

A IMPORTÂNCIA DOS MARCADORES CELULARES NA CARACTERIZAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

**THE IMPORTANCE OF CELLULAR MARKERS IN THE CHARACTERIZATION
AND DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A BIBLIOGRAPHIC
REVIEW**

**LA IMPORTANCIA DE LOS MARCADORES CELULARES EN LA
CARACTERIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO: UNA REVISION BIBLIOGRÁFICA**

**Alexandra Sartor Gonzaga¹, Livia Maria Della Porta Cosac², Beatriz Maria de Carvalho Paixão³,
Arthur Bellizzi Prado Garcia⁴, Wilson Donizete Soares Júnior⁵, Heloísa Beserra da Silva⁶**

DOI: 10.54899/dcs.v22i82.3252

Recibido: 06/09/2025 | Aceptado: 10/09/2025 | Publicación en línea: 30/09/2025.

RESUMO

Embora a função do sistema imune seja a proteção do organismo contra agentes infecciosos e substâncias estranhas, as próprias células tidas como supostas ameaças podem começar a ser atacadas em virtude de uma falha de identificação desse sistema. A ocorrência repentina e exacerbada de situações como tal resultam na produção de autoanticorpos e no direcionamento de respostas inflamatórias à tecidos ou órgãos, que podem levar ao comprometimento de suas funções. O panorama descrito caracteriza as doenças ditas autoimunes. Dentre as diversas doenças autoimunes, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) consiste em uma patologia inflamatória crônica de caráter órgão-alvo ou sistêmica, que pode se manifestar desde sinais cutâneos até o acometimento de órgãos ou tecidos. A caracterização e diagnóstico do lúpus é realizada mediante uma avaliação imunológica, em que a princípio busca-se encontrar autoanticorpos representados pela presença do fator antinuclear (FAN) no sangue do indivíduo em suspeita da doença. Diante da confirmação do FAN, pesquisa-se a existência de autoanticorpos específicos do LES, como o anti-Ro, anti-La, anti-dsDNA (anti DNA nativo), anti-SM e outros. O presente estudo visa conhecer e compreender os tipos de marcadores celulares presentes na superfície celular de indivíduos portadores de LES, bem como a real importância desses no diagnóstico da doença.

¹ Graduanda em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: alexandra.gonzaga@sou.unaerp.edu.br

² Doutora em Patologia, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: lcosac@unaerp.br

³ Doutora em Morfologia e Medicina Experimental, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. E-mail: bpaixao@unaerp.br

⁴ Graduando em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: arthurbpgarcia@yahoo.com

⁵ Graduando em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: wilsonjunior.166190@gmail.com

⁶ Graduanda em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: beserradasilvaheloisa@gmail.com

Para que esse objetivo possa ser alcançado, serão utilizados artigos científicos relacionados ao tema publicados nos últimos 6 anos nos bancos de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico.

Palavras-chave: Sistema Imune. Autoanticorpo. Lúpus. Marcador.

ABSTRACT

Although the function of the immune system is to protect the body against infectious agents and foreign substances, the cells themselves considered as supposed threats can begin to be attacked due to a failure to identify this system. The sudden and exacerbated occurrence of such situations results in the production of autoantibodies and the directing of inflammatory responses to tissues or organs, which can lead to the impairment of their functions. The panorama described characterizes the so-called autoimmune diseases. Among the various autoimmune diseases, systemic lupus erythematosus (SLE) consists of a chronic inflammatory pathology of a target organ or systemic nature, which can manifest itself from cutaneous signs to the involvement of organs or tissues. The characterization and diagnosis of lupus is carried out through an immunological evaluation, in which the aim is to initially find autoantibodies represented by the presence of antinuclear factor (ANA) in the blood of the individual suspected of having the disease. Upon confirmation of ANA, the existence of SLE-specific autoantibodies is investigated, such as anti-Ro, anti-La, anti-dsDNA (anti native DNA), anti-SM and others. The present study aims to know and understand the types of cellular markers present on the cell surface of individuals with SLE, as well as their real importance in diagnosing the disease. In order for this objective to be achieved, scientific articles related to the topic published in the last 6 years in the Scielo, PubMed and Google Scholar databases will be used.

Keywords: Immune System. Autoantibody. Lupus. Marker.

RESUMEN

Aunque la función del sistema inmunitario es proteger al organismo contra agentes infecciosos y sustancias extrañas, las mismas células percibidas como amenazas pueden comenzar a ser atacadas debido a una falla en la identificación del sistema inmunitario. La aparición repentina y exacerbada de estas situaciones resulta en la producción de autoanticuerpos y la focalización de respuestas inflamatorias en tejidos u órganos, lo que puede conducir a un deterioro funcional. El panorama descrito caracteriza las denominadas enfermedades autoinmunes. Entre ellas, el lupus eritematoso sistémico (LES) consiste en una patología inflamatoria crónica de órgano diana o sistémica, que puede manifestarse con signos cutáneos o afectación de órganos o tejidos. La caracterización y el diagnóstico del lupus se realizan mediante una evaluación inmunológica, que inicialmente busca detectar autoanticuerpos, representados por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en la sangre del individuo con sospecha de la enfermedad. Una vez confirmado el ANA, se investiga la presencia de autoanticuerpos específicos del LES, como anti-Ro, anti-La, anti-dsADN (anti-ADN nativo), anti-SM, entre otros. Este estudio busca identificar y comprender los tipos de marcadores celulares presentes en la superficie celular de personas con LES, así como su verdadera importancia en el diagnóstico de la enfermedad. Para lograr este objetivo, se utilizarán artículos científicos relacionados con el tema publicados en los últimos seis años en las bases de datos Scielo, PubMed y Google Académico.

Palabras clave: Sistema Inmune. Autoanticuerpo. Lupus. Marcador.



INTRODUÇÃO

A autotolerância, característica intrínseca do sistema imunológico (SI), consiste na capacidade que o organismo apresenta de reconhecer e diferenciar o próprio (self) do não próprio (non self). Essa capacidade do SI é mantida, sobretudo, por células B e T via mecanismos centrais e periféricos, os quais envolvem processos de anergia (não responsividade celular), supressão por linfócitos T reguladores e deleção celular (apoptose). Segundo dos SANTOS FERREIRA *ET AL.*, 2021, as células T possuem fundamental papel nos mecanismos periféricos de autotolerância, uma vez que são responsáveis por modular as respostas imunológicas via inativação e anulação de células autorreativas que ‘escaparam’ dos mecanismos de tolerância central.

Diante de uma perda funcional das células B e T, falhas nos mecanismos de autotolerância ocorrem de tal forma a resultarem no desenvolvimento de autoimunidade, situação em que o SI passa a reconhecer e a atacar suas próprias proteínas, agora vistas como estranhas e potencialmente nocivas. As causas para tais falhas podem ser tanto intrínsecas quanto extrínsecas. As primeiras são relacionadas normalmente a presença de polimorfismos de moléculas de histocompatibilidade, a componentes da imunidade inata como o sistema completo e os receptores Toll-like e a componentes da imunidade adquirida como linfócitos T regulatórios e citocinas, além de fatores hormonais. Em relação as causas extrínsecas, há infecções bacterianas e virais, exposição a agentes físicos e químicos, pesticidas e drogas. (CORREIA, 2022). No entanto, até o presente momento não há entendimento dos pormenores que deflagram a autoimunidade (SANTOS, 2022).

Apesar da quebra da tolerância imunológica propiciar o desenvolvimento de patologias autoimunes, esta condição é muito possivelmente resultado da combinação entre predisposição genética, falha dos mecanismos de tolerância e interferência de fatores ambientais. Diversos fatores sugerem que genes associados ao complexo de histocompatibilidade (MHC) podem estar envolvidos diretamente na patogenia dessas doenças, além disso, há indícios de que polimorfismos em genes codificadores de MicroRNAs são capazes de alterar a expressão gênica e de conferir maior probabilidade ao desenvolvimento de doenças autoimunes. (DOS SANTOS FERREIRA *ET AL.*, 2021).

Em todo caso, esta falha imunológica acarreta a síntese ou de células autorreativas ou de autoanticorpos específicos (principalmente IgG), os quais, por sua vez, deflagram respostas imunológicas exacerbadas contra autoantígenos, resultando, então, em lesões ou até mesmo em total destruição de células e tecidos saudáveis. (CORREIA, 2022) Posto isso, a autoimunidade pode ser classificada em órgão-específica ou sistêmica de acordo com a localização do autoantígeno combatido e, em geral, tende a ser indetectável por longos períodos até que ocorra o desenvolvimento de sinais e sintomas típicos de cada doença, momento este em que o progressivo dano tecidual já evoluiu para total destruição do(s) tecido(s) afetado(s). (DA COSTA *ET AL.*, 2019)

Nesse sentido, a sinalização intercelular e a comunicação com o meio extracelular são de extrema importância para o funcionamento adequado da autotolerância, tal como para o funcionamento global da maquinaria celular. A fim de que isto seja possível, as células expressam moléculas de natureza variada que atuam como marcadores biológicos e que são encarregadas pela transmissão de informações. Segundo o Biomarkers Definitions Working Group, marcadores biológicos podem ser definidos como um traço celular mensurável capaz de indicar processos fisiológicos, patológicos e até mesmo respostas farmacológicas secundárias a uma intervenção terapêutica. Além disso, há estudos que também consideram como sendo marcadores quaisquer alterações celulares, bioquímicas ou moleculares detectáveis em superfícies biológicas, desde células e tecidos, até fluidos humanos. (ZAMORA-OBANDO *ET AL.*, 2022)

O organismo é dotado de uma ampla gama de biomarcadores cada qual com sua devida função, seja na transmissão de informações, seja no reconhecimento e distinção celular. No sistema imunológico, são cruciais para a resposta imunológica adaptativa já que permitem a identificação de patógenos e de células danificadas, contribuindo para a homeostase sistêmica. Diante disso, no âmbito da medicina, a identificação de marcadores biológicos permite com que a suscetibilidade, o diagnóstico, o prognóstico e a predição (análise de prováveis respostas ao tratamento medicamentoso e aos agentes externos) possam ser delineados de maneira mais precisa. No entanto, considera-se um bom biomarcador para avaliação laboratorial aquele cuja presença seja exclusiva a uma determinada patologia, além de se diferenciar entre distintos estados fisiológicos. (ZAMORA-OBANDO *ET AL.*, 2022)

Frente os múltiplos tipos de autoimunidade, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) consiste em uma patologia rara autoimune crônica de etiologia multifatorial, que pode ser motivada por fatores genéticos, imunológicos, ambientais ou hormonais, porém sua etiologia

exata ainda é desconhecida até o momento. Nesta doença, ocorre erro de sinalização dos linfócitos T e B e desregulação da apoptose celular e do sistema fagocitário. A interação destes fatores, por sua vez, implica a perda de tolerância a ácidos nucleicos e a suas proteínas de ligação, de tal forma a resultar na produção de autoanticorpos antinucleares (ANAs), formação e deposição de imunocomplexos em órgãos e tecidos e deflagração de processos inflamatórios exagerados nestes locais. Embora seja enquadrada como uma doença crônica, também ocorrem períodos de agudização em virtude da ampla gama de manifestações que apresenta. (MACEDO *ET AL.*, 2020).

A progressão da patologia, no geral, é gradual, podendo se manifestar desde quadros cutâneos, como o eritema malar, até o comprometimento de órgãos e sistemas importantes, como o cardiovascular, nervoso central, hematopoiético e renal. Segundo CORREIA 2022, os principais locais a serem afetados pela inflamação são as articulações, olhos, rins e pele, porém podem haver outras manifestações, caracterizando a doença como sistêmica. Em relação a prevalência, o LES acomete em especial mulheres jovens em idade fértil e não caucasianas, em uma proporção de 9:1 quando comparada aos indivíduos do sexo masculino. (GARCÉS *ET AL.*, 2023). Já no quesito incidência, em escala global, a taxa varia em torno de 0,3 a 23,7 para cada 100.000 pessoas ao ano, ao passo que, no Brasil tal valor é estimado em 8,7 casos para o mesmo referencial populacional. (MACEDO *ET AL.*, 2020) Consoante o estudo de SOUZA *ET AL* 2022, o número de indivíduos acometidos pela doença no país é próximo de 65 mil.

Para o diagnóstico preciso, o American College of Rheumatology preconiza ao menos a manifestações de quatro critérios clínicos e laboratoriais, dentre os quais pode-se citar: lesão renal, eritema malar, artrite, alterações neurológicas, serosite, etc. A realização de uma avaliação imunológica é essencial para a caracterização da doença autoimune. O fator antinuclear (FAN) é um teste que detecta anticorpos produzidos pelo sistema imune para combater as próprias células. Diante da positividade desse exame e da suspeita de LES, é importante tentar caracterizar os autoanticorpos específicos da doença, principalmente o anti-DNA nativo (anti-nsDNA) e o anti-SM. A positividade do anti-dsDNA chega a 40% e a sua determinação é útil no acompanhamento da atividade inflamatória da doença, principalmente nefrite. Em relação ao anticorpo anti-SM, sua identificação ocorre em cerca de 30% dos casos e também auxilia no diagnóstico por serem marcadores específicos. (DO COUTO PEDROSO, 2020; XIAO, 2021)

Este estudo tem como objetivo a revisão de artigos presentes na literatura nos últimos seis anos acerca dos tipos de marcadores celulares presentes no LES e sua importância na

caracterização e diagnóstico da doença.

REFERENCIAL TEÓRICO

Segundo consta os estudos de FERREIRA *ET AL.*, 2018, GALVAO *ET AL.*, 2019 e de JUARRANZ 2021, o sistema imune tem como função primordial a proteção do organismo contra agentes nocivos e substâncias estranhas. Para que tal combate seja possível, faz-se o uso de reações denominadas respostas imunes, que visam mitigar esses supostos invasores. No entanto, quando o sistema imune perde sua capacidade de auto tolerância, isto é, torna-se incapaz de distinguir compostos pertencentes ao organismo (self) daqueles não pertencentes (non-self) e começa a atacá-las exageradamente como se fossem antígenos, há o aparecimento de autoanticorpos e o desenvolvimento de doenças ditas autoimunes.

Em geral, a autoimunidade é proveniente de fatores multigênicos, em decorrência de genes que apresentam múltipla suscetibilidade e que trabalham em conjunto, sendo capazes de produzir um fenótipo anormal, conforme descreve KRAINER *ET AL.*, 2021. A perda desta capacidade de diferenciação pode ser ocasionada tanto por fatores intrínsecos como por extrínsecos. O primeiro grupo engloba genes que apresentam relação com a codificação de moléculas de MHC responsáveis pela imunidade inata, sistema complemento e imunidade adaptativa. Enquanto que o segundo grupo diz respeito a, por exemplo, infecções bacterianas ou virais desencadeados por fatores ambientais, exposição a certos agentes físico-químicos e drogas, entre outros. Além disso, o estudo de FERREIRA *ET AL.*, 2018 relata que a imunodeficiência também decorre de uma perda de função das células T ou B. Já o estudo de XIAO *ET AL.*, 2021 refere que os autoanticorpos decorrem de células B patogênicas, sendo inclusive considerados importantes marcadores clínicos. Por fim, SCHEINECKER *ET AL.*, 2020 pontua que células T reguladoras defeituosas tem sido apontadas, dentre outros mecanismos, como importantes para o desenvolvimento da autoimunidade, em decorrência de sua função reguladora da tolerância imunológica periférica e da homeostase

As doenças autoimunes são classificadas em doenças do tecido conjuntivo - as quais englobam principalmente lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia sistêmica, doenças musculares inflamatórias e artrite reumatóide - e em vasculites, especialmente as vasculites de pequenos vasos, com base em informações presentes no estudo de DUMAS *ET AL.*, 2019. Normalmente, costumam ser indetectáveis por longos períodos de tempo até que haja a

manifestações de sintomas clínicos, assim como pontuado por COSTA *ET AL.*, 2019. Além disso, e de acordo com COSTA *ET AL.*, 2019 e GALVÃO *ET AL.*, 2019, acarretam cerca de 3% da população mundial, sendo observada elevada incidência em países desenvolvidos e entre mulheres jovens em sua fase reprodutiva em decorrência de impactos hormonais. Segundo MILLER 2022, as doenças autoimunes, além de trazer impactos ao indivíduo e a sua família, também afeta diretamente a sociedade e os gastos com cuidados em saúde.

Dentre as diversas patologias que comprometem o sistema imune, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é dita uma doença autoimune do tecido conjuntivo, sem cura até o momento e de natureza crônica, mas que pode apresentar quadros agudos em virtude de uma exacerbação da doença. Ela é considerada multifatorial, ou seja, fatores genético, ambiental, imunorregulatórios e até mesmo epigenéticos podem levar a ativação anormal de células B e T e resultarem em seu aparecimento. A doença envolve múltiplos órgãos e pode se manifestar de diversas formas: desde quadros cutâneos até o comprometimento de importantes órgãos. CORREIA 2018 relata que, devido a essa diversidade de manifestação, o diagnóstico na maioria das vezes acaba sendo tardio.

Microscopicamente, PEDROSO *EL AL.*, 2020 caracteriza a patologia pela presença de grande quantidade de autoanticorpos, principalmente anticorpos antinucleares (ANAs). Os autores ROSE 2022 e CORREIA 2018 descrevem que há a produção intensa de autoanticorpos, citocinas e complexos imunes que se depositam no tecido alvo, ativam a cascata do complemento e causam destruição inflamatória local. Em seguida, ocorre a liberação de células apoptóticas defeituosas pelo tecido lesado, as quais apresentam novos auto antígenos, que por sua vez, ligam-se a autoanticorpos, formam complexos imunes, os quais iniciam, por fim, a autorreatividade que afetará demais tecidos sistêmicos. Se este ciclo for ininterrupto, ocorre, então, a destruição irreparável dos sistemas orgânicos. Para o diagnóstico preciso da doença, o American College ou Rheumatology, preconiza pelo menos a manifestação de quatro critérios clínicos e laboratoriais, dentre os quais pode se citar: lesão renal, artrite, eritema malar, alterações neurológicas e serosite.

Em termos de porcentagem, GALVÃO *EL AL.*, 2019, revela que, no mundo, cerca de 0,1 dos indivíduos são portadores de LES. Já no quesito números, SOUZA *ET AL.*, 2022 indica que aproximadamente cinco milhões de indivíduos são acometidos pela doença, além disso, destaca que, no Brasil, esse número é próximo de 65 mil. Além disso, ressalta que grande parte dos brasileiros portadores de LES é alheio à doença em virtude da ausência de disseminação de informações sobre o assunto. Junto à manifestação tardia, a precariedade de informações corrobora para com o diagnóstico tardio.

Conforme descreve VIANNA *ET AL.*, 2010, a principal característica do LÊS é a produção anormal de autoanticorpos pelas células B, como o anti-DNA de dupla hélice, anti-Smith (anti-SM) e anti-P. Desta forma, o autor aponta a importância de realização de exames laboratoriais para a identificação da doença. O teste a ser realizado consiste na detecção do fator antinuclear (FAN) ou ANA (anticorpo antinuclear), que apesar de estar também presente em diversas doenças crônicas, demais doenças autoimunes e até mesmo em indivíduos saudáveis, costuma a se apresentar em mais 98% dos casos de LES. Quando detectado, é necessário a pesquisa de autoanticorpos específicos do LES. XIAO *ET AL.*, 2021 discorre que dentre os autoanticorpos mais presentes no LES, encontra-se o anti-Ro, anti-La, anti-dsDNA (anti DNA nativo), anti-SM, além de outros. Ademais, destaca-se que os anti-dsDNA já foram detectados em pacientes antes mesmo do diagnóstico da doença. Fora isto, segundo testes realizados na pesquisa de SCHEINECKER *ET AL.*, 2020, a maior parte dos indivíduos portadores de LES apresentaram proporções diminuídas de células T reguladoras CD4⁺ CD25^{altas}, dependendo da atividade clínica da patologia.

No que diz respeito à busca por novos biomarcadores, o estudo de NARVÁEZ 2020 destaca o anticorpo anti-DFS70 como um possível critério de exclusão da doença, uma vez que foi demonstrado uma maior incidência em indivíduos saudáveis do que em portadores de LES.

METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica e apresenta como objetivos identificar os marcadores celulares relacionados ao Lúpus Eritematoso Sistêmico e relacionar este achado à caracterização e diagnóstico da doença.

Desse modo, a princípio foram selecionados os seguintes termos para direcionar a pesquisa: “Autoimmunity”, “Cell Markers”, “Systemic Lupus Erythematosus” e “Lupus Biomarkers”. Tal busca foi efetuada em artigos científicos publicados nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Além disso, foram filtrados os trabalhos publicados a partir do ano de 2019, escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, e que apresentassem o texto na íntegra. Ao todo, foi se encontrado 10.363 trabalhos referentes à pesquisa, porém realizou-se um recorte temporal de 35 publicações e, por fim, excluíram-se aqueles que não se enquadravam às necessidades do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No lúpus eritematoso sistêmico (LES), há a deposição de imunocomplexos (IC) especialmente na pele e nos rins ou a união direta desses autoanticorpos a alguns antígenos locais. Porém, é importante ressaltar que somente isso não é suficiente para o desenvolvimento da autoimunidade, uma vez que podem ser encontrados na circulação por até 5 anos antes de qualquer manifestação clínica, além disso não indicam por si só um diagnóstico, devendo sempre ser analisados de acordo com sua positividade e cenário clínico. De acordo com ZHONG *ET AL.*, 2022, as principais células imunológicas afetadas pelo curso da doença são os linfócitos, células dendríticas, macrófagos, basófilos e neutrófilos. Porém, os tipos de células afetadas e as proporções variam conforme o indivíduo. A identificação de alterações celulares auxilia no entendimento dos resultados celulares do LES, bem como no estabelecimento de estratégias de diagnóstico ou tratamento adequados. (GARCÉS *ET AL.*, 2023) (ZHONG *ET AL.*, 2022)

Segundo o estudo de HAITAO YU *ET AL.*, 2022, os biomarcadores são expressivos para o diagnóstico, classificação das complicações, avaliação da atividade da patologia e para a avaliação dos efeitos terapêuticos no LES. Para que um marcador celular seja considerado válido para o LES, ele deve contemplar os seguintes requisitos: [1] refletir a fisiopatologia subjacente ou alvo de tratamento; [2] possuir confiabilidade, validade, alto valor preditivo e alta sensibilidade e especificidade; [3] ser capaz de monitorar atividades ou crises da doença; [4] apresentar medição confiável em células, tecidos ou fluidos sem ser influenciado por outros fatores ou comorbidades; e [5] ser estável, reprodutível, facilmente detectável e com os testes de fácil acesso na grande parte dos laboratórios a um custo razoável. Além disso, considerando o fato de que o lúpus é uma doença heterogênea, é possível que um marcador celular reflita apenas um aspecto da doença e não um panorama geral dela. Em decorrência desse fato, utilizam-se múltiplos marcadores para a avaliação do LES, cada qual refletindo um aspecto particular das inúmeras manifestações da doença. (AMEER *ET AL.*, 2022) (HAITAO YU *ET AL.*, 2022)

O LES apresenta uma ampla gama de autoanticorpos em relação a especificidade, prevalência, associações com características clínicas e atividade da doença. De acordo com GOMEZ-BANUELOS *ET AL.*, 2022, até o momento em que havia realizado o estudo, o número de autoanticorpos catalogados já passava da casa dos 200 e a razão para tamanha diversidade ainda permanece desconhecida. O alvo de tais imunoglobulinas pode ser qualquer molécula orgânica, organela, célula, proteína plasmática ou tecido. Apesar disso, apenas alguns deles são

de fato empregados para o diagnóstico da autoimunidade, já que há muitos que até o momento não forem caracterizados com devida precisão e, portanto, possuem limitado valor diagnóstico quando comparado aos classicamente utilizados. (GOMEZ-BANUELOS *ET AL.*, 2022)

Os exames laboratoriais busca avaliar alterações teciduais e funcionais resultantes do processo inflamatório, além da pesquisa de autoanticorpos e da análise da eficácia do tratamento. Mesmo que não sejam específicos, a realização de testes laboratoriais e imunológicos no LES é essencial pois esses atuam como testes de triagem e apresentam grande sensibilidade capaz de descartar a hipótese da doença em caso de nenhum marcador celular encontrado, representando um diferencial quanto ao diagnóstico. (SANDRI *ET AL.*, 2019) (NAZARÉ *ET AL.*, 2021)

Em 1982, a American College of Rheumatology postulou pela primeira vez um total de 11 critérios para diagnóstico do LES, sendo que para a confirmação da doença é necessário que o indivíduo apresente ao menos quatro dos seguintes critérios: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, serosite, alteração renal, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas (presença de anti-DNA nativo, anti-SM ou antifosfolipídios) e fatores antinucleares (FAN). Posteriormente em 1997 houve a ampliação dos critérios com a inclusão de dois testes padrões para anticorpos antifosfolipídicos, o que permitiu o surgimento de técnicas como a medição de rotina dos níveis de complemento sérico e a biopsia renal, importantes para indivíduos com suspeita de nefrite lúpica. No entanto, tais critérios ainda não eram capazes de acompanhar uma melhor compreensão dos achados clínicos e laboratoriais da doença e, em virtude disso, foi necessária uma nova ampliação no ano de 2012, publicada pela Systemic Lupus International Collaborating Clinics, além da exigência de pelo menos uma medida clínica e outra autoimune para o diagnóstico. (ZANEVAN *ET AL.*, 2022) (MACEDO *ET AL.*, 2020)

Atualmente a American College of Rheumatology e a European League Against Rheumatism ACR/EULAR 2019 preconizam como critério inicial a presença dos autoanticorpos ANA sérico em um título maior ou igual a 1:80 ao menos uma vez. Embora o ANA seja o marcador principal e critério inicial, tal anticorpo também pode estar presente em outras autoimunidades (como tireoidite e hepatite autoimune) e em pacientes em uso de determinados fármacos (como antidepressivos e inibidores do fator de necrose tumoral). Ademais, alguns portadores de LES podem ainda ser negativos para os ANA, fato que os impedem de serem contemplados pelos critérios classificatórios. Em todo caso, os critérios não impedem o indivíduo de ter acesso ao tratamento adequado por não se enquadrar nos parâmetros de classificação.

(ZANEVAN *ET AL.*, 2022)

Os mais atuais critérios de classificação ACR/EULAR 2019 destacaram a importância dos biomarcadores imunológicos, além de apresentarem melhor sensibilidade (96,1%) e melhor especificidade (93,4%) quando comparado aos critérios de 2012 e 1997. Logo, o ACR/EULAR 2019 possibilita classificação, diagnóstico e tratamento precoces aos pacientes com LES. Além disso, e segundo GOMEZ-BANUELOS *ET AL.*, 2022, recentemente foram incrementados ao arsenal diagnóstico do LES os autoanticorpos para cardiolipina e beta2-glicoproteína I (B2GPI), os quais foram descritos nos anos de 1983 e 1990 respectivamente. (GOMEZ-BANUELOS *ET AL.*, 2022) (ZANEVAN *ET AL.*, 2022)

O diagnóstico da patologia é clínico e envolve anamnese detalhada, exame físico completo e pesquisa de marcadores de autoimunidade. A doença apresenta inúmeros tipos de autoanticorpos como anti-RO, anti-La e anti-RNP, porém os principais consistem no anticorpo antinuclear (ANA), anti-dsDNA fita dupla e no anti-smith (anti-SM). É possível também que alguns indivíduos, apesar de possuírem um quadro clínico compatível com LES, apresentem pequenas quantidades de autoanticorpos circulantes. Nessa situação, muito provavelmente esses autoanticorpos ainda não foram especificados. (GARCÉS *ET AL.*, 2023)

Os autoanticorpos antinucleares são designados de acordo com as estruturas que atacam, sejam elas nucleossomos, antígenos nucleares extracelulares, nucléolos ou antígenos citoplasmáticos. O estudo de HAITAO YU *ET AL.*, 2022 aponta o ANA como um dos marcadores da doença, apesar de não ser específica para tal. Sua prevalência possui relação com a glomerulonefrite e com a atividade da doença em indivíduos atingidos, sendo que tal dado varia entre 50% a 100%. Quanto aos outros dados, apresenta sensibilidade de 94% e especificidade de 61%. SANCHEZ *ET AL.*, 2023 pontuou em seu trabalho que apesar do ANA ser utilizado no diagnóstico, foi constatado que uma pequena porcentagem desse autoanticorpo também está presente em indivíduos hígidos. Logo, o diagnóstico não deve se fundamentar apenas na positividade dessa imunoglobulina, tampouco se deve descartar a doença em caso do teste negativo, deve-se sempre levar em conta também a história clínica do paciente. Porém, diante da positividade, demais marcadores devem ser também pesquisados, como o dsDNA, antígeno A da síndrome de Sjogren, antígeno B da síndrome de Sjorgren, Sm e proteína ribonuclear para análise diagnóstica. (NAZARÉ *ET AL.*, 2021) (HAITAO YU *ET AL.*, 2022) (GARCÉS *ET AL.*, 2023) (SANCHEZ *ET AL.*, 2023)

Como um segundo biomarcador principal do lúpus, têm-se os anticorpos anti-DNA, que

consistem em um subgrupo de anticorpos antinucleares (em geral IgM ou IgG) capazes de se ligar a uma molécula de desoxirribose de cadeia dupla ou simples. Nos LES, analisa-se principalmente os anti-DNA de cadeia dupla, uma vez que este tipo de IgG normalmente está presente em indivíduos portadores de doenças crônicas. Tal autoanticorpo, ao contrário do IgM de cadeia simples, possui elevada afinidade pelo DNA, além de ser capaz de se combinar com moléculas do complemento, formando complexos que levam ao dano tecidual, especialmente no tecido renal. De acordo com SANCHEZ *ET AL.*, 2023, este autoanticorpo está presente em cerca de 65% a 80% dos pacientes, além de estar relacionado a quadros mais agressivos da doença, como a nefrite lúpica. Logo, sua pesquisa pode ser utilizada tanto para o diagnóstico como para o monitoramento da doença nos pacientes. (SANCHEZ *ET AL.*, 2023) (SANDRI *ET AL.*, 2019) (KOKUINA *ET AL.*, 2020)

No entanto, ZANEVAN *ET AL.*, 2022 pontua que apesar da elevada especificidade, a baixa sensibilidade dos anti-dsDNA representa uma deficiência quanto ao diagnóstico da patologia. Ainda na mesma família dos anti-dsDNA, há também o anti-nucleossomo (anti-Nuc), autoanticorpo que se revelou como um potencial marcador diagnóstico, uma vez que estudos transversais e longitudinais de pacientes com LES pontuaram a existência de uma relação direta entre os níveis de anti-Nuc e a atividade da doença. (KOKUINA *ET AL.*, 2020) (ZANEVAN *ET AL.*, 2022)

Para encerrar a tríade dos marcadores celulares de destaque, há os anticorpos anti-Smith: imunoglobulinas que atacam ribonucleoproteínas nucleares pequenas, sendo presentes em cerca de 30 a 70% dos indivíduos acometidos pelo lúpus. Apresenta elevada especificidade (cerca de 99%), por não ter sido detectado em nenhum outro tipo de autoimunidade, porém baixa sensibilidade, o que implica a sua associação com outros anticorpos para o diagnóstico. Ao contrário do anti-dsDNA, possui uma expressão relativamente constante no sangue mesmo com as oscilações da doença. Logo, seu uso como biomarcador avalia a atividade da doença de início recente. Quando se há positividade desse marcador, por exemplo, pesquisa-se também o autoanticorpo anti-RNP para confirmação do diagnóstico, apesar de também se fazer presente em outras patologias autoimunes. Por fim, tal autoanticorpo também está ligado à nefrite lúpica, sendo apontado como um preditor de nefrite lúpica silenciosa e elevada atividade da doença. (AMEER *ET AL.*, 2022) (SANCHEZ *ET AL.*, 2023)

Na fisiopatologia do LES, a deposição de imunocomplexos leva a ativação do sistema complemento (especialmente a via clássica) e consequente dano tecidual. Por esse motivo, as

proteínas do complemento são também enquadradas nos critérios de classificação da doença por serem úteis no diagnóstico, monitoramento, prognóstico e resposta ao tratamento no LES. As proteínas C3 e C4, dessa forma, são utilizados para avaliar a presença de IC biologicamente ativos e para monitorar a atividade da autoimunidade. Baixos níveis de C3 e C4 simultaneamente aliado a positividade do teste ANA apresentam especificidade de 97,6% para o diagnóstico da doença, ao passo que pacientes com baixo C3 ou C4 sozinhos também com teste ANA positivo possuem especificidade de 94,3%. Porém, quando se avalia isoladamente apenas as taxas dessas proteínas, a confiabilidade para o diagnóstico e avaliação da atividade da patologia se torna limitada devido à baixa especificidade de C3 e C4. Em testes imunológicos de tecidos, reações contra as proteínas C1q, C3 e C4 são observadas nos glomérulos renais e na borda dermoepidérmica da pele mediante ensaio de anticorpo fluorescente; esta técnica é útil para avaliar o dano nos órgãos acometidos. Segundo os critérios de classificação EULAR/ACR de 2019, a recorrência de hipocomplementenemia no diagnóstico é de cerca de 50 a 89%, não sendo, portanto, observada em todos os pacientes. Desta forma, não se deve tomar nenhuma atitude clínica somente diante dos níveis séricos do complemento. (AYANO *ET AL.*, 2023) (HAITAO YU *ET AL.*, 2022) (SANCHEZ *ET AL.*, 2023)

Ademais, os autoanticorpos e a formação de imunocomplexos interferogênicos resultam em uma intensa estimulação de síntese de interferon tipo I (IFN). Dentre as diversas ações do IFN na patogênese do LES, tem-se a estimulação de um perfil inflamatório no organismo com aumento de linfócitos Th17, aumento da expressão dos complexos de histocompatibilidade tipo I e II, aumento da produção de autoanticorpos e supressão de células T reguladoras. Schilirò *et al* 2024 pontua que a atividade sérica do IFN tipo I se relaciona diretamente com a atividade da doença em pacientes sem tratamento prévio, de acordo com um estudo observacional longitudinal retrospectivo realizado. Foi constatado que elevados índices de IFN-alfa, na autoimunidade em questão, resulta em sinais e sintomas como febre, distúrbios hematológicos e alterações mucocutâneas. Em virtude disso, a atividade sérica dessa citocina pode atuar como um potencial biomarcador na avaliação do estado da doença nos pacientes. Apesar da importância dessa citocina no desenvolvimento da doença, ainda não se utiliza com tamanha frequência para análise da atividade clínica do LES, uma vez que carece de estudos capazes de demonstrar associações consistentes com a patologia. (ERRAMUSPE *ET AL.*, 2021) (SCHILIRÒ *ET AL.*, 2024)

Para além dos biomarcadores específicos, há aqueles também que estão presentes tanto no LES quanto em outras autoimunidades, como é o caso do anti-RO e Anti-La, sendo apenas

utilizados no diagnóstico em caso de anti-dsDNA negativo. Anti-Ro e anti-La estão associados ao lúpus cutâneo subagudo, fotossensibilidade e lúpus neonatal, além de induzir tanto a fibrose do sistema de condução como o bloqueio cardíaco congênito. O primeiro é visto em até 50% dos casos de LES, enquanto o segundo, em até 20% deles. Há também moléculas inflamatória clássicas que podem ser empregadas no monitoramento da atividade da patologia, como é o caso da proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e ferritina sérica. Em geral, tais moléculas encontram-se elevadas diante processos inflamatórios, indicando dano tecidual ou inflamação sistêmica, assim como acontece na patogenia do lúpus. Ademais, existem moléculas que passam a se enquadrar como marcadores no LES em situações específicas. O anti-P ribossomal, por exemplo, é empregado como biomarcador quando se apresenta sintomas relacionados problemas neuropsiquiátricos. (LUNA 2019) (SANDRI *ET AL.*, 2019) (NAZARÉ *ET AL.*, 2021) (AMEER *ET AL.*, 2022) (SANCHEZ *ET AL.*, 2023)

Devido ao fato de que os índices sorológicos imunológicos existentes para o LES não apresentarem elevada sensibilidade e especificidade simultaneamente, inovações no diagnóstico da doença são de extrema importância. Segundo o estudo de ZHAO *ET AL.*, 2023, recentemente certas descobertas, como o sequenciamento de última geração e a espectrometria de massa, resultaram em notáveis avanços na descoberta de novos marcadores celulares para análise da atividade e diagnóstico do LES, mas, apesar disso, há inúmeros métodos bioinformáticos com precisão e baixa eficiência que ainda não são suficientes para a triagem e detecção precoce da autoimunidade em questão. (ZHAO *ET AL.*, 2023)

CONCLUSÃO

Portanto, o diagnóstico do LES ainda permanece sendo um desafio, uma vez que exige elevada habilidade e experiência médica, a sensibilidade e a especificidades dos biomarcadores atuais não são ideais e raro são os pacientes que apresentam os sintomas e manifestações clínicas logo no início da doença. Embora a mortalidade tenha decaído nos últimos 30 anos, indivíduos portadores de LES, ainda assim, possuem três vezes mais chance de morte quando comparados a indivíduos sem a doença em um mesmo espaço geográfico. Logo, a descoberta de novos biomarcadores pode implicar grandes avanços no LES, tais como: diagnóstico precoce, previsão de surto da doença, avaliação dos fenótipos, atividade da doença, monitoramento e detecção do comprometimento de órgãos específicos. Tais avanços resultariam em melhor gerenciamento e

tratamento da doença, e uma consequente melhor qualidade de vida ao indivíduo. (LUNA 2019) (HAITAO YU *ET AL.*, 2022) (SCHILIRÒ *ET AL.*, 2024)

Por fim e diante do exposto, é válido salientar que este estudo apresenta algumas limitações a serem pontuadas. Por se tratar de uma revisão bibliográfica, a abrangência dos achados pode ser limitada pelo fato de que os resultados são diretamente vinculados à qualidade metodológica dos artigos revisados e ao recorte temporal adotado. Ademais, o rápido avançar das técnicas laboratoriais e dos critérios diagnóstico pode fazer com que os achados pontuados se tornem desatualizados. Nesse interim, recomenda-se que futuras pesquisas invistam na legitimação de novos biomarcadores por meio de técnicas mais atuais, como a genômica e a bioinformática, assim como na realização de estudos longitudinais multicêntricos que contemplem amostras populacionais mais diversificadas a fim de se promover maior acurácia diagnóstica, aprimoramento terapêutico e melhoria da qualidade de vida dos indivíduos acometidos pelo LES.

REFERÊNCIAS

AMEER, MUHAMMAD ATIF *ET AL.* An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and management. **Cureus**, v. 14, n. 10, 2022.

AYANO, MASAHIRO; HORIUCHI, TAKAHILKO. Complement as a biomarker for systemic lupus erythematosus. **Biomolecules**, v. 13, n. 2, p. 367, 2023.

CORREIA, RITA ESTEVÃO. **Alterações hematológicas das doenças autoimunes**. 2021. Tese de Doutorado.

COSTA, ANDERSON LUIZ PENA; SILVA-JÚNIOR, ANTONIO CARLOS SOUZA; PINHEIRO, ADENILSON LOBATO. Fatores associados a etiologia e patogênese das doenças autoimunes. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 2, p. 92-106, 2019.

DOS SANTOS FERREIRA, JANAÍNA *ET AL.* O sistema imunológico e a autoimunidade. **Revista Científica do UBM**, p. 40-58, 2018.

ERRAMUSPE, C. *ET AL.* Niveles de interferón tipo I en pacientes con lupus eritematoso sistémico. **Revista argentina de reumatología**, v. 32, n. 1, p. 16-20, 2021.

GARCÉS, JUAN PABLO SÁNCHEZ *ET AL.* Lupus Eritematoso Sistémico: generalidades sobre su fisiopatología, clínica, abordaje diagnóstico y terapéutico. **Revista Paraguaya de Reumatología**, v. 9, n. 1, p. 25-32, 2023.

GÓMEZ-BAÑUELOS, EDUARDO; FAVA, ANDREA; ANDRADE, FELIPE. An update on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Current opinion in rheumatology**, v. 35, n. 2, p. 61-67, 2023.

JARAMILLO SANCHO, KAREN MICHELLE. **Biomarcadores utilizados para el diagnóstico y pronóstico en lupus eritematoso sistémico**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidad Técnica de Ambato/Facultad de Ciencias de Salud/Carrera de Laboratorio Clínico.

KOKUINA, ELENA *ET AL*. Inmunocomplejos circulantes en el lupus eritematoso sistémico. **Revista Cubana de Medicina**, v. 59, n. 1, 2020.

LINDBLOM, JULIUS; MOHAN, CHANDRA; PARODIS, IOANNIS. Diagnostic, predictive and prognostic biomarkers in systemic lupus erythematosus: current insights. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 34, n. 2, p. 139-149, 2022.

LUNA, MARIANA SOUZA PESSOA DE. **Avaliação do fator antinuclear (FAN-HEP2) em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico com e sem atividade da doença**. 2019. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

MACEDO, RAFAELA MELO *ET AL*. Lúpus Eritematoso Sistêmico: relação entre os diferentes tratamentos e evolução clínica. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 6, p. 573-580, 2020.

NAZARÉ, KELVIN ALVES *et al*. Lúpus eritematoso sistêmico: métodos de diagnóstico e estratégias de tratamento. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 34, n. 3, 2021.

SANDRI, JÉSSICA BELLINI *ET AL*. Aspectos gerais do lúpus eritematoso sistêmico. **Saúde e Desenvolvimento**, v. 15, n. 8, 2019.

SCHILIRÒ D, SILVAGNI E, CIRIBÈ B, FATTORINI F, MACCARRONE V, ELEFANTE E, SIGNORINI V, ZUCCHI D, CARDELLI C, BORTOLUZZI A, TANI C. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Mar;42(3):583-592. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mnmvmo. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38545801.

YU, HAITAO; NAGAFUCHI, YASUO; FUJIO, KEISHI. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. **Biomolecules**, v. 11, n. 7, p. 928, 2021.

ZAMORA-OBANDO, HANS R. *ET AL*. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. **Química Nova**, v. 45, n. 9, p. 1098-1113, 2022.

ZANEVAN, IVAN ROSSO *ET AL*. Lúpus Eritematoso Sistêmico: limitações da classificação atual e perspectivas diagnósticas Systemic Lupus Erythematosus: limitations of the current classification and diagnostic perspectives. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 237-249, 2022.

ZHAO, XINGYUN *ET AL*. Exploration of biomarkers for systemic lupus erythematosus by machine-learning analysis. **BMC immunology**, v. 24, n. 1, p. 44, 2023.