

CAPÍTULO 6

LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

AMANDA RIBEIRO LOBO¹

ANA ELISA FRANCA ALMEIDA¹

CAROLINA DE ARAÚJO GUIMARÃES¹

DANIEL DUTRA VIEIRA CASTELO BRANCO¹

FERNANDA CARMO SANTINO BICALHO¹

FERNANDA TOLEDO ARRUDA¹

GABRIELA ARAGÃO MOTTA¹

LUÍSA VILELA DE OLIVEIRA CARVALHO¹

MARCELA COSTA FRANÇA¹

MARIA EDUARDA DE ALMEIDA BRAGA¹

MARIA EDUARDA OLIVEIRA CASTRO¹

MARIANA BARROS CARVALHO¹

MARIANA MARES LACERDA SPINELLI¹

MARINA SALES DE LUCCA¹

OLGA SIMÕES COELHO¹

¹Discente - Medicina na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Palavras-chave: *Lúpus; Cutâneo; Lesões.*

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso cutâneo (LEC) é a principal manifestação clínica do lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença crônica autoimune, e se concentra predominantemente na pele. Essa condição pode se manifestar de três formas: Aguda, subaguda e crônica, com características clínicas e histopatológicas específicas que variam em extensão e gravidade, sendo isso relevante para a escolha da abordagem terapêutica dos pacientes. O LEC é uma doença multifatorial, e sua causa envolve complexas interações entre exposição ambiental e causa genética. O diagnóstico envolve a coleta de dados clínicos além de exames laboratoriais de autoanticorpos específicos, proteína C reativa e atividade sistêmica da doença em alguns órgãos. Para determinação do subtipo, são realizados exames histopatológicos das lesões. O tratamento tem como pilar um estilo de vida saudável, evitar exposição solar excessiva e aplicação de corticosteróides tópicos. Em alguns casos mais graves, um tratamento individualizado que envolve a reumatologia e a dermatologia pode ser necessário para a prescrição de medicamentos imunossupressores.

Epidemiologicamente, o LEC tem maior incidência no sexo feminino no início da vida, e geralmente ocorre no sexo masculino em idades mais avançadas. As reações cutâneas são muito recorrentes e podem aparecer de diferentes formas na pele, acometendo cerca de 80% dos pacientes com LES.

Dessa forma, se trata de um assunto de extrema relevância, e a partir do estudo realizado, objetivamos abordar os principais aspectos da doença, assim como suas classificações de modo a compreender as repercussões clínicas nos pacientes e a forma mais adequada de tratamento para os diferentes casos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de julho a outubro de 2023 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Lilacs, SciELO e Medline. As pesquisas foram realizadas através de combinações entre os descritores: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “Doenças Dermatológicas”, “Etiopatogênese” e “Medidas Terapêuticas”. Desta busca foram encontrados 146 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: Artigos nos idiomas português e inglês; publicados em um período de 15 anos (2008 a 2023) e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, publicados anteriormente ao período estabelecido ou que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiopatogênese

A etiopatogênese do LEC é complexa e multifatorial envolvendo uma interação entre carga genética e exposição ambiental, dentro da exposição ambiental pode-se citar radiação ultravioleta, fármacos, produtos agrícolas e tabaco. Sobre as alterações genéticas encontradas no LEC os estudos mostram que parecem haver mutações polimorfismos genéticos e alelos de risco associados às vias da imunidade inata e adaptativa, dessa forma podem haver produção de anticorpos alteração na migração leucocitária e na cascata do complemento. Além disso, fatores ambientais podem desencadear a ex-

pressão genética. Um exemplo é a radiação ultravioleta, desencadeador de LEC mais bem estabelecido. A irradiação da pele altera a morfologia e a função dos queratinócitos induzindo a ativação do sistema imune. Alguns medicamentos são identificados como potenciais desencadeadores do Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC), especialmente do subtipo subagudo. Medicamentos tradicionalmente reconhecidos por induzirem o LEC, como anti-hipertensivos, antifúngicos e inibidores da bomba de prótons, entre mais de cem outros medicamentos, compartilham importância crescente com as novas terapias direcionadas, como imunobiológicos, imunoterápicos e quimioterápicos, devido ao aumento contínuo dos casos relacionados a esses medicamentos. Acredita-se que os medicamentos causadores do LEC possam ativar diretamente o sistema imunológico inato ou, indiretamente, reduzir a eliminação de autoantígenos. Além disso, o tabagismo é outro fator de risco importante associado ao LEC, pois estimula citocinas pró-inflamatórias, ativação de neutrófilos, aumento do estresse celular, formação de radicais livres e apoptose (DO VALE & GARCIA, 2023).

A patologia das lesões cutâneas no LES demonstra a formação de complexos imunes que levam a danos nos tecidos, inflamação vascular e perivascular e infiltração crônica de células mononucleares. Lesões agudas demonstram necrose fibrinóide na junção dermoepidérmica e na derme, juntamente com degeneração liquefativa da epiderme e infiltração perivascular de células inflamatórias com predominância de células T. Lesões crônicas também podem demonstrar hiperqueratose e oclusão folicular. Além disso, edema e extravasamento de hemácias podem ser vistos em todas as lesões de LES. A imunofluorescência demonstra a deposição de imunoglobulinas IgG, IgA e IgM e

componentes do complemento ao longo da junção dermo-epidérmica (DO VALE & GARCIA, 2023).

Principais manifestações cutâneas e sintomas associados

Estudos selecionados demonstram que mais de 80% dos pacientes com LES apresentam envolvimento mucocutâneo, uma das características clínicas mais notadas. As lesões cutâneas do LES podem ser específicas do lúpus, enquanto várias lesões inespecíficas também são observadas. As lesões específicas do lúpus incluem (1). O lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA) inclui lesões localizadas, malares e generalizadas, (2) o lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) inclui lesões anulares e papuloescamosas, e (3) O lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) inclui lúpus eritematoso discoide clássico (LED), hipertrófico/verrucoso, lúpus paniculite/profundo, lúpus tumidus, lúpus de frieiras, lúpus discoide mucoso (DO VALE & GARCIA, 2023).

O lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA) pode ser localizado ou generalizado. A lesão característica do LCA é a erupção malar ou a erupção em borboleta, uma erupção pruriginosa eritematosa e em alto relevo que envolve as bochechas e a ponte nasal. A erupção pode ser macular ou papular e poupa as dobras nasolabiais (foto protegidas). Costumam ter um início agudo, mas pode durar várias semanas e causar endurecimento e descamação. A erupção malar também pode variar de acordo com a atividade da doença lúpica. Outras erupções nesta localização que devem ser diferenciadas da erupção malar do LCA incluem rosácea, erisipela, dermatite seborreica e dermatite perioral. O LCA generalizado leva a uma erupção maculopapular ou macular generalizada em um padrão fotossensível (DO VALE & GARCIA, 2023).

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) é uma erupção cutânea fotossensível, generalizada, não cicatricial e não endurecida. O LECS pode ser papuloescamoso, ou uma lesão anular/policística com clareamento central e descamação periférica. As lesões do LECS podem durar vários meses, mas geralmente cicatrizam sem deixar cicatrizes. A erupção cutânea do LECS é observada em pacientes com anticorpo anti-Ro (SSA) positivo em até 90% dos casos. O LECS também pode ser causado por alguns medicamentos, como a hidroclorotiazida. Também foi relatado em pacientes com Síndrome de Sjogren e artrite reumatoide (DO VALE & GARCIA, 2023).

O lúpus eritematoso discóide (LED) é a forma mais frequente de lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC). O LED pode ocorrer independente da LES e pode ser localizado (sómente na cabeça e no pescoço) ou generalizado (acima e abaixo do pescoço). As lesões são pápulas ou placas eritematosas em forma de disco com descamação aderente e clareamento central. O LED cicatriza com cicatrizes e pode estar associado à alopecia crônica quando presente no couro cabeludo. As lesões mucosas do LED podem ser observadas na cavidade oral e tendem a ser lesões redondas eritematosas dolorosas com estrias hiperqueratóticas brancas radiantes. O LED hipertrófico é semelhante histologicamente ao carcinoma de células escamosas. A paniculite lúpica pode ocorrer acima da cintura e é menos provável que esteja associada ao LES. As lesões resultam em áreas deprimidas e, quando associadas a lesões de LED sobrepostas a elas, são conhecidas como lúpus profundo. O lúpus frieira se apresenta com placas eritematosas e sensíveis nos dedos das mãos e dos pés. As lesões do lúpus tumidus são placas eritematosas, edematosas e lisas, sem envolvi-

mento epidérmico (DO VALE & GARCIA, 2023).

As úlceras orais e nasais são comuns no LES e, de forma aguda e são indolores. Elas podem se apresentar como eritema de evolução gradual, máculas, petequias, erosões ou úlceras envolvendo qualquer parte da cavidade oral. Os locais mais comuns são o palato duro, a mucosa bucal e a borda do vermelhão. A alopecia no LES pode ser causada pelo LED (cicatricial) ou pelo cabelo lúpico frágil e que se quebra facilmente (não cicatricial) na área temporal/parietal (DO VALE & GARCIA, 2023).

Várias outras manifestações cutâneas são observadas no LES que não são específicas. Elas incluem vasculite cutânea (leucocitoclástica ou urticariforme), vasculopatia (livedo reticular, tromboflebite superficial, fenômeno de Raynaud, eritromelalgia, telangiectasia periumgueal), esclerodactilia, nódulos reumatóides, calcinose cutânea, lesões bolhosas, urticária, eritema multiforme, acantose nigricans, líquen plano e úlceras nas pernas (DO VALE & GARCIA, 2023).

Diagnóstico

Quando se discute acerca do diagnóstico do LEC é válido destacar que ocorre em um primeiro contato com o paciente. Devido a isso, é de grande importância que seja realizada uma anamnese e um exame físico bem feito em conjunto com achados da histopatologia e, eventualmente, da imuno-histologia das lesões cutâneas, para definição do subtipo clínico. Além disso, na prática costuma-se utilizar os critérios de classificação estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR), nos quais exigem que 4 dos 11 critérios selecionados, sendo eles: Eritema malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, seborroste, alteração renal, alteração neurológica,

alterações hematológicas, alterações imunológicas, anticorpo antinuclear (FAN), estejam presentes no caso clínico, porém esse escore não é capaz de incluir todas as manifestações, devendo ser utilizado apenas na análise da evolução da doença (DO VALE & GARCIA, 2023)

A investigação laboratorial é individual para cada paciente, ou seja, a partir dos achados clínicos e histopatológicos, serão escolhidos exames para avaliar cada indivíduo, sendo importante a solicitação de exames bioquímicos de rotina para auxiliar no diagnóstico e na escolha do tratamento (DO VALE & GARCIA, 2023) Dentre eles, pode se destacar o VHS, PCR, hemograma completo, enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, GGT, AP, talvez CK), parâmetros de função renal (creatinina sérica, uréia sérica) e exames de urina. Ademais, o médico poderá solicitar exames adicionais após a confirmação do diagnóstico e da definição do subtipo de LEC para poder caracterizar melhor o caso do paciente que está tratando, investigar o acometimento de órgãos específicos e caracterizar o perfil de autoanticorpos (STICHERLING *et al.*, 2008)

Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais do LEC se relacionam com as manifestações não específicas de origens vasculares, neutrofílicas e inespecíficas (DO VALE & GARCIA, 2023) Nas alterações vasculares, pode se mencionar o fenômeno de Raynaud, caracterizado por episódios reversíveis de vasoespasmos de extremidades, associados a palidez, seguido por cianose e rubor de mãos e pés, que ocorrem usualmente após estresse ou exposição ao frio. A patogênese dessa condição não é completamente elucidada, porém, sua forma primária é benigna e não está associada a nenhuma doença sistêmica (KAYSER *et al.*, 2009). É válido mencionar,

também, a tromboflebite, uma doença inflamatória das veias superficiais com trombose venosa coexistente, que cursa com uma área avermelhada, quente, inflamada e sensível, sobrejacente ao trajeto da veia superficial. Atualmente, essa condição é associada a outros distúrbios tromboembólicos venosos, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar (CZYSZ & HIGBEE, 2023).

No que tange às manifestações de causas neutrofílicas, existe a urticária vasculite, condição que apresenta lesões individuais com duração maior de 24 horas, púrpura, pigmentação pós-inflamatória e sintomas de queimação cutânea, acometendo principalmente o tronco e as extremidades (BRANDT *et al.*, 2007). Além disso, tem se a Síndrome de Sweet, uma rara doença, caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas eritemato violáceas dolorosas, febre, leucocitose com neutrofilia e derme com infiltrado inflamatório neutrofílico denso à histologia. Essa condição, se apresenta clinicamente de forma aguda acompanhada por febre, mal-estar geral e cefaleia e, na pele surgem placas eritematosas e/ou violáceas, bem demarcadas e frequentemente dolorosas. Com a evolução da lesão, pode ocorrer um clareamento central, dando à lesão um padrão anular semelhante ao eritema multiforme. Os locais mais acometidos pela síndrome são a face, o pescoço, o tórax, o dorso e as extremidades superiores (WOCKCIK *et al.*, 2011).

Por fim, nos diagnósticos diferenciais que giram em torno das alterações não definidas, pode se destacar a os nódulos reumatóides, definidos como a manifestação extra articular mais comum da artrite reumatoide. Sua etiologia não é bem definida, porém eles tendem a remissão em um período de até 6 meses (DINIZ *et al.*, 2011). Outra condição que deve ser mencionada é o dermatofibroma eruptivo, caracte-

rizado pela presença de tumores benignos fibro-císticos, solitários, em sua maioria, e sem associações com outras doenças sistêmicas. Nessa condição, tem se o surgimento de múltiplas lesões em poucos meses nos membros inferiores de mulheres jovens (FERNANDES *et al.*, 2014).

Classificação

As entidades descritas de LEC são os subtipos aguda, crônica e subaguda. Embora tenham essa nomenclatura, não refletem necessariamente a duração da atividade da doença na pele. O tipo agudo está associado ao curso transitório da doença, manifestado muitas vezes como surtos agudos de LEC. Já o subtipo crônico está associado tanto ao curso prolongado da doença quanto às alterações crônicas da pele resultantes da despigmentação e cicatrizes. Além disso, os pacientes podem desenvolver mais de uma forma de LEC, podendo haver sobreposição dos quadros.

As principais apresentações do lúpus eritematoso cutâneo agudo é a forma localizada, com erupção cutânea malar, em “asa de borboleta” e na forma aguda generalizada.

A forma subaguda se apresenta principalmente na forma anular e *papulosquamous*. O LEC crônico pode ser na forma discóide (localizado, generalizado ou hipertrófico), lupus panniculite ou profundo, lupus tumidus e lúpus eritematoso de quiloína (MEROLA, 2023).

Tratamento

A abordagem clínica das manifestações cutâneas do LEC envolve medidas que objetivam o controle e manutenção da remissão das lesões cutâneas, prevenção do dano ao longo da evolução da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Buscando esses objetivos, a abordagem de primeira linha envolve três pila-

res: a fotoproteção, corticosteróides (tópicos, intralesionais ou sistêmicos) e os agentes antimaláricos sistêmicos, como a hidroxicloroquina ou cloroquina (MÉNDEZ-FLORES *et al.*, 2015).

A fotoproteção é importante devido a fotoexacerbação, manifestação conhecida nos pacientes com LEC. Os corticóides tópicos são úteis quando as lesões acometem uma pequena extensão cutânea, no entanto, quando a área de acometimento é extensa, ou há resposta insuficiente ao medicamento tópico, a posologia sistêmica ou os antimaláricos se tornam a próxima escolha.

A segunda linha de tratamento, realizada nos casos refratários ou de pacientes que possuem contraindicação aos fármacos de primeira linha inclui agentes imunomoduladores, principalmente o metotrexato (oral ou subcutâneo) e micofenolato mofetil (MEROLA, 2023).

CONCLUSÃO

Portanto, pode-se concluir que o lúpus eritematoso cutâneo é uma doença autoimune multifatorial e a principal manifestação clínica do lúpus eritematoso sistêmico. O LEC pode ser isolado ou estar associado ao LES. A interação de fatores ambientais, genéticos e imunológicos predispõem o surgimento das lesões epiteliais.

Além disso, o LEC apresenta diversas formas clínicas como agudo, subagudo e crônico. O reconhecimento das diferentes apresentações clínicas é fundamental para a abordagem terapêutica dos pacientes.

O tratamento na maioria dos casos é a proteção solar e o uso de corticóides tópicos e de antimaláricos. Porém, em casos de lesões cutâneas graves e resistentes o uso de imunossupressores pode ser indicado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRANDT, H.R.C. *et al.* Vasculite cutânea de pequenos vasos: Subtipos e tratamento - Parte II. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 82, n. 6, p. 499–511, 2007. doi: <https://doi.org/10.1590/s0365-05962007000600002>.
- CZYSZ, A. & HIGBEE, S.L. Superficial thrombophlebitis. StatPearls Publishing, 2020.
- DE LIMA, W.A.S *et al.* Síndrome de Sweet: Estudo de 23 Casos. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 86, p. 265–271, 2011. doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200009>.
- DINIZ, M.dosS. *et al.* Nódulos reumátoides: Avaliação comparativa da resposta terapêutica com triancinolona e fluoruracil intralesional. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 86, n. 6, p. 1236–1238, 2011. doi: <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000600035>.
- FERNANDES, R.M.O. *et al.* Dermatofibromas eruptivos múltiplos associados a lúpus eritematoso sistêmico: Relato de caso e breve revisão da literatura. Surgical & Cosmetic Dermatology, 2014.
- KAYSER, C. *et al.* Fenômeno de Raynaud. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 49, n. 1, p. 48–63, 2009. doi: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042009000100006>.
- MÉNDEZ-FLORES, S. *et al.* Cutaneous lupus erythematosus, a multidimensional entity. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, v. 53, n. 6, p. 764–72, 2015.
- MEROLA, J.F. Overview of cutaneous lupus erythematosus, UpToDate, 2023.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção especializada à saúde secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos em saúde. Portaria conjunta n. 21, de 01 de Novembro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-21-lupus-eritematoso-sistematico.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2023.
- RIBEIRO, L.H. *et al.* Atualizações no tratamento do lúpus cutâneo. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 48, n. 5, p. 283-290, 2008.
- SIVIERO, C. & GARCIA, L.C. Lúpus eritematoso cutâneo: Revisão dos aspectos etiopatogênicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.02.022>.
- STICHERLING, M. *et al.* Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, v. 6, n. 1, p. 48–59, 2008. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06557.x>.
- VALE, E.C. & GARCIA, L.C. Cutaneous lupus erythematosus: A review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Annais Brasileiros de Dermatologia, v. 98, p. 355-372, 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.005>.