

CAPÍTULO 4

LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

CECÍLIA BRAGA TABOSA PACHECO¹
RAFAELLY MARIA PINHEIRO SIQUEIRA¹
PRISCILA BARBOSA TABUSO FIUZA¹
ELIZEU ALVES HERBSTER¹
LÍVIA DE MELO MAIA¹
RENATO NOGUEIRA DE ANDRADE¹
MARINA GOMES SILVA¹
ANNA JÚLIA RIBEIRO CUNHA¹
GILBERTO SANTOS CERQUEIRA¹
LIVIA FARIAS BARBOSA²

¹Discente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Unichristus

²Docente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Unichristus

Palavras-chaves: Lúpus cutâneo; Lúpus discóide; Autoimunidade.



INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença autoimune com curso crônico-recidivante, em que períodos de remissão se alternam com períodos de atividade da doença. Além da pele, que está envolvida em mais de 80% dos casos, todos os órgãos podem estar envolvidos. São consideradas duas formas principais: Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e lúpus eritematoso cutâneo (LEC) (FILOTICO *et al.*, 2018). As manifestações cutâneas podem ocorrer como uma entidade única e separada da doença (LEC) ou em associação com envolvimento sistêmico de múltiplos órgãos, como coração, pulmão e rim (PETTY *et al.*, 2020).

Os dados brasileiros sobre LES são escassos e geralmente limitados às regiões sul e sudeste ou a estudos de coorte da América Latina (AL). Na cidade de Natal, no nordeste, a incidência de LES foi de 8,7 casos/100.000/ano, e uma incidência muito menor de 4,2 casos/100.000/ano foi encontrada no sul do Brasil. Com base na prevalência de LES nos Estados Unidos e na Europa para pessoas de origem latino-americana e hispânica (100–200/100.000 pessoas) e nos dados obtidos em um estudo COPCORD, estima-se que existam 150.000–300.000 pacientes adultos com LES no Brasil (KLUMB *et al.*, 2021). Epidemiologicamente, estimou-se que o LEC ocorre duas a três vezes mais frequentemente que o LES (PETTY *et al.*, 2020). Recentes estudos populacionais relataram que a incidência de LEC é de cerca de 4 novos casos por 100.000 habitantes por ano na Suécia e nos EUA, com uma prevalência de aproximadamente 70 casos por 100.000 pessoas. O lúpus eritematoso discóide (LED), que é um subtipo comum de LEC crônico, está presente em até 80% dos casos. Por outro lado, o LEC subagudo (LESA) ocorre em cerca de 15% dos casos, enquanto menos de 5% apresentam outros tipos de

LEC, como o lúpus profundo. As manifestações cutâneas não específicas do lúpus eritematoso (LE) são diversas e variadas, incluindo alopecia não cicatricial e vários tipos de manifestações vasculares que podem estar associadas ao LES. A pele é o segundo órgão mais afetado pelo LES, logo após as articulações. Em até 25% dos casos, as manifestações cutâneas são o primeiro sinal de LES (RIBERO *et al.*, 2017).

O estudo Georgia Lupus Registry mostrou uma proporção de mulher:homem de 3,1:1 para LED, e um estudo de coorte nacional, realizado na Dinamarca, mostrou uma proporção mulher:homem de 4:1 para LEC. Além disso, parece haver diferenças raciais entre os pacientes com LEC, com os afroamericanos apresentando um risco 5,4 vezes maior de desenvolver LED do que os caucasianos (PETTY *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

LES e LEC são doenças multifatoriais, em que está envolvida uma complexa interação entre carga genética e fatores ambientais, como radiação ultravioleta (RUV), medicamentos, produtos agrícolas e tabagismo. Fatores epigenéticos, como desregulação da expressão gênica, via metilação do DNA, ou modificações de histonas, causadas por fatores desencadeantes ambientais, podem ser o gatilho para a ativação das vias das imunidades inata como os receptores de reconhecimento padrão (PRR), células dendríticas plasmocitóides e adaptativa sendo as células T citotóxicas (CD4+ e CD8+) e células B, associados à predisposição genética (VALE & GARCIA, 2023).

Genes que atuam na apoptose, migração leucocitária, via do IFN tipo I, cascata do complemento, apresentação de antígenos e produção de anticorpos estão entre os mais frequentemente afetados. Os genes relacionados à síntese de citocinas pró-inflamatórias são os mais

associados às vias da imunidade inata nas lesões do LEC. Mediadores inflamatórios como: TNF α , IL1, IL2, IL6, IL18, interferon tipo I, CXCL8, bem como variantes do HLA também foram correlacionadas à evolução da doença cutânea, dentre as quais destacam-se o HLA-B8, HLA-DR2 e HLA-DQ3 (LITTLE & VESELY, 2020; GARELLI *et al.*, 2020).

Dentre os fatores ambientais, a exposição à radiação UV é o mais bem elucidado desencadeador do LEC. A irradiação da pele, o estresse celular e a morte celular dos queratinócitos pelas células efetoras citotóxicas causam a liberação de autoantígenos, ácidos nucleicos endógenos imunostimuladores, citocinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- α) e quimiocinas pró-inflamatórias. O aumento de citocinas inflamatórias e a exposição a resíduos celulares, liberados pela apoptose, desencadeiam o recrutamento de linfócitos e células dendríticas plasmocitoides (CDP), culminando na ativação do sistema imune. Estes resíduos, especialmente os nucleares, são capturados pelas CDP (exacerbadas nas lesões do LEC), e passam a servir como reservatório de autoantígenos frente a linfócitos B e T autorreativos (PETTY *et al.*, 2020).

A apoptose dos ceratinócitos, mediada pela via do Fas/FasL, corrobora com a atividade da doença e no surgimento e desenvolvimento das lesões de LEC, envolvendo retroalimentação positiva na produção de IFN I e IFN III, ativando tanto o sistema imune inato quanto adaptativo ao provocar inflamação tecidual, especialmente mediada pelas CDP e neutrófilos, além do aumento da expressão de autoantígenos, incluindo o Ro/SS-A (proteína induzível pelo IFN). Esse aumento estimula o sistema imune adaptativo, como os linfócitos T citotóxicos e os plasmócitos. O aumento do IFN, perpetua a expressão de citocinas e quimiocinas, associadas à produção de anticorpos, os quais se depo-

sitam preferencialmente na junção dermoepidérmica e resultando em agressão citotóxica mediada principalmente por linfócitos T CD8+ (LI *et al.*, 2020).

A infiltração de linfócitos Th1 acelera a inflamação tecidual, estimulam a produção de anticorpos autorreativos, que se depositam principalmente na zona da membrana basal, assim como a agressão por células T CD8+ e células natural killer (NK) (BLAKE & DANIEL, 2019).

No LEC crônico há menor ocorrência de autoanticorpos séricos, como os anti-nucleares, anti-DNAn, anti-Sm, anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B, comparando-se aos pacientes com LES e LECS. Por outro lado, as imunoglobulinas estão ativamente envolvidas na patogênese local das lesões do LEC. Primeiramente as IgM são direcionadas à pele, atraindo, posteriormente, C3 e outras imunoglobulinas (GARELLI *et al.*, 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente, a manifestação mucocutânea em pacientes com LE pode ser dividida em 3 grandes grupos: (1) LEC crônico, (2) LEC subagudo e (3) LEC agudo (VALE & GARCIA, 2023).

Lúpus eritematoso cutâneo agudo

O lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA) corresponde a 15% dos casos de LEC e está sempre associado ao LES, sendo normalmente correlacionado à atividade da doença (VALE & GARCIA, 2023). O LECA pode ser o primeiro sinal do LES, precedendo o início da doença em semanas ou meses (RIBERO *et al.*, 2017).

Em 90 a 95% dos casos, há predominância da forma localizada, correspondente ao rash malar ou “rash em asa de borboleta” típico (VALE & GARCIA, 2023), que se manifesta

como máculas, pápulas ou placas eritematosas (RIBERO *et al.*, 2017) e finamente descamativas, afetando simetricamente a região malar e o dorso nasal e geralmente poupando o sulco nasolabial (VALE & GARCIA, 2023) e a região periorbital (RIBERO *et al.*, 2017). No entanto, eventualmente, pode afetar fronte, mento, orelhas e região cervical anterior. Além disso, edema facial pode estar presente. Por fim, normalmente o eritema é transitório, solucionando-se dentro de alguns dias ou semanas (VALE & GARCIA, 2023).

Os principais diagnósticos diferenciais envolvendo o LECA localizado, também conhecido como “rash em asa de borboleta” (WENZEL, 2019), são rosácea e dermatomiosite, além de dermatite seborreica, dermatite perioral e dermatite de contato fotoalérgica (VALE & GARCIA, 2023).

A forma menos comum (5-10% dos casos) corresponde ao quadro disseminado, também chamado de rash maculopapular (WENZEL, 2019), que se manifesta predominantemente em áreas fotoexpostas com lesões exantemáticas urticariformes ou maculopapulares. Além da face e do pescoço, afeta simetricamente a região “em V” da gola de camisetas e superfícies extensoras de membros, em especial os superiores, mas também pode se estender à região das “roupas de baixo”, palma das mãos e planta dos pés. Nesse sentido, deve-se diferenciá-la da farmacodermia, lesões exantemáticas virais, dermatite fototóxica, dermatite fotoalérgica induzida por drogas e dermatomiosite (VALE & GARCIA, 2023).

Em ambas as formas, é frequente o envolvimento de mucosas (RIBERO *et al.*, 2017). Nesse contexto, a mucosa oral é a mais acometida (8-45% dos casos), principalmente as regiões de boca, palato e lábio. Normalmente as lesões se mostram como placas, vesicobolhas,

erosões e úlceras purpúricas (VALE & GARCIA, 2023). Além disso, o prurido é muito visto relacionado a quadros de LEC, sendo mais comumente associado aos pacientes com LECA (PETTY *et al.*, 2020).

Uma forma rara de apresentação do LECA é a variante *NET-like*, que se assemelha à necrólise epidérmica tóxica (NET). Ela ocorre por intensa dermatite de interface com necrose de queratinócitos, resultando em descolamento epitelial de grandes áreas de pele (VALE & GARCIA, 2023).

As características histológicas das lesões apresentam alterações vacuolares que envolvem a camada de queratinócitos basais. Edema, pequenas hemorragias e moderado infiltrado de células inflamatórias (principalmente linfócitos) estão presentes na derme superior. Em lesões muito iniciais e/ou ativas, o infiltrado inflamatório é predominantemente composto por neutrófilos polimorfonucleares. Material fibrinoide é visto na derme presente ao redor de capilares sanguíneos, fibras colágenas e interstício (RIBERO *et al.*, 2017).

Com a resolução do quadro, as lesões do LECA podem apresentar hipercromia residual. Além disso, cicatrizes não são comuns (RIBERO *et al.*, 2017), mas podem acontecer na variante *NET-like* e nos casos complicados por infecção secundária (VALE & GARCIA, 2023).

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

Essa forma clínica do lúpus é responsável por cerca de 8% de todos os casos de LEC. O LECA é caracterizado por placas e pápulas com possíveis escamas que formam lesões anulares e, ao confluir, podem tornar-se policíclicas. As lesões papuloescamosas se assemelham a um eczema, em geral assintomáticas e que apresentam alta fotossensibilidade, por isso, as lesões

na região oral são de ocorrência rara (WENZEL, 2019). No entanto, quando presentes, tendem a manifestar-se na forma de manchas vermelhas, com características redondas e discretamente atróficas, principalmente no palato duro. Em contrapartida, a incidência de lesões nos lábios é menos comum em comparação com a região da cavidade oral, sendo caracterizadas pela presença de placas eritematosas difusas que invadem a pele circundante (VALE & GARCIA, 2023).

Em geral as lesões costumam ser distribuídas de maneira simétrica na região cervical exposta, parte superior do tronco e membros superiores, mas geralmente poupa a parte central (WENZEL, 2019). O couro cabeludo e a pele abaixo da cintura normalmente são poupados. As lesões, apesar de evidenciarem histologicamente a atrofia do epitélio e a formação de vacúolos nas camadas dérmicas e epidérmicas, geralmente não tendem a resultar em cicatrizes (VALE & GARCIA, 2023). No entanto, é importante ressaltar que elas podem potencialmente servir como um indicativo precoce de hipocromia residual transitória e podem progredir para uma condição de caráter permanente nas manifestações mais severas, como resultado da apoptose dos queratinócitos (RIBERO *et al.*, 2017).

Lúpus eritematoso cutâneo crônico

O subtipo do lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) é considerado um dos mais prevalentes, sendo responsáveis por mais de 70% dos casos de LEC. Apesar do nome, esse subtipo não é caracterizado por ter necessariamente evolução crônica e sim por suas apresentações clínicas típicas. Tal grupo compreende algumas variantes que variam quanto a sua prevalência (RIBERO *et al.*, 2017).

Lúpus eritematoso discóide

O LED é a variante mais comum do subtipo crônico e está presente em 20% dos casos de LEC, sendo caracterizado por afecção em homens proporcionalmente maior em comparação com os outros subtipos (RIBERO *et al.*, 2017), a probabilidade de evoluir para LES é de 28% (CHONG *et al.*, 2012). Suas lesões se apresentam, prioritariamente, em cabeça e pescoço, porém em 30% dos casos pode ter acometimento mais disseminado e se localizar em tronco e membros, com predileção por áreas foto expostas como pavilhão auricular, dorso do nariz, região malar, áreas laterais da região cervical e couro cabeludo. Curiosamente, em pacientes fumantes com hipocomplementemia podem surgir lesões nos dorsos das mãos (RIBERO *et al.*, 2017).

As lesões são inicialmente eritematosas infiltrativas com aspecto endurecido, acompanhado de hiperqueratose folicular, têm evolução centrífuga com centro da lesão tornando-se atrófico e com discromia, sendo frequente a presença de telangiectasias, sua periferia costuma ser hipercrômica, pode haver dor à palpação e, concomitantemente, há lesões em diferentes estágios. A lesão tem aspecto discóide, conferindo o nome da variante, seu tamanho pode variar de milímetros a centímetros, ao acometer uma grande extensão da face pode levar à desfiguração, que é a região mais comumente afetada (COOPER *et al.*, 2021).

Além disso, podem causar lesões vitiligíides e cicatrizes, contribuindo para a desfiguração do paciente, ao acometer o couro cabeludo pode evoluir com alopecia cicatricial, sendo uma das principais causas de alopecia cicatricial no adulto (RIBERO *et al.*, 2017). Ademais, além dos danos solares as lesões também estão associadas com trauma (fenômeno de Koebner), exposição ao frio, infecção, dermatite, ex-

posição à luz ultravioleta (UV) e queimaduras térmicas (COOPER *et al.*, 2021).

Lúpus eritematoso hipertrófico

O lúpus eritematoso hipertrófico ou lúpus verrucoso é uma variante rara, costuma se manifestar concomitantemente com lesões discóides, o que pode facilitar o diagnóstico (RIBERO *et al.*, 2017).

Suas lesões apresentam-se eritematosas, papulares ou nodulares, de superfície ceratótica e de aspecto verrucoso, localizadas preferencialmente nas regiões extensoras dos membros superiores e, eventualmente, na face e parte superior do tronco. Pode conferir aspecto que faça remeter a neoplasias dermatológicas, além disso, deve ser diferenciada de líquen plano hipertrófico, ceratoacantoma e verrugas comuns (COOPER *et al.*, 2021).

Lúpus eritematoso tímido

O lúpus tímido é caracterizado por sua fotossensibilidade, pois sua remissão e recorrência são resposta diretas a exposição solar, devido a esse caráter de evolução, hoje essa variante está descrita como lúpus eritematoso cutâneo intermitente (RIBERO *et al.*, 2017).

É uma variante rara do lúpus, tem prevalência maior em mulheres (60% dos casos), porém em comparação com outras variantes a preponderância sobre os homens é menos evidente (RIBERO *et al.*, 2017).

A lesão é descrita como "placas urticariformes", porém deve ser diferenciada da vasculite urticariforme. São lesões que se apresentam como placas únicas ou múltiplas, eritematoedematosas, com bordas elevadas, de superfície lisa, que podem apresentar configuração anular ou arqueada, não possuem escamas ou taponamento folicular e podem ter clareamento cen-

tral, a epiderme parece não estar envolvida na patogênese (COOPER *et al.*, 2021). Sua localização costuma ocorrer em face ou em tronco. Além disso, há uma baixa prevalência de LES em pacientes com lúpus tímido, ademais, sua histologia não evidencia depósito de imunoglobulinas, levantando a hipótese de se tratar de uma doença independente (COOPER *et al.*, 2021).

Paniculite lúpica

A paniculite lúpica ou lúpus profundo é caracterizado pelo desenvolvimento de nódulos ou placas hipodérmicas endurecidas que podem afetar qualquer região, mas aparecem com maior frequência nas coxas, na parte superior dos braços ou na área das bochechas do rosto. Pode ocorrer junto a outras formas de LEC, no curso do LES ou como manifestação isolada. Essas lesões estão comumente relacionadas a áreas de trauma e apresentam a grande possibilidade de ocasionar a atrofia cutânea e a subsequente formação de cicatrizes (RIBERO *et al.*, 2017).

Lúpus eritematoso cutâneo neonatal

O lúpus eritematoso neonatal é uma síndrome incomum, causada pela passagem transplacentária de auto-anticorpos maternos para auto-antígenos A ou B da Síndrome de Sjögren. A apresentação clínica inclui lesões cutâneas distintas, semelhantes às observadas no LES, na doença hepatobiliar e nas citopenias, que desaparecem com a eliminação dos auto-anticorpos maternos. A apresentação mais grave é o bloqueio atrioventricular total. O risco de ter um filho com lúpus eritematoso neonatal em mães com teste positivo para auto-anticorpos contra os autoantígenos da Síndrome de Sjögren é de aproximadamente 2% para as primeiras gestações (VANONI *et al.*, 2017).

DIAGNÓSTICO

O SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) é um grupo internacional de investigadores dedicado à pesquisa do LES, que desde 2004 vem realizando estudos visando resolver algumas limitações que surgiram desde a publicação dos critérios para diagnóstico de 1982 (STAHL *et al.*, 2004). Ainda havia a preocupação de que estavam sendo classificados com diagnóstico de LES pacientes que não apresentavam qualquer um dos critérios imunológicos, pois para tal, bastava que fossem preenchidos quatro critérios clínicos (JUSTO & MARQUES, 2013). Além disso, o grupo SLICC acreditava que uma biópsia renal em paciente com nefrite, compatível com LES (na presença de autoanticorpos típicos de LES), é de forma indiscutível representativa da doença e deveria ser considerado suficiente, como

um critério clínico isolado, para o diagnóstico (STAHL *et al.*, 2004).

Os critérios SLICC publicados em 2012 permitiu aumentar a sensibilidade diagnóstica, especialmente no início da doença, além de acrescentar diversos novos itens e enfatizar a necessidade de no mínimo uma medida clínica e uma medida imunológica (ZANEVAN *et al.*, 2022). Porém, os critérios do SLICC têm especificidade mais baixa do que os critérios do ACR (American College Rheumatology) de 1997.

O Critério SLICC (**Quadro 4.1**) para diagnosticar LEC exige que o paciente apresente no mínimo 4 critérios, sendo pelo menos um deles imunológico, exceto na presença de biópsia renal positiva que confirma o diagnóstico. As principais formas de diagnósticos diferenciais do lúpus cutâneo estão listadas no **Quadro 4.2** abaixo.

Quadro 4.1 Critérios SLICC, 2012

Clínicos	Imunológicos
Anemia hemolítica	Fator Antinuclear - FAN: teste de screening, sensibilidade de 95-98% e baixa especificidade
Trombocitopenia < 100.000/mm ³	Anti-dsDNA: alta especificidade, baixa sensibilidade. Relação com atividade de doença, principalmente renal
Leucopenia < 4000/mm ³ ou Linfopenia < 1000/mm ³	Anti-Sm: maior especificidade diagnóstica, porém baixa sensibilidade
Serosite: Derrame pleural ou pericárdico ou pericardite aguda	Anticorpo antifosfolípido
Lúpus cutâneo crônico	Teste de Coombs Direto: Denota hemólise imunomediada
Lúpus cutâneo agudo	Complemento diminuído: C3 e/ou C4 e/ou CH50
Alopecia não cicatricial	

Proteinúria > 0,5g/24 horas ou cilindros hemáticos	
Úlceras orais ou nasais	
Neuropsiquiátrico: Psicose, delírios ou mononeurite múltipla, mielite, neuropatia ou convulsão	
Envolvimento articular: artrite ou artralgia, sinovite	

Fonte: Aberle *et al.*, 2017; Tiao *et al.*, 2016.

Quadro 4.2 Principais diagnósticos diferenciais do Lúpus Cutâneo

Doença	Características
Dermatite de contato	Essa doença é causada pelo contato direto com irritantes ou alérgenos (dermatite de contato alérgica). As alterações cutâneas incluem eritema, descamação, edema e, algumas vezes, ulceração e bolhas podem apresentar prurido e, às vezes, dor em queimação.
Lúpus vulgar	Lesões únicas caracterizadas por placas irregulares de crescimento progressivo, bem definidas, de consistência macia e coloração marrom-avermelhada. Tipos clínicos: placas, ulcerativas e mutilantes, vegetativas, pseudotumorais/hipertroóficas, pós-exantemáticas ou mucosas. Localiza-se preferencialmente na cabeça e pescoço, principalmente no nariz, bochechas e lóbulos das orelhas. Pode estar associada a linfadenite tuberculosa e/ou coexistência com TB pulmonar ou óssea.
Rosácea	É uma doença inflamatória crônica que acomete a face e surge entre 30 e 50 anos de idade. Afeta principalmente as bochechas, nariz, queixo e testa com eritema facial transitório ou persistente, telangiectasia, pápulas, pústulas e rubor recorrente em casos graves, pode ter rinofima.
Erupção polimorfa à luz	É uma erupção polimorfa à luz, de caráter benigno, que ocorre em pessoas geneticamente predispostas, após exposição à radiação ultravioleta. Os sinais clínicos incluem prurido intenso e pequenas pápulas, placas e pápulas vesiculares em locais propensos como o colo, regiões dorsais dos braços, mãos e pernas e, menos comumente, a face.

Fonte: Varas *et al.*, 2012; Villarinho *et al.*, 2022; Romero *et al.*, 2003; Hu *et al.*, 2022; Porter & George, 2015.

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica do LEC é influenciada pelo subtipo da doença e pela presença de LES subjacente. Para todos os pacientes é indicado a fotoproteção além de terapia farmacológica. A extensão do envolvimento da pele determina a abordagem inicial do tratamento e a resposta às terapias de primeira e segunda linha

guiam o manejo do LEC (CLARKE, 2022a; MEROLA, 2022).

Corticosteróide tópico

É a opção terapêutica de primeira linha, sendo indicados em lesões cutâneas localizadas ou terapia adjuvante ao tratamento sistêmico.

O tratamento pode iniciar com a aplicação de corticoides tópicos duas vezes ao dia, por

duas a quatro semanas. Geralmente, em duas semanas já se observa uma melhora significativa no eritema e na espessura da lesão. É bem indicado o uso de corticoide tópico de alta potência para lesões de tronco e extremidades, além de corticoides de baixa potência para lesões de face e áreas intertriginosas, no entanto nestas áreas pode-se utilizar, inicialmente, os corticoides tópicos de potência moderada ou alta por curtos períodos para acelerar a melhora. Contudo, não é recomendável um tratamento de longo prazo com corticóides tópicos devido aos efeitos adversos potenciais, incluindo atrofia da pele, telangiectasias, estrias e hipopigmentação. Assim, terapias alternativas devem ser implementadas se houver resposta insuficiente após quatro semanas de uso do glicocorticoide tópico (FEMIA, 2022).

Em pacientes que possuem remissão da doença com corticosteróides tópicos, mas apresentam rápida recorrência da atividade da doença após a sua retirada, é sugerido o uso de longo prazo com um corticosteróide tópico de baixa potência ou inibidor de calcineurina tópico. Assim, para a terapia de manutenção na face, é indicado a aplicação até duas vezes ao dia de um corticoide tópico de baixa potência, como hidrocortisona 1% ou 2,5%. Em caso de evidência de atividade da doença ou para a terapia de manutenção de lesões no tronco, extremidades ou couro cabeludo, é indicado a aplicação, até duas vezes ao dia, de corticóides tópicos de potência média a alta, como creme de triancinolona 0,1%. Quando todos os sinais de atividade da doença (por exemplo, escamas, eritema, endurecimento) estiverem ausentes, o tratamento pode ser interrompido (CLARKE, 2022b).

Inibidor de calcineurina tópico

Os inibidores de calcineurina têm a vantagem de não causar atrofia cutânea, diferente dos corticóides tópicos, sendo bem indicado em pacientes que necessitam de terapia tópica de longo prazo, especialmente para o uso em locais com maior risco de atrofia cutânea como a face ou áreas intertriginosas. Desse modo, é sugerido o uso de corticosteróides tópicos de alta potência para o tratamento inicial de crises agudas e graves, seguido pelo uso de um inibidor de calcineurina tópico, uma vez alcançado o controle da crise aguda (CLARKE, 2022a).

O regime de manutenção envolve a aplicação uma vez ao dia e preferencialmente à noite, de um corticosteróide tópico, na área afetada, durante dois dias por semana e a aplicação, duas vezes ao dia, do inibidor tópico de calcineurina nos demais dias da semana. O uso sob oclusão pode aumentar a eficácia. Não havendo recaída, os pacientes podem ser transferidos para monoterapia com inibidor de calcineurina tópico (FEMIA, 2022).

Corticóide intralesional

A aplicação tópica de corticóide é indicada em casos de doença limitada, especificamente em lesões. É recomendado a injeção intradérmica de corticoides, utilizando-se 0,1 ml de uma solução de concentração de 2,5 a 5 mg/ml de triancinolona, separadas por aproximadamente 1 cm entre os locais de punção. As injeções podem ser repetidas a cada quatro semanas. A melhora clínica é esperada dentro de uma a duas sessões. Se não for observada melhora significativa após duas ou três sessões de injeção, é recomendado interromper o tratamento (CLARKE, 2022a).

Glicocorticóides sistêmico

A terapia sistêmica é apropriada para pacientes com LEC com acometimento de extensa área corporal ou limitada a áreas que não respondem adequadamente ao tratamento tópico. Devido a demora no efeito dos antimaláricos, que é a terapia sistêmica de escolha, o controle e involução das lesões é alcançado através da sua associação com corticoterapia sistêmica na fase inicial. Assim, o objetivo da terapia inicial com corticosteróides sistêmicos é obter uma involução rápida da doença enquanto se aguarda o início do efeito dos medicamentos antimaláricos orais para manutenção (BRASIL, 2022).

Devido aos numerosos efeitos adversos potenciais da terapia de longo prazo com corticosteróides sistêmicos, seu uso é geralmente limitado a ciclos curtos para indução de remissão no tratamento inicial de formas extensas, graves ou cicatriciais. A dosagem típica para terapia com corticosteróides sistêmicos para adultos consiste em 0,5 a 1 mg/kg/dia de prednisona administrada por duas a quatro semanas, com o objetivo de subsequente redução gradual até descontinuação (CLARKE, 2022b).

Antimaláricos

A terapia antimalárica é a terapia sistêmica de preferência para uso a longo prazo. A resposta aos medicamentos antimaláricos no LEC pode ser evidente entre 8 a 12 semanas após seu início, no entanto, são necessários, em média, três meses para se observar o efeito dessa medicação. As doses indicadas de cloroquina são de 2-4 mg/kg/dia, por via oral e de hidroxicloroquina (HCQ) são 4-6 mg/kg/dia, por via oral (BRASIL, 2022).

Os medicamentos antimaláricos, como a HCQ e a cloroquina, também possuem eficácia para pacientes com LEC resistente ao uso de corticóides. A HCQ é o agente inicial de prefe-

rência devido a ter menos efeitos adversos em comparação com a cloroquina (CLARKE, 2022b). Os pacientes que não respondem inicialmente à HCQ podem se beneficiar, ainda assim, do uso da cloroquina, e os pacientes que não toleram a HCQ podem ter boa aceitação da cloroquina (MEROLA, 2022).

Os antimaláricos podem causar toxicidade retiniana, sendo o maior risco com o uso de cloroquina. Esses pacientes devem realizar exame oftalmológico antes do início do tratamento e anualmente, tendo como objetivo a detecção precoce de toxicidade retiniana. Os pacientes devem ser orientados a observar qualquer indicio de perda visual, caso isso aconteça, devem procurar ajuda médica. Os antimaláricos devem ser descontinuados imediatamente se houver suspeita de retinopatia (WALLACE, 2022).

Pacientes com atividade persistente da doença, apesar da terapia antimalárica, podem também ser tratados com: Metotrexato, retinóides orais (acitretina), micofenolato de mofetil, dapsona, ciclofosfamida, azatioprina, talidomida ou rituximabe, a depender das manifestações clínicas associadas (CLARKE, 2022b).

CUIDADOS GERAIS

O objetivo do manejo do LES é a resolução dos sinais clínicos e a manutenção da baixa atividade da doença, minimizando os impactos negativos. Tal conduta é realizada com intervenções nos fatores de gatilho para as exacerbações, apoio psicossocial para o impacto na qualidade de vida, e monitoramento da progressão do quadro cutâneo para a condição sistêmica (LEE & SINHA, 2006).

As principais complicações da doença ativa são cicatrizes e despigmentação, que podem persistir depois da resolução da exacerbação. O tratamento precoce é essencial para minimizar cicatrizes, particularmente do LED. É o apare-

cimento das lesões que muitas vezes preocupa os pacientes e os leva a procurarem o primeiro atendimento (ROTHFIELD *et al.*, 2006).

Sendo a exposição solar um fator agravante do lúpus cutâneo, a orientação comum a todos os pacientes é a fotoproteção rigorosa e diária. Evitar a exposição direta, em horários de pico de radiação, como ao meio-dia, e estratégias para redução da proteção ambiental, como uso de películas bloqueadoras de UV em automóveis, guarda-sol, são recomendadas (KUHN *et al.*, 2010).

O uso de protetores solares de amplo espectro, com proteção química e física, resistentes à água e de pelo menos FPS 30, além do uso roupas e acessórios com fator de proteção, como chapéus de abas largas e bonés, são o ideal para o paciente fotossensível e devem ser reforçados (KUHN *et al.*, 2010).

O LESA pode ser uma manifestação de farmacodermia, comum em medicamentos como: Anti-hipertensivos (hidralazina, metildopa, captopril), diuréticos (hidroclorotiazida, espironolactona), antiarrítmicos (procainamida), beta-bloqueadores, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, valproato), antifúngicos (griseofulvina, terbinafina) e antibióticos (SONTHEIMER *et al.*, 2009; VEDOVE *et al.*, 2009). Idealmente, o medicamento deve ser evitado, caso ainda não tenha iniciado seu uso, ou

suspenso quando prescrito e, visto que muitos são tratamento de condições ameaçadoras à vida, deve-se buscar alternativas medicamentosas que não tenham evidência de relação com o LESA. Medicações que causam fotossensibilidade também devem ser evitadas (SONTHEIMER *et al.*, 2009; VEDOVE *et al.*, 2009).

Pacientes com lúpus cutâneo devem ser avaliados para LES no momento do diagnóstico, dado o risco de concomitância das duas condições, assim como devem receber monitoramento a longo prazo. A avaliação deve ser adaptada, devendo abordar no mínimo questionamento sobre sintomas em todos os sistemas a cada visita de acompanhamento, coleta da anamnese completa anual e exame físico, realização de hemograma completo anual com diferencial e urinálise anual (LEE & SINHA, 2006).

Os impactos na vida do paciente com lúpus cutâneo vai além da comorbidade física, causando também repercussões psicológicas pelo desenvolvimento e complicações da doença. Os pacientes têm risco aumentado de desenvolver transtornos de depressão e ansiedade, sendo importante avaliar a necessidade do apoio psicossocial e iniciar o acompanhamento psicológico e/ou psiquiátrico (HESSELVIG *et al.*, 2018; DRENKARD *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABERLE, T. *et al.* Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Science & Medicine*, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2017. doi: 10.1136/lupus-2016-000176.
- BLAKE, S.C. & DANIEL, B.S. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. *International Journal of Women's Dermatology*, v. 5, n. 5, p. 320-329, 2019. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.07.004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 21, de 01 de novembro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Diário Oficial da União*, Brasília-DF, 21 nov. 2022.
- CHONG, B.F. *et al.* Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology*, v. 166, n. 1, p. 29-35, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10610.x.
- CLARKE, J. Initial management of discoid lupus erythematosus and subacute cutaneous lupus erythematosus. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022a.
- CLARKE, J. Management of discoid lupus erythematosus and subacute cutaneous lupus erythematosus refractory to antimalarial therapy. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022b.
- COOPER, E.E. *et al.* Cutaneous manifestations of "Lupus": Systemic lupus erythematosus and beyond. *International Journal of Rheumatology*, p. 1-19, 2021. doi: 10.1155/2021/6610509.
- DRENKARD, C. *et al.* Depression, stigma and social isolation: the psychosocial trifecta of primary chronic cutaneous lupus erythematosus, a cross-sectional and path analysis. *Lupus Science & Medicine*, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2022. doi: 10.1136/lupus-2022-000697.
- FEMIA, A. N. Tumid lupus erythematosus. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022.
- GARELLI, C.J. *et al.* Current insights in cutaneous lupus erythematosus immunopathogenesis. *Frontiers in Immunology*, v. 11, n. 1353, p. 1-11, 2020. doi: doi.org/10.3389/fimmu.2020.01353.
- HELSEVIG, J.H. *et al.* Increased risk of depression in patients with cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus: A Danish nationwide cohort study. *The British Journal of Dermatology*, v. 179, n. 5, p. 1095-1101, 2018. doi: 10.1111/bjd.16831.
- HU, X. M. *et al.* Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis. *Heliyon*, v. 8, n. 10, p. 1-20, 2022. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10874.
- JUSTO, A.C.A. & MARQUES, C.D.L. Validação dos novos critérios de classificação (slicc) para lúpus eritematoso sistêmico em população brasileira. XXIII CONIC, 2013.
- KLUMB, E.M. *et al.* The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: An expert panel review and recommendations. *Lupus*, v. 30, n. 10, p. 1684-1695, 2021.
- KUHN, A. *et al.* Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*, v. 19, n. 9, p. 1036-1046, 2010. doi: 10.1177/0961203310370344.
- LEE, H.J. & SINHA, A.A. Cutaneous lupus erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity*, v. 39, n. 6, p. 433-444, 2006. doi: 10.1080/08916930600886851.
- LI, Q. *et al.* An update on the pathogenesis of skin damage in lupus. *Current Rheumatology Reports*, v. 22, n. 5, p. 1-15, 2020.
- LITTLE, A.J. & VESELY, M.D. Cutaneous lupus erythematosus: Current and future pathogenesis-directed therapies. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 93, n. 1, p. 81-95, 2020.

- MEROLA, J.F. Overview of cutaneous lupus erythematosus. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022.
- PETTY, A. J. *et al.* Cutaneous lupus erythematosus: Progress and challenges. *Current Allergy and Asthma Reports*, v. 20, n. 5, p. 1-17, 2020. doi: 10.1007/s11882-020-00906-8.
- PORTER, R.M. & GEORGE, S.M.C. Review of the 94th Annual Meeting of the British Association of Dermatologists, Glasgow 2014. *The British Journal of Dermatology*, v. 172, n. 5, p. 1262-1268, 2015. doi: 10.1111/bjd.13762.
- RIBERO, S. *et al.* The cutaneous spectrum of lupus erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 53, n. 3, p. 291-305, 2017. doi: 10.1007/s12016-017-8627-2.
- ROMERO, K.T. *et al.* Dermatômiosite e polimiosite juvenis: Diagnóstico e tratamento. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 21, n. 4, p. 223-227, 2003.
- ROTHFIELD, N. *et al.* Lupus erythematosus: Systemic and cutaneous manifestations. *Clinics in Dermatology*, v. 24, n. 5, p. 348-362, 2006. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.014.
- SONTHEIMER, R.D. *et al.* Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Archives of Dermatological Research*, v. 301, n. 1, p. 65-70, 2009. doi: 10.1007/s00403-008-0890-x.
- TIAO, J. *et al.* Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Jornal da Academia Americana de Dermatologia*, v. 74, n. 5, p. 862-869, 2016. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.029.
- VALE, E.C.S. & GARCIA, L.C. Cutaneous lupus erythematosus: A review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 98, n. 3, p. 355-372, 2023.
- VANONI, F. *et al.* Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 53, n. 3, p. 469-476, 2017. doi: 10.1007/s12016-017-8653-0.
- VARAS M., C. *et al.* Lupus vulgar: Caso infrecuente de tuberculosis extrapulmonar. *Revista Médica de Chile*, Santiago, v. 140, n. 4, p. 493-498, 2012.
- VEDOVE, C.D. *et al.* Drug-induced lupus erythematosus. *Archives of Dermatological Research*, v. 301, n. 1, p. 99-105, 2009. doi: 10.1007/s00403-008-0895-5.
- VILLARINHO, A.L.C.F. *et al.* Application of the Brazilian patch test panel in the diagnosis of allergic contact dermatitis to cosmetics. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 97, n. 5, p. 656-660, 2022.
- WALLACE, D.J. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022b.
- WENZEL, J. Cutaneous lupus erythematosus: New insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 15, n. 9, p. 519-532, 2019. doi: 10.1038/s41584-019-0272-0.
- ZANEVAN, I.R. *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: Limitações da classificação atual e perspectivas diagnósticas. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 1, p. 237-249, 2022. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-022>.