

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de  
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado **O papel do interferon na fisiologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico e as perspectivas terapêuticas de anticorpos anti-receptor de interferon e de inibidores de Janus quinase ou Tirosina quinase 2: uma revisão narrativa** realizado pelo aluno Felipe Jordão Bellangero está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Nilton Salles Rosa Neto

Nilton Salles Rosa Neto

Assinatura do Orientador do Trabalho

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Felipe Jordão Bellangero**

**O PAPEL DO INTERFERON NA FISIOLOGIA DO LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO E AS PERSPECTIVAS  
TERAPÊUTICAS DE ANTICORPOS ANTI-RECEPTOR DE  
INTERFERON E DE INIBIDORES DE JANUS QUINASE OU  
TIROSINA QUINASE 2: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**São Paulo**

**2025**

**Felipe Jordão Bellangero**

**O PAPEL DO INTERFERON NA FISIOLOGIA DO LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO E AS PERSPECTIVAS  
TERAPÊUTICAS DE ANTICORPOS ANTI-RECEPTOR DE  
INTERFERON E DE INIBIDORES DE JANUS QUINASE OU  
TIROSINA QUINASE 2: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina  
da Universidade Santo Amaro –  
UNISA, como requisito parcial para  
obtenção do título de Bacharel em  
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Nilton Salles  
Rosa Neto

**São Paulo**

**2025**

**Felipe Jordão Bellangero**

**O PAPEL DO INTERFERON NA FISIOLOGIA DO LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO E AS PERSPECTIVAS  
TERAPÊUTICAS DE ANTICORPOS ANTI-RECEPTOR DE  
INTERFERON E DE INIBIDORES DE JANUS QUINASE OU  
TIROSINA QUINASE 2: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do  
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Nilton Salles Rosa Neto

São Paulo, 28 de novembro de 2025

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. Nilton Salles Rosa Neto

Orientador

Prof. Me. Vinícius Eduardo Pimentel

Avaliador

Prof. Dr. João Paulo Assis

Avaliador

**Conceito Final**

---

Felipe Jordão Bellanero, Nilton Salles Rosa Neto. *O PAPEL DO INTERFERON NA FISIOLOGIA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E AS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DE ANTICORPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERFERON E DE INIBIDORES DE JANUS QUINASE OU TIROSINA QUINASE 2: UMA REVISÃO NARRATIVA* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2025.

**INTRODUÇÃO:** O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por uma atividade aberrante do sistema imune, levando a uma ampla gama de manifestações clínicas. Por conta disso, os sintomas inespecíficos podem levar os profissionais da saúde a propor vários diagnósticos diferenciais, ou seja, frequentemente há atraso no diagnóstico. Febre, fadiga e artralgia são os sintomas mais observados no início da doença, mas rash malar e manifestações cutâneas também são comuns. O tratamento padrão recomendado inclui antimaláricos, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides, no entanto, seus alvos são inespecíficos. Portanto, recentes avanços terapêuticos mostram novas perspectivas terapêuticas com alvos específicos no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. **METODOLOGIA:** Análise de artigos científicos publicados entre 2000 e 2025 na base de dados PubMed, com critérios específicos de inclusão e exclusão e análise temática. Para a confecção da tabela, foi realizada extração de dados de bulas profissionais dos medicamentos contidos no trabalho, de acordo com o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Entre todos os medicamentos comparados, o anifrolumabe, um anticorpo monoclonal anti-receptor de interferon, é o único disponível para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico no Sistema Único de Saúde, e mostrou eficiência na redução das manifestações cutâneas. Além disso, em alguns casos, foi possível proporcionar resposta renal completa para pacientes com nefrite lúpica. Os demais medicamentos, inibidores de Janus quinase e Tirosina quinase 2, estão disponíveis no Brasil apenas para o tratamento de outras doenças, mas alguns também apresentaram resultados promissores, reduzindo a expressão de interferons e citocinas inflamatórias, reparando o endotélio, ou resolvendo manifestações articulares e cutâneas na maioria dos pacientes. **CONCLUSÃO:** A pesquisa indica que as novas terapias, embora sejam caras e pouco acessíveis, vêm ampliando as possibilidades de manejo do lúpus eritematoso sistêmico, oferecendo abordagens mais específicas e seguras para diferentes manifestações da doença, principalmente o upadacitinibe e deucravacitinibe.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico. Quadro clínico. Anticorpo anti-receptor de interferon. Inibidor de Janus quinase. Inibidor de Tirosina quinase 2.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease characterized by aberrant immune system activity, leading to a wide range of clinical manifestations. Because of this, the nonspecific symptoms may lead healthcare professionals to consider several differential diagnoses, meaning that diagnosis is often delayed. Fever, fatigue, and arthralgia are the most commonly observed symptoms at the onset of the disease, but malar rash and other cutaneous manifestations are also common. The recommended standard treatment includes antimalarials, corticosteroids, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs; however, their targets are nonspecific. Therefore, recent therapeutic advances have introduced new therapeutic perspectives with specific targets for the treatment of systemic lupus erythematosus. **METHODOLOGY:** Analysis of scientific articles published between 2000 and 2025 in the PubMed database, using specific inclusion and exclusion criteria and thematic analysis. For the construction of the table, data were extracted from professional drug labels listed on the website of the Brazilian Health Regulatory Agency. **RESULTS AND DISCUSSION:** Among all the drugs compared, anifrolumab, an anti-interferon receptor monoclonal antibody, is the only one available for the treatment of systemic lupus erythematosus in the Brazilian Unified Health System and has shown effectiveness in reducing cutaneous manifestations. Furthermore, in some cases, it was possible to achieve complete renal response in patients with lupus nephritis. The other drugs, Janus kinase inhibitors and Tyrosine kinase 2 inhibitors, are available in Brazil only for the treatment of other diseases, but some also showed promising results, reducing the expression of interferons and inflammatory cytokines, repairing endothelial damage, or resolving joint and skin manifestations in most patients. **CONCLUSION:** The research indicates that new therapies, although expensive and not widely accessible, have expanded the possibilities for managing systemic lupus erythematosus by offering more specific and safer approaches for different disease manifestations, particularly upadacitinib and deucravacitinib.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus. Clinical presentation. Anti-interferon receptor antibody. Janus kinase inhibitor. Tyrosine kinase 2 inhibitor.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. METODOLOGIA .....</b>	<b>11</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>4. TABELA 1 - MEDICAMENTOS INVESTIGADOS PARA O LES .....</b>	<b>16</b>
<b>5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>17</b>
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>18</b>

**O PAPEL DO INTERFERON NA FISIOLOGIA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E AS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DE ANTICORPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERFERON E DE INIBIDORES DE JANUS QUINASE OU TIROSINA QUINASE 2: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**THE ROLE OF INTERFERON IN THE PHYSIOLOGY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THE THERAPEUTIC PERSPECTIVES OF ANTI-INTERFERON RECEPTOR ANTIBODIES AND JANUS KINASE OR TYROSINE KINASE 2 INHIBITORS: A NARRATIVE REVIEW**

JORDÃO BELLANGERO, Felipe<sup>1</sup>

SALLES ROSA NETO, Nilton<sup>2</sup>

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por uma atividade aberrante do sistema imune, levando a uma ampla gama de manifestações clínicas. Por conta disso, os sintomas inespecíficos podem levar os profissionais da saúde a propor vários diagnósticos diferenciais, ou seja, frequentemente há atraso no diagnóstico. Febre, fadiga e artralgia são os sintomas mais observados no início da doença, mas rash malar e manifestações cutâneas também são comuns. O tratamento padrão recomendado inclui antimaláricos, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides, no entanto, seus alvos são inespecíficos. Portanto, recentes avanços terapêuticos mostram novas perspectivas terapêuticas com alvos específicos no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. **METODOLOGIA:** Análise de artigos científicos publicados entre 2000 e 2025 na base de dados PubMed, com critérios específicos de inclusão e exclusão e análise temática. Para a confecção da tabela, foi realizada extração de dados de bulas profissionais dos medicamentos contidos no trabalho, de acordo com o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Entre todos os medicamentos comparados, o anifrolumabe, um anticorpo monoclonal anti-receptor de interferon, é o único disponível para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico no Sistema Único de Saúde, e mostrou eficiência na redução das manifestações cutâneas. Além disso, em alguns casos, foi possível proporcionar resposta renal completa para pacientes com nefrite lúpica. Os demais medicamentos, inibidores de Janus quinase e Tirosina quinase 2, estão disponíveis no Brasil apenas para o tratamento de outras doenças, mas alguns também apresentaram resultados promissores, reduzindo a expressão de interferons e citocinas inflamatórias, reparando o endotélio, ou resolvendo manifestações articulares e cutâneas na maioria dos pacientes. **CONCLUSÃO:** A pesquisa indica que as novas terapias, embora sejam caras e pouco acessíveis, vêm ampliando as possibilidades de manejo do lúpus eritematoso sistêmico, oferecendo abordagens mais específicas e seguras para diferentes manifestações da doença, principalmente o upadacitinibe e deucravacitinibe.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico. Quadro clínico. Anticorpo anti-receptor de interferon. Inibidor de Janus quinase. Inibidor de Tirosina quinase 2.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease characterized by aberrant immune system activity, leading to a wide range of clinical manifestations. Because of this, the nonspecific symptoms may lead healthcare professionals to consider several differential diagnoses, meaning that diagnosis is often delayed. Fever, fatigue, and arthralgia are the most commonly observed symptoms at the onset of the disease, but malar rash and other cutaneous manifestations are also common. The recommended standard treatment includes antimalarials, corticosteroids, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs; however, their targets are nonspecific. Therefore, recent therapeutic advances have introduced new therapeutic perspectives with specific targets for the treatment of systemic lupus erythematosus. **METHODOLOGY:** Analysis of scientific articles published between 2000 and 2025 in the PubMed database, using specific inclusion and exclusion criteria and thematic analysis. For the construction of the table, data were extracted from professional drug labels listed on the website of the Brazilian Health Regulatory Agency. **RESULTS AND DISCUSSION:** Among all the drugs compared, anifrolumab, an anti-interferon receptor monoclonal antibody, is the only one available for the treatment of systemic lupus erythematosus in the Brazilian Unified Health System and has shown effectiveness in reducing cutaneous manifestations. Furthermore, in some cases, it was possible to achieve complete renal response in patients with lupus nephritis. The other drugs, Janus kinase inhibitors and Tyrosine kinase 2 inhibitors, are available in Brazil only for the treatment of other diseases, but some also showed promising results, reducing the expression of interferons and inflammatory cytokines, repairing endothelial damage, or resolving joint and skin manifestations in most patients. **CONCLUSION:** The research indicates that new therapies, although expensive and not widely accessible, have expanded the possibilities for managing systemic lupus erythematosus by offering more specific and safer approaches for different disease manifestations, particularly upadacitinib and deucravacitinib.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus. Clinical presentation. Anti-interferon receptor antibody. Janus kinase inhibitor. Tyrosine kinase 2 inhibitor.

## 1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por uma atividade aberrante do sistema imune e apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, incluindo sintomas renais, dermatológicos, neuropsiquiátricos e cardiovasculares. O LES é um importante problema social e de saúde pública, pois os medicamentos e a abordagem multidisciplinar conseguem controlar os sintomas e atrasar o progresso da

doença, mas não podem curá-la completamente. Portanto, é fundamental realizar o diagnóstico cedo para começar o tratamento o quanto antes<sup>1</sup>.

No entanto, devido à heterogeneidade do LES, isto é, ausência de sintomas específicos e o amplo espectro de possíveis órgãos acometidos, frequentemente há atraso no diagnóstico. Em um estudo observacional que mapeou a jornada de pacientes com lúpus, o atraso mediano entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 24 meses. Apenas 28,4% dos pacientes receberam um diagnóstico precoce, enquanto 55,6% foram diagnosticados após 12 meses e consultaram três médicos antes do diagnóstico<sup>2</sup>.

### **1.1. Quadro clínico**

O lúpus eritematoso sistêmico é caracterizado pela formação de auto-anticorpos dirigidos contra células e tecidos saudáveis do corpo todo. Desta forma, ocorre uma resposta exagerada dos linfócitos B e T, além de uma perda da tolerância imunológica contra auto-antígenos. A produção e eliminação defeituosa de anticorpos, a circulação e deposição tecidual de complexos imunes, além da ativação do sistema complemento e de citocinas, contribuem para manifestações clínicas que variam desde fadiga leve e dor nas articulações até danos graves e potencialmente fatais a órgãos<sup>3</sup>.

Os diversos sintomas clínicos nem sempre ocorrem simultaneamente e podem se desenvolver em qualquer fase da doença. Nos estágios iniciais, médicos de diferentes especialidades frequentemente propõem vários diagnósticos diferenciais ou identificam apenas um aspecto da doença, sem reconhecer os sintomas como parte do LES. Febre, fadiga e artralgia são os sintomas inespecíficos mais frequentemente observados no início da doença. Além disso, edema articular adicional ou um rash malar, particularmente em mulheres em idade fértil, são favoráveis ao diagnóstico de LES<sup>4</sup>.

Manifestações cutâneas ocorrem em cerca de 75% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ao longo da doença, sendo o primeiro sinal em um quarto dos casos. O sistema musculoesquelético está envolvido em cerca de 90% dos pacientes. Além de mialgia e artralgia, pode ocorrer artrite em pequenas e grandes articulações. Tendovaginite e sinovite podem ser detectadas por ultrassonografia e/ou ressonância magnética. A artrite crônica

recorrente, especialmente nas articulações dos dedos, pode levar à deformação articular sem sinais radiológicos de erosões. Essa doença articular deformante, mas não destrutiva, é chamada de artropatia de Jaccoud. Cerca de 50% dos pacientes com LES desenvolvem comprometimento renal. Neste sentido, a nefrite lúpica é uma glomerulonefrite, tipicamente com proteinúria e hematúria (particularmente hemácias dismórficas), além de cilindros hemáticos no sedimento urinário. Por fim, a forma mais comum de comprometimento pulmonar é a pleurisia seca ou úmida (entre 40% e 60%), e o sistema nervoso central é afetado em cerca de 15% a 50% dos pacientes, causando sintomas inespecíficos, como cefaléia<sup>4</sup>.

Com relação a manifestações raras, foi observado que as manifestações gastrointestinais foram mais frequentes do que o esperado, possuindo uma prevalência variando de 0,5% a 10,7%. As manifestações pulmonares mais raras identificadas foram doença pulmonar intersticial, pneumonia lúpica e síndrome do pulmão encolhido, relatadas em 4%, 3% e 1,5% dos pacientes, respectivamente. Miocardite e hipertensão pulmonar também foram descritas raramente em pacientes com LES, com prevalência variável entre 0,4–16% e 1–14%, respectivamente. As manifestações oculares no LES incluíram algumas manifestações raras e a retinopatia lúpica, descrita em 1,2–28,8% dos casos. Por fim, meningite asséptica e coréia foram confirmadas como manifestações raras, descritas em menos de 1% dos casos<sup>5</sup>.

Curiosamente, em um grande coorte de pacientes com início recente de lúpus eritematoso sistêmico, o início da doença em idades mais jovens parece estar correlacionado a um perfil imunológico mais ativo, enquanto o início tardio está associado a uma maior incidência de comorbidades<sup>2</sup>.

## **1.2. Diagnóstico**

O diagnóstico do LES baseia-se em achados clínicos característicos na pele, articulações, rins e sistema nervoso central, assim como em parâmetros sorológicos, como os anticorpos antinucleares (FAN), em especial os anticorpos contra o DNA de fita dupla (dsDNA). Se o lúpus eritematoso sistêmico (LES) for suspeitado com base nos achados clínicos, exames laboratoriais podem apoiar o diagnóstico. Inicialmente, recomenda-se um exame laboratorial de triagem. Uma velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada é característica do LES

ativo, a proteína C reativa (PCR) geralmente está normal ou apenas levemente elevada. O hemograma padrão ou diferencial pode revelar citopenias, como trombocitopenia e/ou leucopenia e linfopenia, assim como outras alterações hematológicas, como anemia hemolítica autoimune. Os parâmetros renais devem incluir creatinina sérica, exame de urina e sedimento urinário<sup>4</sup>.

Os anticorpos antinucleares (FAN) devem ser analisados por meio de testes de imunofluorescência indireta. Em pacientes com resultado positivo para FAN e padrão de fluorescência homogêneo, é útil determinar os anticorpos anti-dsDNA, pois eles aumentam vários meses antes de uma reativação da doença, e o curso do LES é caracterizado por exacerbações e remissões. Os achados do ELISA devem ser confirmados por radioimunoensaio. Além dos anticorpos anti-dsDNA (prevalência de 70 a 98%), os anticorpos anti-Sm (prevalência de 14 a 40%) são marcadores específicos do LES. Os níveis de C3 e C4 devem ser determinados como indicadores de consumo ou deficiência do complemento<sup>4</sup>.

### **1.3. Abordagem terapêutica e tratamento**

O tratamento recomendado para o lúpus eritematoso sistêmico inclui antimaláricos, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), e varia de acordo com a gravidade e manifestações clínicas da doença. Terapias adjuvantes apropriadas incluem suplementação de vitamina D e cálcio para prevenção da osteoporose em pacientes que fazem uso de corticosteroides, também foram recomendados anti-hipertensivos e estatinas. É recomendado que todos os pacientes com LES recebam educação, aconselhamento e apoio, especialmente no que diz respeito ao manejo da complexidade e imprevisibilidade da doença. Além disso, é necessário realizar um cuidado multidisciplinar, envolvendo nefrologistas, reumatologistas e outros especialistas adequados<sup>6</sup>.

Recentes avanços terapêuticos mostram novas perspectivas terapêuticas no tratamento do LES, com a utilização de fármacos e de anticorpos monoclonais que atuam como anti-receptores de interferon e inibidores de Janus quinase ou Tirosina quinase 2. O controle da doença e mortalidade têm melhorado ao longo dos anos, mas ainda há margem para aprimoramento, e as novas perspectivas terapêuticas analisadas neste trabalho demonstram potencial para garantir isso<sup>6</sup>.

O presente trabalho de conclusão de curso aborda um estudo sobre o lúpus eritematoso sistêmico, seu quadro clínico e novas abordagens terapêuticas, por meio de uma revisão literária de diversos artigos científicos. Diferentes medicamentos alvo-específicos serão comparados, com o intuito de investigar se são eficazes e seguros. Portanto, o objetivo do estudo é investigar as perspectivas terapêuticas de anticorpos anti-receptor de interferon e de inibidores de Janus quinase ou Tirosina quinase 2 no tratamento do LES.

Este é um estudo importante para que os profissionais de saúde entendam melhor o quadro clínico, garantindo a possibilidade de realização do diagnóstico mais rapidamente, e compreendam diferentes classes medicamentosas no tratamento do LES, oferecendo melhor abordagem no atendimento dos pacientes. Desta forma, os dados dispostos poderão servir como base para auxílio na tomada de decisões por meio da equipe médica, caracterização do prognóstico e definição dos cuidados a serem seguidos diante de pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Delineamento da Pesquisa**

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que visa sintetizar e analisar os resultados de pesquisas sobre o quadro clínico e as novas perspectivas terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico (LES).

### **2.2. Base de Dados**

A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, utilizando os descritores: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “Anticorpo anti-receptor de interferon”, “Inibidor de Janus quinase” e “Inibidor de Tirosina quinase 2”. Foram selecionados 27 artigos, de um total de 47. Para a confecção da tabela, foi realizada extração de dados de bulas profissionais dos medicamentos contidos no trabalho, de acordo com o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

### **2.3. Período da Pesquisa**

Foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2025, a fim de garantir a inclusão de pesquisas atualizadas sobre o tema e garantir um maior acervo informativo atual.

### **2.4. Critérios de Inclusão**

- Artigos completos e disponíveis online;
- Artigos que abordam o lúpus eritematoso sistêmico;
- Artigos publicados no período de 2000 a 2025;
- Artigos completos disponíveis na plataforma PubMed.

### **2.5. Critérios de Exclusão**

- Artigos que não contemplam o tema corretamente;
- Artigos que abordam o lúpus cutâneo apenas.

### **2.6. Seleção dos Artigos**

A seleção dos artigos será realizada em três etapas:

1. Busca nas bases de dados utilizando as palavras-chave;
2. Leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados;
3. Leitura completa dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão.

### **2.7. Extração dos Dados**

A extração dos dados referente ao LES, seu diagnóstico, quadro clínico e abordagem terapêutica foi feita sistematicamente com base na análise e comparação dos artigos e de bulas de medicamentos.

### **2.8. Análise dos Dados**

Os dados extraídos foram analisados por meio de análise temática, buscando identificar os principais temas e subtemas relacionados às novas perspectivas terapêuticas do LES. Os resultados foram sintetizados e apresentados de forma tabular e textual. Desta forma, por meio da compilação

dos dados e pelo uso de tabelas de ferramentas virtuais, como o Google Sheets, os resultados foram comparados.

## **2.9. Apresentação dos Resultados**

Os resultados da revisão integrativa foram apresentados de forma clara, concisa e objetiva, utilizando tabelas, figuras e texto narrativo.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O interferon (IFN) tipo 1 está relacionado à fisiopatologia do LES e, por mostrar bons resultados, o tratamento com anifrolumabe foi aprovado como terapia de primeira classe para LES moderado a grave. É um anticorpo monoclonal IgG1k que se junta à subunidade 1 do receptor do interferon tipo 1 e bloqueia sua ação, diminuindo a inflamação provocada. Em um estudo, 46% dos pacientes que recebiam o anticorpo, comparado com 25% recebendo placebo, conseguiram maior ou igual a 50% de redução nas manifestações cutâneas em 52 semanas<sup>7-9,15,19-23,25</sup>.

Este medicamento acabou sendo visto como promissor para o LES devido ao estudo MUSE (fase IIb), TULIP-1 (fase III) e TULIP-2 (fase III) que, no MUSE e TULIP-2, foi possível observar melhoras clínicas e laboratoriais após 48 semanas, melhorando vários sintomas de diversos órgãos, além de neutralização do IFN, melhora do anti-dsDNA e do sistema complemento. Inclusive, 49% dos pacientes com doença de pele de moderada a grave recebendo anifrolumabe conseguiram uma redução de 50% ou mais na escala de CLASI, enquanto apenas 25% recebendo a terapia padrão conseguiram o mesmo resultado. Isto fez com que o medicamento obtivesse sua aprovação.<sup>20-22,25,26,30</sup>

O anifrolumabe também é utilizado para preservar a função renal em casos de nefrite lúpica, que é a manifestação em órgão-alvo mais comum da doença. Este fármaco, em sua forma intensificada, mostrou-se muito mais eficaz que o tratamento padrão com glucocorticoides e micofenolato de mofetil adicionado a placebo<sup>7</sup>.

Alguns dos pacientes que faziam uso do anifrolumabe intensificado conseguiram ter uma redução da dosagem de glucocorticoide oral (25%), um pouco mais que os que utilizavam o básico ou placebo. Após 2 anos de estudo, foi observado que uma parcela maior de pacientes que faziam uso do anifrolumabe intensificado, quando comparado aos que faziam uso do placebo, conseguiram uma resposta renal completa eficiente (27,3% a 17,8%)<sup>7</sup>.

Os eventos adversos ocorreram menos durante o segundo ano de tratamento, e a porcentagem de pacientes que cessaram o uso de anifrolumabe intensificado, básico ou placebo foi similar, entre 11 e 12%. Os casos de infecções respiratórias, herpes zoster e influenza foram mais frequentes no grupo que recebia o anticorpo monoclonal, mas não houve efeitos adversos graves que levaram ao óbito<sup>7,19,31</sup>.

O grupo de enzimas Janus quinase (JAK), composto por JAK1, JAK2, JAK3 e Tirosina quinase 2 (TYK2) é responsável pela transdução do sinal de citocinas e fatores de crescimento em vários tipos de células, e a desregulação deste processo causa uma falha na manutenção da tolerância imunológica. Portanto, um novo tratamento que consiste em inibir esse grupo de enzimas foi aprovado para diversas doenças autoimunes, inflamatórias e alérgicas, porém, não para o LES<sup>10-14,16,18,27,28</sup>.

Um dos inibidores do JAK em estudo para o tratamento do LES é o tofacitinibe, inibidor inespecífico de JAK, que reduziu a expressão de interferons e de citocinas inflamatórias. No estudo realizado, houve melhora do perfil lipídico dos pacientes e não foram observados eventos adversos graves ou piora da doença, porém, também não mostrou resultados promissores para reduzir as manifestações clínicas do LES. Também foi observado melhora do perfil cardiometabólico e imunológico ligado a aterosclerose e vasculopatia. Há uma hipótese de que o tofacitinibe é capaz de reparar dano e disfunção endotelial, e estudos sugerem que tem potencial de reduzir a atividade da doença<sup>16,17,27</sup>.

Um outro medicamento inibidor de JAK é o baracitinibe, inibidor específico de JAK1 e JAK2, que restaura a estrutura citoesquelética de podócitos em resposta à inflamação. Em um estudo, após 24 semanas de tratamento, 70% dos pacientes recebendo a forma intensificada teve a artrite ou lesões cutâneas resolvidas. Em outro estudo, 67% dos pacientes, em comparação com 53% utilizando placebo, obteve melhora da artrite e lesões cutâneas, e a redução da

atividade da doença foi mais frequente neste grupo e, portanto, os resultados foram similares<sup>16,27</sup>.

O upadacitinibe é um inibidor seletivo de JAK1, que foi estudado e mostrou eficiência para várias condições imunológicas. Nos estudos para o LES, o medicamento mostrou resultados promissores, atingindo o índice de resposta ao lúpus eritematoso sistêmico (SRI-4) e redução da dose de glucocorticoide após 24 semanas, e esses resultados se mantiveram após 48 semanas. Além disso, os níveis de anti-dsDNA também foram reduzidos substancialmente para aqueles pacientes que fizeram uso do medicamento em comparação àqueles que receberam placebo<sup>33</sup>.

O solcitinibe e o filgotinibe, no entanto, não tiveram resultados bons, pois, apesar de serem inibidores de JAK1, não inibem interleucinas responsáveis pela inflamação. O filgotinibe, em um estudo, mostrou impactar na atividade da doença cutânea em grupos com manifestações mais severas. Apesar disso, ainda há poucos estudos a respeito destes medicamentos, então seus dados são escassos<sup>16,29</sup>.

A Tirosina quinase 2 (TYK2) é um membro da família das enzimas Janus quinase, e também tem um papel importante na transdução de sinais e regulação do sistema imune. Desta forma, está envolvido no desenvolvimento de diversas doenças autoimunes, incluindo o LES<sup>14</sup>.

O deucravacitinibe é um medicamento desta classe farmacológica e que bloqueia a sinalização de IL-12, IL-23, IL-10 e interferon tipo 1. Em um estudo com 363 pacientes com LES ativo, foi possível observar resultados promissores após 32 semanas, e melhora dos resultados após 48 semanas. Houve melhora da atividade da doença, artrite, quantidade de anti-dsDNA e do sistema complemento. O medicamento foi bem tolerado e não foram observados eventos adversos graves<sup>16,24</sup>.

**TABELA 1 - Medicamentos investigados para o LES.**

Medicamento	Classe medicamentosa	Disponível no SUS	Aprovado para o LES	Benefícios	Efeitos adversos
Anifrolumabe	Anticorpo anti-receptor de interferon	Sim	Sim	Maior ou igual a 50% de redução nas manifestações cutâneas em 1 ano, utilizado também para preservar a função renal em casos de nefrite lúpica e redução da dosagem de glucocorticoide oral (25%). Resposta renal completa eficiente em 2 anos.	Nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, bronquite, reação relacionada à infusão, cefaleia, herpes zoster, dor nas costas, sinusite e tosse.
Tofacitinibe	Inibidor de Janus quinase (JAK1, JAK2 e JAK3)	Sim	Não	Redução da atividade da doença (nefrite, apresentação mucocutânea e síntese de auto-anticorpos), restauração de dano endotelial e disfunção e melhora no perfil lipídico. Melhora dos parâmetros cardiometabólicos e imunológicos ligados a aterosclerose e vasculopatia.	Pneumonia, bronquite, influenza, herpes zoster, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, linfopenia, anemia, cefaleia, hipertensão, tosse, distúrbios gastrointestinais, rash, acne, artralgia, edema periférico e aumento de creatina fosfoquinase.
Baricitinibe	Inibidor de Janus quinase (específico JAK1 e JAK2)	Sim	Não	Resolução da artrite ou do rash cutâneo e redução de articulações inchadas e sensíveis.	Infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, gastroenterite, herpes simples e zoster, náusea, dor abdominal, cefaleia, acne, trombocitose e aumento de creatina fosfoquinase, colesterol LDL e ALT.
Upadacitinibe	Inibidor de Janus quinase (específico JAK1)	Sim	Não	Redução da atividade da doença na geral e do risco de recaída.	Infecção do trato respiratório superior, herpes simples e zoster, neutropenia, anemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, tosse, náusea, piroxia e aumento de creatina fosfoquinase, ALT, AST e peso.
Deucravacitinibe	Inibidor de Tirosina quinase 2	Sim	Não	Redução da atividade sistêmica da doença, de manifestações cutâneas e do uso de corticosteroides, além de melhora da artrite após 48 semanas.	Infecção do trato respiratório superior, herpes simples e zoster, úlceras orais, erupção acneiforme e foliculite.

#### 4. CONCLUSÃO

A pesquisa indica que as novas perspectivas terapêuticas, incluindo anticorpos anti-receptor de interferon e inibidores de Janus quinase e Tirosina quinase 2, embora sejam caras e pouco acessíveis, vêm ampliando as possibilidades de manejo do lúpus eritematoso sistêmico, oferecendo abordagens mais específicas e seguras para diferentes manifestações da doença, principalmente o upadacitinibe e deucravacitinibe. Em alguns casos, principalmente naqueles com nefrite lúpica, foi possível obter uma completa resposta renal. Em outros, observou-se uma melhora nas manifestações cutâneas, o que melhorou a qualidade de vida dos pacientes. Foi possível, até

mesmo, reduzir a dosagem de glucocorticoide oral, reduzindo os efeitos adversos provocados pelo medicamento.

Portanto, pelo fato do lúpus eritematoso sistêmico ser um problema social e de saúde pública, gerando gastos altíssimos pro governo e causando um impacto significativo no cotidiano dos pacientes, é importante continuar com os estudos para que as terapias analisadas sejam comprovadas como benéficas e, com isso, sejam incluídas no Sistema Único de Saúde, diminuindo os danos provocados pela doença para os pacientes e para o governo.

## REFERÊNCIAS

1. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*. 2021;11(7):928. doi:10.3390/biom11070928.
2. Schilirò D, Silvagni E, Ciribè B, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(3):583-592. doi:10.55563/clinexprheumatol/mnvmvo.
3. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):ITC81-ITC96. doi:10.7326/AITC202006020.
4. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, et al. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(25):423-432. doi:10.3238/arztebl.2015.0423.
5. Zucchi D, Silvagni E, Elefante E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(5):997-1008. doi:10.55563/clinexprheumatol/4uc7e8.
6. Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic review of clinical practice guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(10):1440-1452. doi:10.1002/acr.22591.

7. Jayne D, Rovin B, Mysler E, et al. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomized phase II trial. *Lupus Sci Med.* 2023;10:e000910.
8. Bao A, Petri MA, Fava A, et al. Case series of anifrolumab for treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2023;10:e001007.
9. Arnaud L, Furie R, Morand EF, et al. Burden of systemic lupus erythematosus in clinical practice: baseline data from the SLE prospective observational cohort study (SPOCS). *Lupus Sci Med.* 2023;10:e001032.
10. Moysidou GS, Dara A. JAK inhibition as a potential treatment target in systemic lupus erythematosus. *Mediterr J Rheumatol.* 2024;35(Suppl 1):37-44. doi:10.31138/mjr.231123.jia.
11. Kotyla P, Gumkowska-Sroka O, Wnuk B, Kotyla K. JAK inhibitors for treatment of autoimmune diseases: lessons from systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals.* 2022;15:936. doi:10.3390/ph15080936.
12. Morand E, Smolen JS, Petri M, et al. Safety profile of baricitinib in patients with systemic lupus erythematosus: an integrated analysis. *RMD Open.* 2023;9:e003302.
13. Benucci M, Bernardini P, Coccia C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2023;22(4):103276. doi:10.1016/j.autrev.2023.103276.
14. Chen CXJ, Zhang W, Qu S, et al. A novel highly selective allosteric inhibitor of TYK2 blocks inflammation- and autoimmune-related pathways. *Cell Commun Signal.* 2023;21:287. doi:10.1186/s12964-023-01299-7.
15. Ji L, Li T, Chen H, et al. The crucial regulatory role of type I interferon in inflammatory diseases. *Cell Biosci.* 2023;13:230. doi:10.1186/s13578-023-01188-z.
16. Mok CC. Targeted small molecules for systemic lupus erythematosus: drugs in the pipeline. *Drugs.* 2023;83:479-496. doi:10.1007/s40265-023-01856-x.

17. Hasni SA, Gupta S, Davis M, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2021;12:3391. doi:10.1038/s41467-021-23361-z.
18. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, et al. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:133-145. doi:10.1038/s41584-021-00726-8.
19. Chan J, Walters GD, Puri P, et al. Safety and efficacy of biological agents in the treatment of systemic lupus erythematosus. *BMC Rheumatol.* 2023;7:37. doi:10.1186/s41927-023-00358-3.
20. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:951-961. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221952.
21. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomized trial of anifrolumab in active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:496-506. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221646.
22. Morand EF, Abreu G, Furie RA, et al. Lupus low disease activity state attainment in the TULIP trials. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:658-665. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221956.
23. Baker T, Sharifian H, Newcombe PJ, et al. Type I interferon blockade with anifrolumab modulates immunopathological pathways. *Ann Rheum Dis.* 2023. doi:10.1136/ard-2022-223634.
24. Morand E, Pike M, Merrill JT, et al. Deucravacitinib in systemic lupus erythematosus: a phase II randomized trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:242-252. doi:10.1002/art.42397.
25. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. Phase III extension trial of long-term anifrolumab safety. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:253-265. doi:10.1002/art.42392.
26. Paolino G, Ramirez GA, Calabrese C, et al. Anifrolumab for moderate and severe mucocutaneous lupus erythematosus. *Biomedicines.* 2023;11:2904. doi:10.3390/biomedicines11112904.

27. Nikopolous D, Parodis I. Janus kinase inhibitors in systemic lupus erythematosus: implications for TYK2 inhibition. *Front Med.* 2023;10:1217147. doi:10.3389/fmed.2023.1217147.
28. Huo R, Huang X, Yang Y, et al. Potential use of JAK inhibitors in systemic lupus erythematosus. *J Inflamm Res.* 2022;15:6435-6445. doi:10.2147/JIR.S379457.
29. Werth VP, Fleischmann R, Robern M, et al. Filgotinib or lanraplenib in cutaneous lupus erythematosus: phase 2 trial. *Rheumatology.* 2022;61:2413-2423. doi:10.1093/rheumatology/keab685.
30. Athanassiou P, Athanassiou L. Current treatment approach, emerging therapies and new horizons in systemic lupus erythematosus. *Life.* 2023;13:1496. doi:10.3390/life13071496.
31. Tummala R, Abreu G, Pineda L, et al. Safety profile of anifrolumab: integrated analysis of phase II/III trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8:e000464.
32. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic lupus erythematosus: new diagnostic and therapeutic approaches. *Annu Rev Med.* 2023;74:339-352. doi:10.1146/annurev-med-043021-032611.
33. Merrill JT, Tanaka Y, D'Cruz D, Vila-Rivera K, Siri D, Zeng X, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib or Esubrutinib Alone or in Combination for Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(10):1518-1529. doi:10.1002/art.42926.
34. AstraZeneca. Saphnelo® 150 mg/mL: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180296>. Acesso em: 17 nov 2025.
35. Pfizer. Xeljanz® 5 mg e 10 mg: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100465>. Acesso em: 17 nov 2025.

36. Eli Lilly. Olumiant® 2 mg e 4 mg: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600198>. Acesso em: 17 nov 2025.
37. AbbVie. Rinvoq® 15/30/45 mg: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198600017>. Acesso em: 17 nov 2025.
38. Bristol-Myers Squibb. Sotyktu® 6 mg: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800415>. Acesso em: 17 nov 2025.