

João Manuel Oliveira Durães

# TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DO LÚPUS ERITEMASOSO SISTÊMICO

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Alexandrina Maria Ferreira dos Santos Pinto Mendes e apresentada à Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Manuel Oliveira Durães, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011145610, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de Setembro de 2016

---

João Manuel Oliveira Durães

A Tutora da Monografia

---

(Prof. Doutora Alexandrina Mendes)

O Aluno

---

(João Manuel Oliveira Durães)

## **Agradecimentos**

À minha **família** pelo apoio e todos os esforços que fizeram para que eu tivesse a oportunidade de chegar onde cheguei.

À minha **orientadora**, Prof. Doutora Alexandrina Mendes, pelo apoio incondicional, pela partilha de conhecimentos e por toda a disponibilidade demonstrada.

Aos meus **amigos** portugueses, pela simples presença na minha vida e por todos os momentos, bons ou maus, que passamos juntos.

Ao programa **Erasmus**, que me fez evoluir como estudante e pessoa e que me ensinou valores que não poderia aprender em nenhum livro e que me mostrou que não existem barreiras que não possam ser ultrapassadas.

Aos meus **amigos** Erasmus, para que fique registado a importância deles, não só no período mobilidade, mas também na minha vida, porque as amizades que se criam nunca se esquecem.

**Obrigado!**

## Índice

|  |    |
|--|----|
| 1. Abreviaturas.....   | 1  |
| 2. Resumo .....  | 2  |
| 3. Abstract .....  | 2  |
| 4. Lúpus Eritematoso Sistémico.....  | 3  |
| 4.1. Mecanismos fisiopatológicos.....  | 3  |
| 4.2. Fatores de risco .....  | 6  |
| 4.3. Manifestações da doença .....   | 7  |
| 4.4. Terapia Farmacológica no LES.....   | 10 |
| 4.4.1. Terapia não específica/fármacos tradicionais.....                       | 10 |
| 4.4.2. Terapia específica.....   | 12 |
| 4.4.2.1. Linfócitos B .....  | 13 |
| 4.4.2.2. Linfócitos T .....  | 15 |
| 4.4.2.3. Interleucina 6.....   | 16 |
| 4.4.2.4. Inibidores do fator de necrose tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )..... | 17 |
| 4.4.2.5. Inibidores do interferão alfa (INF- $\alpha$ ).....                   | 17 |
| 4.4.2.6. Inibidores do interferão gama.....                                    | 18 |
| 4.4.2.7. Inibidores do complemento .....                                       | 18 |
| 4.5. Perspetivas Futuras .....   | 19 |
| Conclusão .....  | 20 |
| 5. Referências Bibliográficas:.....  | 21 |
| 6. Referências das Figuras:.....   | 25 |

## Índice de Figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1- Mecanismos patogénicos envolvidos no LES.....  | 4  |
| Figura 2- Envolvimento das pDCs e do IFN tipo I na patogénese da LES.....  | 5  |
| Figura 3- Fatores de risco e progressão do LES. Reproduzido de referência.....   | 8  |
| Figura 4- Erupção malar conhecida por lesão em forma de asa de borboleta.....  | 9  |
| Figura 5- Metabolismo da Azatioprina.....  | 11 |
| Figura 6- Esquema geral dos diversos alvos farmacológicos de biofármacos em utilização terapêutica ou em desenvolvimento para o tratamento do LES..... | 18 |

**I. Abreviaturas**

ADCC – Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

APC – Célula Apresentadora de antígenos

ARN – Ácido Ribonucleico

BAFF – B cell Activating Factor

BLys – B Lymphocyte Stimulator

DCs – Dendritic Cells

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

ds-ADN – ADN de cadeia dupla

ERs – Estrogen Receptors

ICOS – Inducible COStimulator

IFN – Interferon

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

mDCs – myeloid Dendritic Cells

NETs – Neutrophil Extracellular Traps

pDCs – plasmacytoid Dendritic Cells

SMIP – Small Modular Protein Immunopharmaceutical

TACI – Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin Interactor

TCDD – 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina

TGN – Tioguanina

TLR – Toll-Like Receptor

TNF – Tumor Necrosis Factor

## 2. Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica com diversas manifestações. O seu mecanismo fisiopatológico ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que existe uma desregulação na apoptose que conduz a uma resposta imune com a produção de autoanticorpos que vão causar danos em diversos tecidos e órgãos. Existem ainda diversos fatores que têm sido associados com o desenvolvimento do LES, como fatores ambientais, genéticos e hormonais.

Ao longo dos anos têm sido desenvolvidos estudos do LES para descobrir novos alvos terapêuticos, uma vez que se trata de uma doença com uma taxa de morbidade elevada e também uma taxa de mortalidade alta. A par do estudo da fisiopatologia, encontra-se o desenvolvimento de novos fármacos para o seu tratamento.

Esta monografia pretende caracterizar brevemente a doença e os mecanismos que lhe estão subjacentes e apresentar de forma sistemática os fármacos utilizados atualmente na terapêutica convencional não específica, bem como os identificados mais recentemente com mecanismos de ação mais específicos e com menos efeitos secundários, embora alguns destes ainda se encontrem em fase de estudo. Em particular, o uso das terapias biológicas, algumas delas em estudos avançados, e no caso de provarem a eficácia e segurança esperadas, irá melhorar significativamente a qualidade de vida e longevidade dos doentes.

**Palavras-chave:** Lúpus; Apoptose; Auto-anticorpos; Terapêutica

## 3. Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is a chronic autoimmune disease with diverse manifestations. The physiopathological mechanism of the disease is still unclear, but it's known to involve a dysfunction in apoptosis with the production of auto-antibodies that cause damage on tissues and organs. There are also some factors that have been associated with the development of SLE, namely environmental, genetic and hormonal factors.

Over the years are being developed studies of SLE to discover new therapeutic targets, since it is a disease with high morbidity and mortality rate. At same time are being studies new drugs for the treatment of SLE.

With this monography I intend to describe all the treatments available for SLE, some of them still under studies.

**Key-words:** Lupus; Apoptosis; Auto-antibodies; Therapy

#### 4. Lúpus Eritematoso Sistêmico

Existem diversos tipos de Lúpus, mas a forma mais severa e difundida mundialmente é a forma sistêmica. Segundo a Federação Mundial de Lupus, mais de 5 milhões de doentes lutam todos os dias contra as debilitantes consequências do LES.<sup>1</sup>

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica multifatorial, caracterizada pela presença de anticorpos contra componentes celulares do próprio indivíduo, designados por autoanticorpos.<sup>2</sup>

Esta doença apresenta diversas manifestações com curso variável, em que períodos de latência são alternados com períodos de doença ativa e pode afetar qualquer órgão, mas, particularmente, envolve a pele, articulações, rins, células do sangue e do sistema nervoso. É uma doença crônica, geralmente recorrente e afeta mais o gênero feminino, manifestando-se primeiramente na idade fértil.<sup>3;4</sup>

Embora a causa específica do LES seja desconhecida, existem evidências que relacionam suscetibilidade genética, efeitos ambientais e distúrbios no sistema imune inato e adaptativo, como a *clearance* das células apoptóticas, como importantes contributos para o desenvolvimento de LES.<sup>2;5</sup>

A doença é muito heterogênea e os doentes manifestam combinações variáveis de manifestações clínicas que resultam da formação de complexos imunes, associados com células do sistema imune e mediadores solúveis que originam inflamação e dano tecidual característico desta doença.<sup>6</sup>

##### 4.1. Mecanismos fisiopatológicos

A patogênese do LES é altamente complexa e não está ainda completamente elucidada. Sabe-se que existe uma desregulação na atividade imunológica do organismo, possivelmente desencadeada pelo mecanismo de apoptose.

Resumidamente, o aparecimento de autoanticorpos resulta de um defeito na apoptose e na eliminação das células apoptóticas, que causam um aumento de autoantígenos em circulação e uma perturbação na imunotolerância, com a geração de uma resposta imunológica e formação de anticorpos que se conjugam com os antígenos respetivos formando imunocomplexos que se podem depositar nalguns tecidos causando uma reação inflamatória e danificando, conseqüentemente, alguns órgãos.<sup>2</sup>

A apoptose é o mecanismo de morte celular programada que pode ser desencadeada por diversos fatores intrínsecos ou extrínsecos. Este é um processo altamente regulado que

envolve consumo de energia e ativação de enzimas específicas, cujo objetivo final é manter a homeostase dos tecidos.<sup>7;8</sup>

Os doentes com LES possuem em circulação complexos com auto-ADN ou ARN que são alvos antigênicos para o sistema imune promovendo a ativação de células dendríticas (DCs), de linfócitos B, monócitos e macrófagos. (Fig.1)<sup>7;9</sup>

A ativação de células dendríticas por autoantígenos (ainda não completamente identificados) conduz à secreção de citocinas que estimulam linfócitos T que, por sua vez, ativam linfócitos B que produzem os autoanticorpos. Por outro lado, a apoptose deficiente de macrófagos e monócitos leva também à formação e libertação de corpos apoptóticos que transportam ácidos nucleicos. Estes podem ser libertados sendo então reconhecidos pelos autoanticorpos e formando-se os imunocomplexos que podem depositar-se nos tecidos causando disfunção e lesão ou sofrer endocitose por células dendríticas do tipo plasmocitóide (pDc), como mostrado nas Fig. 1 e 2. No interior da célula, o ADN e ARN são libertados, podendo então ligar-se a TLRs intracelulares, de particular relevância o TLR7 e o TLR9, que são recetores intracelulares que reconhecem ARN e ADN respetivamente. A ativação destes TLRs estimula a produção e secreção de várias citocinas, incluindo IFN- $\alpha$  e  $\beta$ , com diversas ações (Fig. 2), como ativar linfócitos T citotóxicos que causam morte celular e, portanto, maior destruição tecidular. Isto pode aumentar a quantidade de vesículas carregadas com detritos celulares (RNA, DNA, proteínas, etc.). Além disso, a ativação dos TLRs também ativa a secreção de várias citocinas inflamatórias que recrutam mais macrófagos e linfócitos e contribuem para a perpetuação do processo inflamatório característico do lúpus.<sup>10; 11; 12; 13</sup>

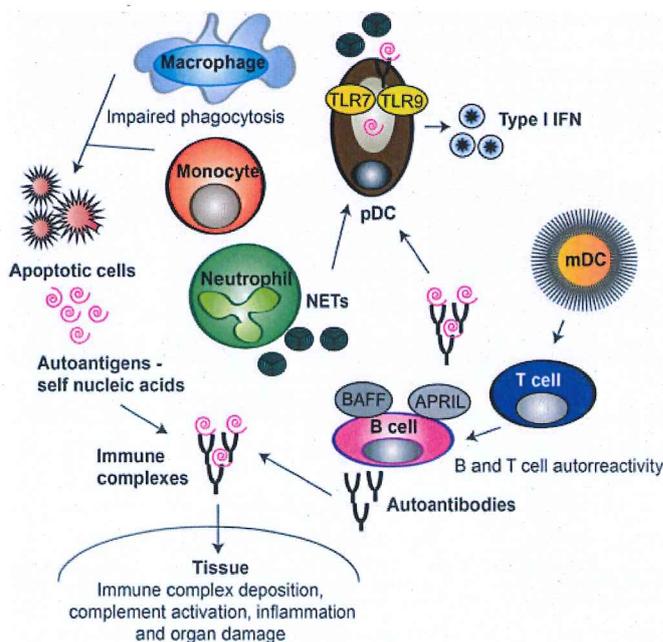


Figura 1- Mecanismos patogênicos envolvidos no LES. O mecanismo de fagocitose e o aumento de formação de NETs resulta no aumento de material apoptótico, com a maior exposição destes potenciais autoantígenos ao sistema imunitário. Uma cascata patológica é ativada, com a interação entre linfócitos T e B que leva à produção dos autoanticorpos. Estes podem formar complexos que se acumulam em tecidos onde causam inflamação e danos. Os imunocomplexos, bem como as NETs são ainda capazes de ativar as pDCs, que são responsáveis pela produção de INF tipo I. NETs: Neutrophil Extracellular Traps.[Reproduzido da referência 10]

Para além de estimular as CDs para iniciar ou para manter a sua maturação, e contribuir para a estimulação de linfócitos T, os IFNs aumentam a produção BlyS e do seu ligando APRIL, que são importantes fatores responsáveis pela sobrevivência e proliferação dos linfócitos B (Fig.2) e que serão abordados posteriormente.<sup>10; 12; 13</sup>

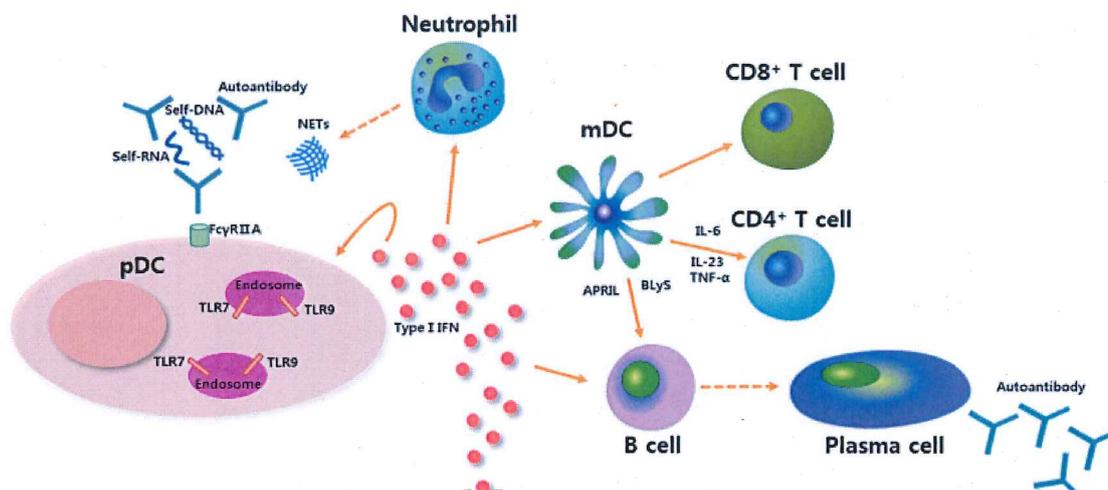


Figura 2- Envolvimento das pDCs e do IFN tipo I na patogênese da LES. Em resposta aos imunocomplexos e/ou NETs, as pDCs, por intermédio da ligação aos TLR 7 e 9, libertam IFN tipo I que é responsável pela auto-estimulação da sua produção, bem como, estimulação de células do sistema imune, como neutrófilos, mDCs e conseqüentemente linfócitos T e também linfócitos B. pDCs: plasmacytoid Dendritic Cells ; IFN: Interferon ; TLR: Toll-like Receptor ; mDCs: myeloid Dendritic Cells [ Reproduzido da referência 14]

O aparecimento de autoanticorpos deve-se então a um ineficaz processo de apoptose que permite que sejam apresentados a células do sistema imune, antígenos do próprio indivíduo que não foram devidamente eliminados.<sup>14</sup>

Outro mecanismo de morte celular recentemente descoberto e relacionado com a patologia da LES são as *armadilhas extracelulares dos neutrófilos* (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) (representados nas Fig. 1 e 2), estruturas extracelulares específicas derivadas de neutrófilos que contêm uma quantidade significativa de ADN e riboproteínas que também elas, à semelhança dos imunocomplexos, podem estimular as pDCs a produzir INF- $\alpha$  pela interação com o recetor TLR9.<sup>7</sup>

Os neutrófilos são a maior fração dos glóbulos brancos e são considerados a primeira linha de defesa na resposta imunológica, estes após ativação sofrem mudanças morfológicas na cromatina, a qual se conjuga com enzimas e outras proteínas. Os complexos resultantes são libertados para a matriz extracelular, formando as NETs, fenómeno designado por “NETosis”. Estas alterações podem resultar no aparecimento de autoanticorpos, devido à

exposição momentânea de autoADN e proteínas, que podem desencadear uma resposta imunitária.<sup>15; 16; 17</sup>

Os doentes com LES geralmente apresentam acumulação de NETs simultaneamente com baixa atividade por parte da ADNase, que é a enzima responsável pela eliminação das NETs em tecidos humanos. Esta acumulação expõe os antígenos que ativam as células dendríticas(pDCs), como esquematizado nas Figs. 1 e 2.<sup>7; 17</sup>

Para a seleção, maturação e sobrevivência das células B, o BlyS (B lymphocyte stimulator) é um fator muito importante, associado ao ligando indutor de proliferação (APRIL) que tem elevada importância na patogênese do LES.<sup>18</sup>

O BlyS, também conhecido como fator de ativação de células B (BAFF), é um membro da família do TNF, expresso em células de origem mieloide, incluindo monócitos, neutrófilos e células dendríticas, cuja produção aumenta com o aumento de INF tipo I. O BlyS, bem como o aumento dos níveis de BAFF/BlyS, próprio do LES, promove a sobrevivência dos linfócitos B autoreativos, exacerbando a resposta imune.<sup>3; 7; 14; 18</sup>

#### 4.2. Fatores de risco

Podem predispor e modificar o curso e/ou a severidade da doença diversos fatores incluindo a genética, as hormonas e os fatores ambientais, que.<sup>12</sup>

O sexo feminino e os estrogénios foram considerados um fator para o desenvolvimento de LES que normalmente surge no período fértil da mulher. O aparecimento da doença antes da puberdade ou depois da menopausa é invulgar.<sup>19</sup>

Os estrogénios são considerados um fator de risco para desenvolver LES, devido à interação com os recetores estrogénicos (ERs), ER- $\alpha$  e ER- $\beta$ . Estes recetores estão presentes em todas as células do sistema imunitário e parecem existir em maior quantidade nos doentes com LES. A sua ativação parece envolver diferentes processos que conduzem a uma resposta inflamatória, pelo aumento da atividade dos linfócitos B e estimulação dos linfócitos T. O 17 $\beta$ -estradiol é o estrogénio endógeno com mais potencial imunológico nos mamíferos.<sup>2; 19; 20</sup>

Os estrogénios ambientais presentes em diversos alimentos podem também, à semelhança dos endógenos, ser um potencial perigo para o desenvolvimento da doença. São diversos os compostos com atividade estrogénica que podem estimular o desenvolvimento do LES, podendo ser naturais ou sintéticos. Os principais compostos naturais são os

fitoestrogénios e micoestrogénios. A genisteína e daidzeína, presentes na soja, são os fitoestrogénios do grupo das isoflavonas com mais potencial estimulante de LES.<sup>20</sup>

Relativamente aos estrogénios sintéticos, estes podem ser encontrados em plásticos (por exemplo o bisfenol), em detergentes e surfactantes (octifenol), pesticidas (DDT) e químicos industriais (como a TCDD).<sup>2;20</sup>

Muitos fármacos, como procainamida e hidralazina, que são aminas aromáticas, e hidrazinas podem induzir uma síndrome tipo lúpus, especialmente em indivíduos que são acetiladores lentos, isto é, que metabolizam estes fármacos lentamente. Diversas soluções também contendo aminas aromáticas, como inseticidas utilizados na agricultura e tintas para cabelo, podem estar associados ao aparecimento de LES.<sup>2</sup>

A exposição à luz solar é bem conhecida como um fator ambiental que causa uma indução ou exacerbação do LES a nível cutâneo e sistêmico. A radiação UV, especialmente a UV-B, é um importante fator exacerbante na maioria dos doentes com LES. A fotossensibilidade é um sintoma comum no LES e a presença de anticorpos anti-nucleares está associada com o *rash* fotosensitivo. A exposição à radiação provoca a libertação de citocinas proinflamatórias e aumenta a taxa apoptótica dos queratinócitos, que aumenta a probabilidade de exposição de autoantigénios.<sup>2;4</sup>

Apesar de não existirem estudos que comprovem, a ingestão de alimentos que contêm L-carnavanina, como por exemplo os brotos de alfalfa, parece estar relacionada com o desenvolvimento de sintomas tipo lúpus.<sup>2;21</sup>

Agentes infecciosos como os vírus podem teoricamente iniciar ou causar LES pela ativação das células B, causando danos nos tecidos e consequente libertação de autoantigénios e desencadeando a doença por mimetismo molecular. Vários têm sido investigados, como o vírus Epstein-Barr, mas ainda não existem evidências que comprovem esta relação.<sup>2;4</sup>

### **4.3. Manifestações da doença**

As diversas manifestações da doença estão diretamente relacionadas com o mecanismo fisiopatológico descrito no ponto anterior, e tendem a agravar-se com o tempo. (Fig. 3).<sup>2</sup>

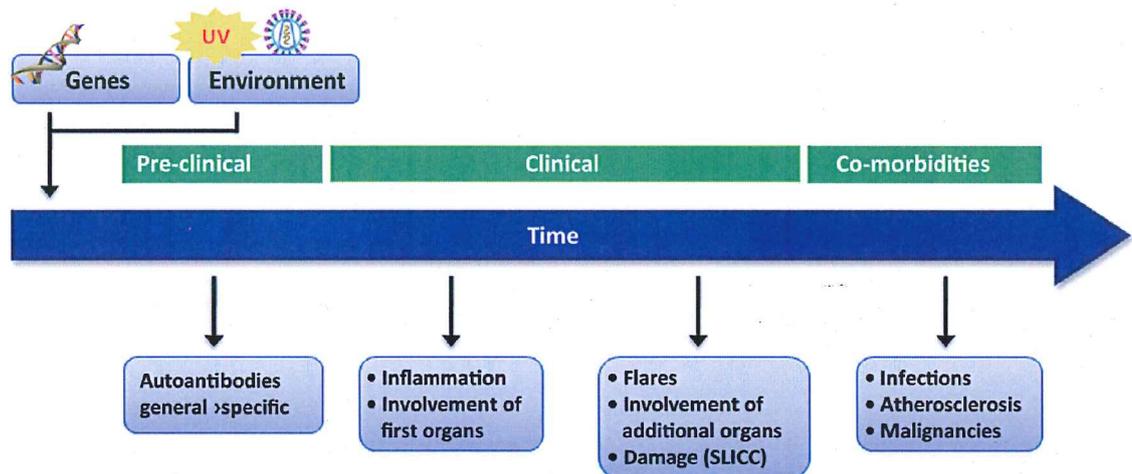


Figura 3- Fatores de risco e progressão do LES. [Reproduzido da referência 9].

São diversos os sinais que aparecem com a progressão da doença, envolvendo essencialmente processos inflamatórios, traduzindo-se em critérios que definem a sua classificação e que são resumidos no acrónimo MD SOAP BRAIN <sup>[1]</sup> que representa os sinais seguintes:

- M 1. Rash Malar (Fig. 4)
- D 2. Rash Discóide
- S 3. Serosite: pleurite, pericardite
- O 4. Úlceras Orais: geralmente indolores
- A 5. Artrite: não-erosiva
- P 6. Fotossensibilidade
- B 7. Distúrbios hematológicos: baixa contagem de leucócitos e plaquetas e anemia hemolítica
- R 8. Doença Renal: proteinúria, cilindros eritrocitários
- A 9. ANA +: títulos elevados de anticorpos anti-nucleares
- I 10. Imunológico: presença de anticorpos anti-dsADN, Smith e cardiolipina
- N 11. Neurológicos: convulsões ou psicose



Figura 4- Erupção malar conhecida por lesão em forma de asa de borboleta Reproduzido da referência 40

A nível cutâneo é normal o aparecimento de uma erupção malar caracterizada por eritema sobre as bochechas e ponte nasal (Fig. 4) que tem a duração de dias a semanas e pode ser ocasionalmente dolorosa ou pruriginosa.<sup>9</sup>

Outra característica cutânea é o lúpus discóide, uma erupção crónica que se desenvolve muitas vezes em áreas expostas ao sol, dada a fotossensibilidade nestes doentes.

O rim é o órgão mais afetado no LES porque os imunocomplexos formados se depositam nos glomerulos ou anticorpos ligam-se a antígenos já localizados na membrana basal glomerular, com a formação de complexos imunes *in situ*. Em ambas as hipóteses, os complexos imunes formados promovem uma resposta inflamatória através da ativação do complemento e atraindo as células inflamatórias, incluindo linfócitos, macrófagos e neutrófilos.<sup>1</sup>

Os doentes com LES apresentam elevada prevalência de inflamações no tecido conjuntivo das articulações mas só em casos moderados a severos, em que as articulações são seriamente afetadas ou por um período de tempo prolongado, pode haver deformação e lesões permanentes nestes doentes.<sup>19</sup>

A história de múltiplas citopenias, tais como leucopenia, anemia e trombocitopenia, pode sugerir LES ou outras etiologias, como citopenias relacionados com a terapêutica. A leucopenia e, mais especificamente, a linfopenia são comuns e pode predispor os doentes a infeções frequentes.<sup>22</sup>

#### 4.4. Terapia Farmacológica no LES

Uma vez que o LES é uma doença com etiologia ainda desconhecida, o tratamento é direcionado para as manifestações da doença, mas tem vindo a direccionar-se progressivamente para os seus mecanismos fisiopatológicos.

A terapia não específica considerada tradicional, consiste no uso de corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides, antimaláricos, imunossuppressores de largo espectro ou uma associação de alguns destes. Apesar de se tratar de um tratamento que controla eficazmente o progresso da doença, o uso contínuo deste tipo de fármacos pode ter efeitos secundários relevantes, relacionados com a dose do fármaco e com a pessoa em questão.<sup>12</sup>

A complexidade dos mecanismos da doença também pode significar uma multiplicidade de alvos terapêuticos para imunomodulação, como os linfócitos B; inibidores da ativação de linfócitos T; bloqueio de citocinas e terapia antigénica específica. Estas terapias são as terapias específicas, algumas delas já existentes e aprovadas, outras em desenvolvimento.<sup>3;11</sup>

##### 4.4.1. Terapia não específica/fármacos tradicionais

Os **corticosteróides**, nomeadamente os glucocorticóides, são potentes fármacos imunossuppressores capazes de induzir a expressão de citocinas anti-inflamatórias e de diminuir a produção de moléculas de adesão e de citocinas inflamatórias e de inibir o processo de apresentação de antígenos pelos monócitos e DCs. Os glucocorticóides podem ser utilizados no LES ligeiro a severo, aumentando progressivamente a dose dos mesmos. O problema que se coloca com o uso prolongado destes medicamentos, são os diversos efeitos secundários associados, como por exemplo, obesidade e fraturas ósseas. A prednisolona é um potente glucocorticóide e é muito utilizado em doentes com LES.<sup>23</sup>

Ainda com propriedades anti-inflamatórias e também analgésicas e antipiréticas, os **anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)** são utilizados para controlar estados febris, serosites e artrites. Estes fármacos são inibidores das ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2), inibindo a síntese de prostaglandinas que são importantes mediadores da inflamação.<sup>23</sup>

Os fármacos **antimaláricos**, em que o mais utilizado e largamente estudado é a hidroxicloroquina (HCQ), é um fármaco com propriedades imunomoduladoras sem, no entanto, haver imunossupressão. Atua através de vários mecanismos, nomeadamente pela alteração do pH lisossomal impedindo o processo de apresentação dos antígenos e inibição da ativação dos TLRs endossomais e redução de produção de citocinas inflamatórias. A HCQ

é capaz de prevenir as crises da doença e prolonga a esperança de vida destes doentes, sendo usada para a artrite, erupções cutâneas e fadiga.<sup>5; 23; 24</sup>

Outros fármacos largamente utilizados são os **fármacos imunossupressores** que diminuem a resposta imunológica por diminuírem a proliferação e atividade das células do sistema imunológico, em particular de linfócitos.

Alguns destes fármacos, que são utilizados no LES para controlar a resposta imunitária, são a ciclofosfamida, a azatioprina, o metotrexato, o micofenolato de mofetil, ciclosporina, tacrolimus e leflunomida. Estes fármacos mostraram ser eficazes no tratamento do lúpus, desde moderado a severo, mas o uso destes fármacos está limitado devido aos seus efeitos adversos.<sup>3; 23</sup>

A **ciclofosfamida** é um agente alquilante que por se intercalar entre o ADN, impede a sua replicação e consequentemente a divisão celular. Este fármaco é utilizado no tratamento de situações severas de LES, uma vez que apresenta elevados efeitos secundários, como hemorragias, infertilidade e risco de infeções, variando com a dose.<sup>5; 23</sup>

A **azatioprina** é rapidamente convertida em 6-mercaptopurina pela glutatíão S-transferase (Fig.5). Os metabolitos da 6-mercaptopurina, nomeadamente nucleótidos de tioguanina (TGN), impedem a síntese *de novo* das purinas e também as interconversões dos nucleótidos purínicos. A TGN atua por um mecanismo competitivo enzimático impedindo a síntese de ADN, evitando a proliferação das células envolvidas na determinação e amplificação da resposta imunitária.<sup>5</sup>

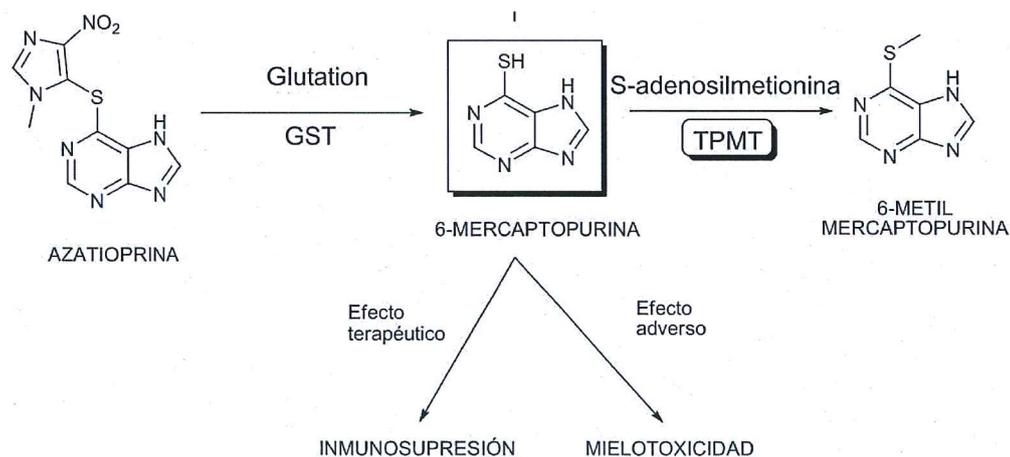


Figura 5- Metabolismo da Azatioprina. A metabolização da azatioprina gera a 6-mercaptopurina, e os seus metabolitos inibem a síntese de novo das purinas e as interconversões dos nucleótidos purínicos causando imunossupressão. [Reproduzido da referência 41]

A azatioprina pode ser utilizada durante a gravidez e ajuda a reduzir a quantidade de glucocorticóides necessária ao tratamento. Alguns dos efeitos secundários são problemas gastrointestinais, leucopenia e aumento das concentrações séricas das transaminases hepáticas.<sup>5; 23</sup>

Um antimetabolito do folato que inibe a síntese de ADN à semelhança dos fármacos anteriores, é o **metotrexato**. Este fármaco liga-se à hidrofolato redutase, resultando numa diminuição da síntese das purinas e consequentemente impedindo a proliferação celular.<sup>5; 23</sup>

O **micofenolato de mofetil** inibe a desidrogenase da inosina monofosfato e bloqueia a síntese de nucleótidos de guanosina, tendo um efeito citostático nos linfócitos T e B. O micofenolato é muitas vezes comparado em eficácia com a ciclofosfamida, sendo usado principalmente na prevenção da rejeição de transplantes e no LES só em situações severas.<sup>5; 23; 25</sup>

O grupo de fármacos inibidores da calcineurina, uma enzima dependente de cálcio, particularmente a **ciclosporina** e o **tacrolimus**, também são muito utilizados.

A calcineurina modula a expressão de vários genes importantes na resposta imunológica, em particular a interleucina-2 que é responsável pela estimulação, crescimento e diferenciação dos linfócitos T, vários processos dependentes de cálcio, como a ativação da sintetase do óxido nítrico, e a multiplicação das células T, resultante da ativação do recetor TCR, resultando na resposta imunológica e inflamação. Este tipo de fármacos é usado para formas moderadas a severas de LES.<sup>5; 23</sup>

**Leflunomida** – Inibidor da dihidroorotato desidrogenase, necessária para a síntese de pirimidinas, inibindo também, em doses mais elevadas, várias cinases de tirosina importantes em vias de sinalização associadas à fase G0/G1 do ciclo celular em linfócitos B e T, impedindo a sua proliferação.<sup>5; 26; 27</sup>

### 4.4.2. Terapia específica

O desenvolvimento de terapias biológicas para o LES aumenta paralelamente também o próprio conhecimento da imunopatologia da doença. Os novos fármacos em desenvolvimento tentam modular a resposta imunitária, através da modulação de citocinas e de linfócitos B e T.<sup>28</sup>

A produção e maturação dos linfócitos ocorre nos órgãos linfóides primários (medula óssea e timo). Os linfócitos B sofrem maturação na medula óssea, mas no caso dos linfócitos

T estes sofrem a maturação no timo. Só após a sua maturação podem interagir com antígenos nos órgãos linfoides secundários e gerar uma resposta imunológica.<sup>29</sup>

As terapias biológicas existentes têm como principais alvos farmacológicos os linfócitos B e T e as citocinas, nomeadamente, a IL-6, o TNF- $\alpha$ , o INF- $\alpha$ , o INF- $\gamma$  e o sistema do complemento. (Fig. 6)<sup>5; 28</sup>

#### 4.4.2.1. Linfócitos B

Os linfócitos B têm particular interesse no LES visto o papel relevante na fisiopatologia e por isso são potenciais candidatos para o tratamento do LES.<sup>3; 5</sup>

Os linfócitos B após serem ativados pelo contacto com um antígeno diferenciam-se em linfócitos memória ou plasmócitos produtores de anticorpos. O objetivo das terapêuticas para os linfócitos B é uma redução destas células em circulação e redução da resposta imunológica contra o próprio organismo.

#### → Terapia anti CD20

CD20 é um antígeno específico que é expresso pelos pré-linfócitos e linfócitos B e tem a função de regular o ciclo de iniciação e diferenciação dos linfócitos B.<sup>5</sup>

O **rituximab** é um anticorpo monoclonal quimérico contra o CD20. Este foi um dos primeiros anticorpos utilizados no LES. Este anticorpo ao ligar-se a este antígeno causa a depleção dos linfócitos B por indução da apoptose pela via da citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) e pela ativação do complemento.<sup>3; 28</sup>

Ainda existe alguma controvérsia na utilização deste medicamento devido às discrepâncias obtidas em ensaios clínicos, mas este fármaco é muitas vezes utilizado e com eficácia quando as terapias convencionais não resultam.<sup>3</sup>

Nos estudos realizados, o aparecimento de infeções é o efeito adverso mais problemático na utilização deste biofármaco.<sup>3</sup>

O **SBI-087** é uma pequena proteína humanizada que atua diretamente contra o CD20. É designada SMIP (Small Modular Immunopharmaceutical Protein) e é constituída por uma cadeia polipeptídica simples que reconhece antígenos simples. Ainda não existem resultados clínicos apesar de já terem sido iniciados ensaios.<sup>28; 30</sup>

O **obinutuzumab** é um anticorpo monoclonal modificado de forma a aumentar a sua afinidade para o recetor e dessa forma aumentar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, reduzindo a citotoxicidade dependente do complemento e aumentando a morte celular não apoptótica. É uma terapia muito recente, estando em curso um ensaio clínico de fase II para avaliação da eficácia e segurança na nefrite lúpica (NCT02550652), pelo que ainda não existem dados de eficácia e segurança descritos.<sup>30</sup>

O **ocrelizumab** é um anticorpo monoclonal recombinante e humanizado. Os estudos deste anticorpo foram suspensos devido às infeções ocorridas no grupo tratado com este biofármaco.<sup>30</sup>

### → **Terapia anti CD22**

O **epratuzumab** é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo terapêutico o recetor CD22 que se encontra à superfície dos linfócitos B. Ao ligar-se a este recetor, atua como modulador dos linfócitos B levando a uma depleção e alteração da migração destes. Atua por via de citotoxicidade celular dependente de anticorpos, mas sem citotoxicidade dependente do complemento.<sup>19; 24; 28</sup>

É utilizado em doentes com LES moderado a severo, demonstrando ser seguro e melhorar a qualidade de vida dos doentes.<sup>24; 30</sup>

### → **Inibição do BLyS**

A **atacept** é uma proteína de fusão recombinante humana que para além de inibir o BLyS também inibe o APRIL, ambos fatores de estimulação dos linfócitos B. Esta proteína atua como uma citocina bloqueadora, combinando a porção Fc da IgG e o recetor TACI (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophillin Interactor) que liga igualmente o BLyS e o APRIL (Fig. 6). Como consequência da sua ligação reprime a diferenciação e sobrevivência dos linfócitos B.<sup>3; 5; 24; 30</sup>

Apesar do perfil de segurança inicialmente demonstrado, os primeiros estudos foram interrompidos uma vez que a redução excessiva de linfócitos B punha em risco os doentes em estudo, devido ao aumento elevado do risco de infeção.<sup>7</sup>

O **tabalumab** é um anticorpo totalmente humano que neutraliza o BLyS solúvel e na forma membranar.<sup>28</sup>

Estudos sobre este anticorpo em doentes estão ainda a ser realizados mas até ao momento mostrou eficácia e segurança em alguns estudos (NCT01205438 e NCT01196091).

3

O **blisibimod** é a fusão entre uma porção de IgG e um peptídeo. Este peptídeo sintético tem a capacidade de se ligar à porção solúvel e à porção membrana do BlyS e inibe a interação com os linfócitos B, reduzindo a sua sobrevivência.<sup>3; 30; 31</sup>

Nos estudos efetuados demonstrou eficácia e segurança em todas as doses utilizadas, sem o aparecimento de efeitos adversos relevantes e recentemente foi iniciado um estudo de fase 3 (NCT02514967).<sup>30</sup>

O **belimumab** é um anticorpo humanizado que se liga ao BlyS solúvel, evitando que este se ligue a recetores no linfócito B, inibindo a sua função e reduzindo a sua sobrevivência, que não se deve, pelo menos diretamente, à citotoxicidade celular mediada por anticorpos, nem pela ativação do complemento.<sup>3; 18</sup>

O belimumab apresenta benefícios para os doentes com LES e demonstrou nos estudos clínicos ser eficaz e seguro, tendo sido por isso aprovado pela FDA em 2011 como um novo tratamento para o LES.<sup>18</sup>

Este anticorpo reduz os níveis de anticorpos anti-dsADN em circulação e aumenta os níveis das proteínas C3 e C4 do complemento que se encontram diminuídos em doentes com LES. O belimumab não demonstra efeitos adversos comparativamente com o placebo e é utilizado em situações de LES ligeiro a moderado.<sup>18; 32; 12</sup>

#### → **Depletor das células plasmáticas**

O **bortezomib** é um inibidor do proteassoma que reduz acentuadamente o número de células plasmáticas em doentes com LES. Uma vez que se trata de um inibidor do proteassoma, que é complexo proteico responsável pelo *turnover* de proteínas específicas e que mantém a homeostasia nas células, a inibição desta evita a proteólise e afeta múltiplas cascatas de sinalização dentro da célula, resultando na morte celular.<sup>30; 33</sup>

#### **4.4.2.2. Linfócitos T**

Os linfócitos T, tal como os linfócitos B, estão envolvidos na resposta imunitária e por isso são também um possível alvo terapêutico para o LES.

A ativação dos linfócitos T envolve pelos menos dois sinais distintos, um envolvendo o complexo maior de histocompatibilidade, responsável pela apresentação do antígeno; e outro envolvendo moléculas co-estimuladoras, por exemplo o CD80/86. Estes dois sinais quando interagem com o linfócito T vão induzir uma resposta celular, resultando na ativação deste.<sup>3</sup>

#### → Inibição das células T:

O **abatacept** é uma proteína de fusão humanizada que interfere no processo de co-estimulação do linfócito T para a sua ativação. O abatacept liga-se à célula apresentadora dos antígenos (APC) evitando a interação e resposta imunológica pelas células T. Mais precisamente, interfere no sinal co-estimulatório entre CD80/CD86/CD28 como ilustrado na Fig. 6.<sup>28; 31</sup>

O abatacept ainda se encontra em estudos, nomeadamente na fase 3. O estudo clínico pretende analisar os efeitos e eficácia no tratamento do LES em indivíduos com implicações renais.<sup>30</sup>

O **lupuzor** (peptídeo P140) é um peptídeo sintético que ao ligar-se à proteína *chaperone* HSPA8/HSC70 que é expressa à superfície das APC, impede a ativação dos linfócitos T e também provoca a redução da produção de autoanticorpos. Com a utilização deste peptídeo, foi demonstrada a redução de anticorpos anti-dsADN em circulação e em estudos realizados demonstrou eficácia e segurança.<sup>3; 31</sup>

O **AMG-557** é um anticorpo humanizado anti-ICOS. O ICOS é uma molécula co-estimuladora induzível que é expressa em células T ativadas e é importante para a diferenciação dos linfócitos T, para a maturação dos linfócitos B e estimula a produção de citocinas. Já foram realizados alguns estudos que demonstraram um bom perfil de segurança deste anticorpo e que o efeito terapêutico é dependente da dose e reversível (NCT02391259 e NCT00774943).<sup>30; 31</sup>

#### 4.4.2.3. Interleucina 6

A interleucina-6 está envolvida no desenvolvimento do processo inflamatório, bem como na ativação dos linfócitos B e produção de anticorpos, sendo outro alvo terapêutico importante.<sup>7</sup>

O **tocilizumab** é um anticorpo humanizado contra o recetor da IL-6 (IL-6R). Este fármaco já se encontra em utilização clínica.<sup>34</sup>

Por sua vez, o **sirukumab** (CNTO 136) é também um anticorpo, mas este diretamente contra a IL-6. Este anticorpo parece promissor para tratamento do LES, uma vez que não apresentou toxicidade nos estudos de fase I.<sup>7; 28</sup>

#### 4.4.2.4. Inibidores do fator de necrose tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

Elevados títulos de TNF- $\alpha$  são encontrados no soro dos doentes com LES e encontram-se relacionados com a progressão da doença.<sup>28</sup>

O **infiximab** e o **etanercept** são dois inibidores do TNF- $\alpha$ . Uma vez que o TNF- $\alpha$  é responsável pela estimulação dos linfócitos B e pela produção de moléculas inflamatórias, estes anticorpos diminuem a resposta imunológica dos linfócitos B e a inflamação.<sup>28; 35</sup>

#### 4.4.2.5. Inibidores do interferão alfa (IFN- $\alpha$ )

O **interferão alfa** é umas das citocinas mais envolvidas no LES. Tal como o TNF- $\alpha$ , vários estudos demonstraram a presença de elevadas quantidades de IFN- $\alpha$  no soro, o que está relacionado diretamente com a progressão da doença.<sup>12</sup>

O IFN- $\alpha$  é um INF tipo I e é essencialmente produzido pelas células dendríticas plasmacitóides.<sup>32</sup>

O **sifalimumab** é um anticorpo monoclonal humano anti-IFN- $\alpha$  que já demonstrou segurança e eficácia baixando os níveis de IFN- $\alpha$ , mas continua em estudos (NCT01283139).<sup>32</sup>

O **rontalizumab** é outro anticorpo humanizado contra o IFN- $\alpha$ , mas que não parece ser muito eficaz ou provavelmente a dose com que o estudo foi realizado não foi suficiente e por isso devem ser realizados mais estudos no futuro.<sup>32</sup>

O anticorpo **AGS 009** é também, como os anteriores, um anti-INF- $\alpha$ . Já foram realizados estudos que provam a sua segurança, tolerabilidade e eficácia, tendo já passado os estudos de fase I (NCT00960362), mas provavelmente futuramente irão ser realizados mais estudos clínicos.<sup>32</sup>

O **IFN $\alpha$ -kinoid** é uma terapia promissora que tem por objetivo a imunização ativa através da indução de anticorpos anti-IFN- $\alpha$ . Demonstrou ser segura e eficaz e continua em estudos (NCT02665364).<sup>3; 28</sup>

#### 4.4.2.6. Inibidores do interferon gama (IFN- $\gamma$ )

Por sua vez, o **fontolizumab** e o **AMG 811** são anticorpos anti-IFN- $\gamma$ . O AMG nos estudos de Fase I apresentou boa tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica, em indivíduos com LES leve e sem glomerulonefrite, sem apresentar efeitos secundário.<sup>28</sup>

Existe ainda o **anifrolumab** que é direcionado para ambos os INF, alfa e gama, de forma a impossibilitar a ação de ambos. Este é uma molécula que está em mais estudos para confirmação de dados de segurança (NCT02446899).<sup>14</sup>

#### 4.4.2.7. Inibidores do complemento

O **eculizumab** é um inibidor do complemento, uma vez que o anticorpo totalmente humanizado atua diretamente contra a proteína C5 do sistema do complemento, impedindo a sua clivagem e consequente formação de C5a e C5b. O fragmento C5a é um mediador inflamatório potente e ainda a formação de complexos (C5b-C9) na membrana das células pode causar a sua lise e danos tecidulares. A inibição da ação do complemento impede as exacerbações do LES controlando fundamentalmente os estados inflamatórios.<sup>36</sup>

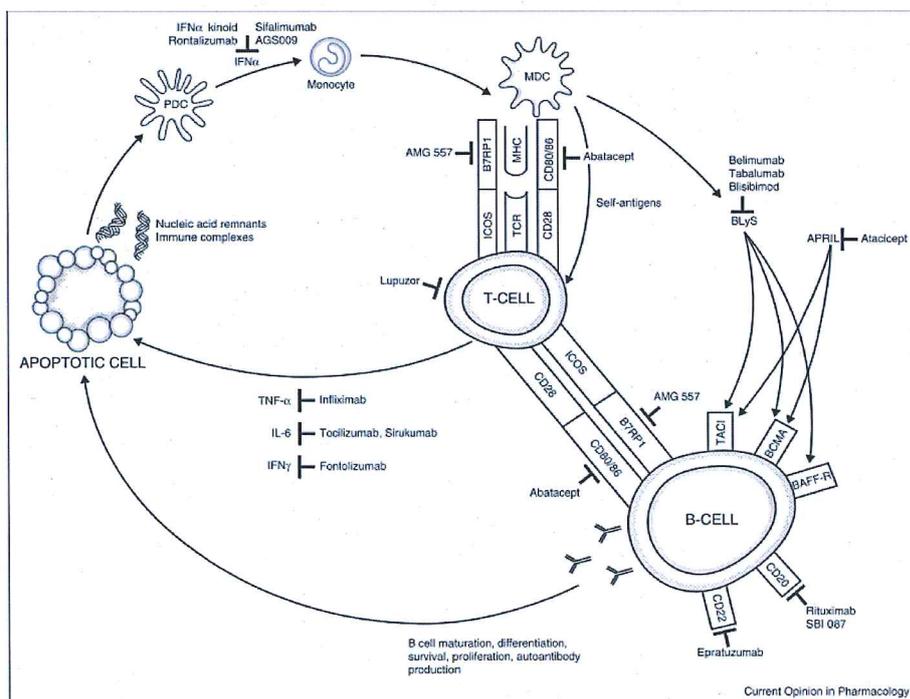


Figura 6- Esquema geral dos diversos alvos farmacológicos de biofármacos em utilização terapêutica ou em desenvolvimento para o tratamento do LES. [Reproduzido da referência 28]

#### 4.5. Perspetivas Futuras

Nos últimos 50 anos foram muitos os desenvolvimentos de forma a elucidar melhor o mecanismo patológico da doença e eliminar os efeitos secundários causados pelos fármacos tradicionais não específicos. Os progressos observados no presente e num futuro próximo terão impactos fortes no tratamento do LES, dada a quantidade de novos biofármacos com elevado potencial em desenvolvimento.

As células dendríticas parecem ser o próximo alvo terapêutico em vista pelos investigadores dada a sua importância na fisiopatologia da doença, uma vez que é nestas células que é produzido o INF que tem um papel essencial na progressão da doença.

Alguns dos fármacos que descrevi anteriormente estão ainda em desenvolvimento e estudos e provavelmente serão o futuro do tratamento do LES.

No futuro, a terapia do LES será provavelmente mais específica, sendo direcionada aos mecanismos fisiopatológicos mais relevantes na doença. Esta abordagem, já em curso com a utilização de vários anticorpos monoclonais e outros biofármacos, permitirá aumentar a eficácia e reduzir os efeitos adversos associados à terapia convencional. No entanto, a utilização de biofármacos imunossuppressores, mesmo muito específicos para um dado alvo, está também associada a efeitos adversos que podem ser graves, nomeadamente aumentando o risco de infeções e de desenvolvimento de tumores. Ainda assim, vários anticorpos monoclonais estão atualmente em várias fases de investigação clínica, parecendo alguns bastante promissores, enquanto outros foram abandonados antes da conclusão dos estudos.

### **Conclusão**

A lista de doenças autoimunes é longa, e na maioria delas os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão totalmente esclarecidos. Estas doenças, onde se inclui o LES, têm elevada morbidade e mortalidade, que no caso do LES.

O facto de o mecanismo fisiopatológico não estar totalmente desconhecido é um fator que condiciona a descoberta de novos alvos terapêuticos e também novas moléculas para esses alvos terapêuticos, mas que, tal como disse anteriormente, irá seguramente sofrer um avanço nos próximos anos.

Esta é uma doença debilitante que atinge uma percentagem elevada da população mundial e que por isso têm sido feitos esforços para desenvolver um tratamento que seja eficaz, tolerado e seguro nestes doentes.

O tratamento atual já permite o aumento da qualidade de vida e longevidade, mas com o uso das terapias biológicas, algumas delas em estudos avançados, e no caso de provarem eficácia e segurança, irá melhorar ainda mais a qualidade de vida e longevidade dos doentes.

**5. Referências Bibliográficas:**

1. OVALLE, MELBA I. - The Many Faces of Lupus□: An Approach to the Assessment of a Lupus Patient. **Clinical Medicine and Diagnostics**. 3:2 (2013) 11–17. doi: 10.5923/j.cmd.20130302.01.
2. MOK, C. C.; LAU, C. S. - Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **J Clin Pathol**. 56:2003) 481–490.
3. STHOEGER, ZEV; SHARABI, AMIR; MOZES, EDNA - Novel approaches to the development of targeted therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. **Journal of Autoimmunity**. ISSN 10959157. 2014) 60–71. doi: 10.1016/j.jaut.2014.06.002.
4. ISEMNERG, D. A.; MANSON, J. .. - The pathogenesis of systemic lupus erithematosus. **The pathogenesis of systemic lupus erithematosus**. 61:11 (2003).
5. LISNEVSKAIA, LARISSA; MURPHY, GRAINNE; ISENERG, DAVID - Systemic lupus erythematosus. **Lancet**. ISSN 1474-547X. 2014). doi: 10.1016/S0140-6736(14)60128-8.
6. CROW, MARY K. - Systemic lupus erythematosus. Em **Goldman's Cecil Medicine (Twenty-Fourth Edition)**. p. 1697–1705.
7. SQUATRITO, D. *et al.* - Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. **Autoimmunity Highlights**. ISSN 20383274. 5:2 (2014) 33–45. doi: 10.1007/s13317-014-0058-y.
8. REKVIG, OLE PETTER; VLAG, JOHAN VAN DER - The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: Still not resolved. **Seminars in Immunopathology**. ISSN 18632300. 2014). doi: 10.1007/s00281-014-0428-6.
9. GEORGE, BERTSIAS; CERVERA, RICARD; BOUMPAS, DIMITRIOS - Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. **Eular On-line Course on Rheumatic Diseases**. 1909 (2012) 476–505.
10. OON, SHEREEN; WILSON, NICHOLAS J.; WICKS, IAN - Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway. **Clinical & Translational Immunology**. ISSN 2050-0068. 5:2016) 79. doi: 10.1038/cti.2016.26.
11. DURCAN, L.; PETRI, M. - Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. **Journal of Autoimmunity**. ISSN 08968411. 2016). doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.010.

12. GOTTSCHALK, TIMOTHY A.; TSANTIKOS, EVELYN; HIBBS, MARGARET L. - Pathogenic inflammation and its therapeutic targeting in systemic lupus erythematosus. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 6:OCT (2015). doi: 10.3389/fimmu.2015.00550.
13. KIM, JI MIN *et al.* - A plasmacytoid dendritic cells-type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 16:6 (2015) 14158–14170. doi: 10.3390/ijms160614158.
14. BENGTSSON, A. A. - Systemic lupus erythematosus□: still a challenge for physicians. **Journal of Internal medicine**. ISSN 09546820. 2016). doi: 10.1111/joim.12529.
15. YU, YANGSHENG; SU, KAIHONG - Neutrophil Extracellular Traps and Systemic Lupus Erythematosus. **J Clinnical & Cellular Immunology**. 4:2013). doi: 10.4172/2155-9899.1000139.Neutrophil.
16. PRZEMYSŁAW PRUCHNIAK, MICHAŁ; KOTUŁA, IWONA; MANDA-HANDZLIK, ANETA - Neutrophil extracellular traps (Nets) impact upon autoimmune disorders. **Central European Journal of Immunology**. 40:402 (2015) 217–224. doi: 10.5114/ceji.2015.52836.
17. THIEBLEMONT, NATHALIE *et al.* - Human neutrophils in auto-immunity. **Seminars in Immunology**. ISSN 10445323. 28:2 (2016) 159–173. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.004.
18. CAVA, ANTONIO LA - Targeting the BLYS-APRIL signaling pathway in SLE. **Clinical Immunology**. ISSN 15216616. 148:3 (2013) 322–327. doi: 10.1016/j.clim.2012.11.010.
19. MIRABELLI G ET AL. - One year in review 2015: systemic lupus erythematosus. **Clinical and Experimental Rheumatology**. Systemic Lupus Erythematosus (2015).
20. PIERDOMINICI, MARINA; ORTONA, ELENA - Estrogen impact on autoimmunity onset and progression: the paradigm of systemic lupus erythematosus. **International Trends in Immunity**. 1:2 (2013) 22–34.
21. KURODA, YOSHIKI *et al.* - Role of non-protein amino acid L-canavanine in autoimmunity. **Autoimmunity reviews**. ISSN 1568-9972. 5:6 (2006) 429–35. doi: 10.1016/j.autrev.2005.12.004.
22. SERVIOLI, LUISA *et al.* - Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas Blood cytopenias in systemic autoimmune conditions. **Arch Med Interna**. 36:3 (2014) 101–109.

23. TSANG-A-SJOE, MWP; BULTINK, IEM - Systemic lupus erythematosus: review of synthetic drugs. **Expert opinion on pharmacotherapy**. ISSN 1744-7666. 6566:October (2015) 1–14. doi: 10.1517/14656566.2015.1101448.
24. GARCIA, VERONICA RODRIGUES Et Al. - Recent Advances in the Treatment of SLE; 89-100. **International Journal of Clinical Rheumatology**. Recent Advances in the treatment of SLE (2014) 89–100.
25. MAHIEU, M. A. *et al.* - A critical review of clinical trials in systemic lupus erythematosus. **Lupus**. ISSN 0961-2033. 25:10 (2016) 1122–1140. doi: 10.1177/0961203316652492.
26. WU, GUO-CUI *et al.* - Leflunomide: friend or foe for systemic lupus erythematosus? **Rheumatology International**. ISSN 1437-160X. 33:2 (2013) 273–276. doi: 10.1007/s00296-012-2508-z.
27. BREEDVELD, F. C.; DAYER, J. M. - Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. 59:2000) 841–849.
28. DING, HUI JEN; GORDON, CAROLINE - New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Pharmacology**. ISSN 14714892. 13:3 (2013) 405–412. doi: 10.1016/j.coph.2013.04.005.
29. CHARLES A JANEWAY, JR *et al.* - Generation of lymphocytes in bone marrow and thymus. 2001).
30. POSTAL, MARIANA *et al.* - Drugs In Early Clinical Development For Systemic Lupus Erythematosus. **Expert Opinion on Investigational Drugs**. ISSN 1354-3784. 3784:March (2016) 13543784.2016.1162291. doi: 10.1517/13543784.2016.1162291.
31. MEDINA-ROSAS, JORGE *et al.* - Recent advances in the biologic therapy of lupus: the 10 most important areas to look for common pitfalls in clinical trials. **Expert Opinion on Biological Therapy**. ISSN 1471-2598. 2598:July (2016) 1–14. doi: 10.1080/14712598.2016.1214263.
32. RODRIGUEZ-GARCIA, V.; SAPETA DIAS, S.; ISENBERG, D. - Recent advances in the treatment of systemic lupus erythematosus. **International Journal of Clinical Rheumatology**. ISSN 1758-4272. 9:1 (2014) 89–100. doi: <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.12.28>.
33. ADINOLFI, A. *et al.* - One year in review 2016□: systemic lupus erythematosus. **Clinical and Experimental Rheumatology**. ISSN 0392-856X. 34:2016) 569–574.

34. OCAMPO, VANESSA *et al.* - Successful treatment of recurrent pleural and pericardial effusions with tocilizumab in a patient with systemic lupus erythematosus. **BMJ Case Reports**. ISSN 1757-790X. 2016:2016) bcr2016215423. doi: 10.1136/bcr-2016-215423.
35. ROBINSON, E. S.; WERTH, V. P. - The role of cytokines in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. **Cytokine**. ISSN 10960023. 73:2 (2015) 326–334. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.031.
36. KAMENARSKA, ZORNITSA G. *et al.* - Monoclonal antibody drugs for systemic lupus erythematosus. **Medical University, Plovdiv**. 57:May (2015) 89–92. doi: 10.1515/folmed-2015-0025.
37. **Lupus Confirmed as Risk Factor for Cervical Cancer | S.L.E. Lupus Foundation** - [Em linha], atual. 2016. [Consult. 30 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.lupusny.org/lupus-news/2016/06/10/lupus-confirmed-risk-factor-cervical-cancer>>.

**6. Referências das Figuras:**

**Fig. 1** – [10] OON, SHEREEN; WILSON, NICHOLAS J.; WICKS, IAN - Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway. **Clinical & Translational Immunology**. ISSN 2050-0068. 5:2016) 79. doi: 10.1038/cti.2016.26

**Fig. 2** – [14] KIM, JI MIN *et al.* - A plasmacytoid dendritic cells-type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 16:6 (2015) 14158–14170. doi: 10.3390/ijms160614158.

**Fig. 3** – [9] GEORGE, BERTSIAS; CERVERA, RICARD; BOUMPAS, DIMITRIOS - Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. **Eular On-line Course on Rheumatic Diseases**. 1909 (2012) 476–505

**Fig. 4** – [40] BARTELS, CHRISTIE M. - Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Clinical Presentation. **Medscape**. 2014).

**Fig. 5** – [41] Metabolismo da Azatioprina, disponível online: <http://espiadellabo.com/2015/03/noticia-no24-tpmt-farmacogenetica-y-mi-puzzle-no-resuelto/> Acesso dia 01/09/2016

**Fig. 6** – [28] DING, HUI JEN; GORDON, CAROLINE - New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Pharmacology**. ISSN 14714892. 13:3 (2013) 405–412. doi: 10.1016/j.coph.2013.04.005.

**Imagem da Capa:**  
[https://fthmb.tqn.com/iPqBuZnpGUn6KuVIDgKXlxJZfXE=/2122x1415/filters:no\\_upscale\(\)/about/Autoantibodies-Science-Picture-Co.-56a11c2d5f9b58b7d0bbcdd9.jpg](https://fthmb.tqn.com/iPqBuZnpGUn6KuVIDgKXlxJZfXE=/2122x1415/filters:no_upscale()/about/Autoantibodies-Science-Picture-Co.-56a11c2d5f9b58b7d0bbcdd9.jpg) [Accessed:30-Aug-2016]