:17.

Vitali C., Bencivelli W., Isenberg DA., Smolen JS., Snaith ML., Sciuto M., d'Ascanio A., Bombardieri S., 1992. Disease activity in systemic erythematosus: reporto f the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol.*, 10(5):527-39.

WallaceDJ., Goldenberg DM., 2013. Epratuzumab for systemic lupus erythematosus. *Lupus.*, 22(4):400-5.

Wallace DJ., Kalunian K., Petri MA., Strand V., Moussiau FA., Pike M., Kilgallen B., Bangardt., Barry A., Kelley L., Gordon C., 2014. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis.*, 73(1):183-90.

Walsh SJ., Algert C., Gregorio DI., Reisine ST., Rothfield., 1995. Divergent racial trends in mortality from systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.*, 22(9):1663-8.

Yang M., Li M., He W., Wang B., Gu Y., 2014. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.*, 7(6):1663-1670.

Yildirim-Toruner,Betty Diamond., 2011. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Clinical reviews in allergy and immunology.* Pp 303-312

