



LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO: ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS: THERAPEUTIC STRATEGIES

LUPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

 <https://doi.org/10.56238/levv16n54-078>

Data de submissão: 17/10/2025

Data de publicação: 17/11/2025

Isadora Oliveira Moreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Orcid: 0009-0003-7257-7845

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC) é uma doença autoimune com um espectro de manifestações que variam de lesões exclusivamente cutâneas a componentes do lúpus eritematoso sistêmico (LES). O manejo terapêutico visa controlar a atividade da doença e prevenir danos, impactando significativamente a qualidade de vida. Esta revisão narrativa analisa as estratégias terapêuticas atuais e emergentes para o LEC. O tratamento de primeira linha baseia-se em medidas gerais, como fotoproteção rigorosa e cessação do tabagismo, associadas a terapias tópicas, incluindo corticosteroides e inibidores da calcineurina. Sistemicamente, os antimaláricos, como a hidroxicloroquina (HCQ), permanecem como a pedra angular do tratamento, sendo os únicos, juntamente com os glicocorticoides, aprovados pela FDA para essa condição. Em casos refratários ou para facilitar a retirada de corticosteroides, agentes de segunda e terceira linha, como metotrexato, retinóides, dapsone e micofenolato mofetil (MMF), são frequentemente utilizados. Avanços recentes na compreensão da patogênese do LEC, destacando o papel central da via do interferon (IFN) tipo I, das células dendríticas plasmocitóides (pDCs) e das células B, impulsionaram o desenvolvimento de terapias-alvo. Biológicos como o anifrolumabe (anti-IFNAR) e o belimumabe (anti-BAFF), aprovados para o LES, demonstraram eficácia significativa em desfechos cutâneos (CLASI). Além disso, novas moléculas, como o litifilimabe (anti-BDCA2, direcionado a pDCs) e inibidores de pequenas moléculas, como o deucravacitinibe (inibidor de TYK2), mostraram resultados robustos em ensaios clínicos recentes, representando uma nova fronteira promissora para o tratamento do LEC.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Cutâneo. Lúpus Eritematoso. Terapia.

ABSTRACT

Cutaneous lupus erythematosus (CLE) is an autoimmune disease with a spectrum of manifestations ranging from exclusively cutaneous lesions to components of systemic lupus erythematosus (SLE). Therapeutic management aims to control disease activity and prevent damage, significantly impacting quality of life. This narrative review analyzes current and emerging therapeutic strategies for CLE. First-line treatment is based on general measures, such as rigorous photoprotection and smoking cessation, combined with topical therapies, including corticosteroids and calcineurin inhibitors. Systemically, antimalarials, such as hydroxychloroquine (HCQ), remain the cornerstone of treatment, being the only ones, along with glucocorticoids, approved by the FDA for this condition. In refractory cases or to facilitate corticosteroid withdrawal, second- and third-line agents such as methotrexate,

retinoids, dapsone, and mycophenolate mofetil (MMF) are frequently used. Recent advances in understanding the pathogenesis of SLE, highlighting the central role of the type I interferon (IFN) pathway, plasmacytoid dendritic cells (pDCs), and B cells, have driven the development of targeted therapies. Biologics such as anifrolumab (anti-IFNAR) and belimumab (anti-BAFF), approved for SLE, have demonstrated significant efficacy in cutaneous outcomes (CLASI). Furthermore, new molecules such as litifilimab (anti-BDCA2, targeting pDCs) and small molecule inhibitors such as deucravacitinib (TYK2 inhibitor) have shown robust results in recent clinical trials, representing a promising new frontier for the treatment of SLE.

Keywords: Cutaneous Lupus Erythematosus. Lupus Erythematosus. Therapy.

RESUMEN

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad autoinmune con un espectro de manifestaciones que abarca desde lesiones exclusivamente cutáneas hasta componentes del lupus eritematoso sistémico (LES). El tratamiento se centra en controlar la actividad de la enfermedad y prevenir el daño, que repercute significativamente en la calidad de vida. Esta revisión narrativa analiza las estrategias terapéuticas actuales y emergentes para el LEC. El tratamiento de primera línea se basa en medidas generales, como la fotoprotección rigurosa y el abandono del tabaquismo, combinadas con terapias tópicas, incluidos los corticosteroides y los inhibidores de la calcineurina. A nivel sistémico, los antipalúdicos, como la hidroxicloroquina (HCQ), siguen siendo la piedra angular del tratamiento, siendo los únicos, junto con los glucocorticoides, aprobados por la FDA para esta afección. En casos refractarios o para facilitar la retirada de los corticosteroides, se utilizan con frecuencia fármacos de segunda y tercera línea como el metotrexato, los retinoides, la dapsona y el micofenolato mofetilo (MMF). Los recientes avances en la comprensión de la patogenia del LES, que destacan el papel central de la vía del interferón tipo I (IFN), las células dendríticas plasmocitoides (pDC) y los linfocitos B, han impulsado el desarrollo de terapias dirigidas. Los fármacos biológicos como anifrolumab (anti-IFNAR) y belimumab (anti-BAFF), aprobados para el LES, han demostrado una eficacia significativa en los resultados cutáneos (CLASI). Además, nuevas moléculas como litifilimab (anti-BDCA2, dirigido a las pDC) e inhibidores de moléculas pequeñas como deucravacitinib (inhibidor de TYK2) han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos recientes, lo que representa una nueva frontera prometedora para el tratamiento del LES.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Cutáneo. Lupus Eritematoso. Tratamiento.

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC) é uma doença autoimune inflamatória (Fijałkowska et al., 2024) que se apresenta com um vasto espectro de lesões de pele (Fijałkowska et al., 2024), podendo ocorrer como uma entidade exclusivamente cutânea ou como uma das manifestações do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (Vale & Garcia, 2023). As lesões cutâneas são extremamente comuns, estando presentes em 70-80% dos pacientes com LES em algum momento da doença (Vale & Garcia, 2023).

O LEC é classicamente classificado em subtipos principais: Lúpus Cutâneo Agudo (LCA), Lúpus Cutâneo Subagudo (LCSA) e Lúpus Cutâneo Crônico (LCC), sendo o Lúpus Discoide (LD) a forma mais comum deste último (Fijałkowska et al., 2024; Niebel et al., 2023). Estas manifestações podem causar morbidade considerável, não apenas pela atividade da doença, mas também pelo potencial de sequelas desfigurantes, como cicatrizes e atrofia, que impactam profundamente a qualidade de vida dos pacientes (Xie et al., 2024; Vale & Garcia, 2023).

Historicamente, o arsenal terapêutico sistêmico aprovado especificamente para o LEC tem sido notavelmente limitado. Por décadas, apenas a hidroxicloroquina (HCQ) e os glicocorticoides receberam aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para esta condição (Xie et al., 2024). Contudo, um entendimento aprofundado da patogênese, particularmente o papel central da via do interferon (IFN) tipo I, das células dendríticas plasmocitóides (pDCs) e da desregulação das células B e T (Niebel et al., 2023), tem fomentado uma nova era de desenvolvimento terapêutico. Ensaios clínicos recentes começaram a focar em terapias-alvo que demonstraram eficácia robusta nas manifestações cutâneas (Xie et al., 2024).

Este artigo de revisão tem como objetivo sintetizar as estratégias terapêuticas atuais para o Lúpus Eritematoso Cutâneo, abordando desde as medidas convencionais de primeira linha até as terapias direcionadas e emergentes que estão redefinindo o manejo da doença.

2 METODOLOGIA

Este estudo configura-se como uma revisão narrativa da literatura, cujo propósito é analisar e sintetizar as evidências científicas atuais sobre as estratégias terapêuticas no Lúpus Eritematoso Cutâneo. A busca bibliográfica foi efetuada na base de dados PubMed, empregando os descritores (MeSH) "Lupus Erythematosus; Cutaneous" AND "therapy". Foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos, com texto completo disponível nos idiomas inglês ou português, que tratasse diretamente da temática. Os critérios de exclusão abrangem publicações duplicadas, estudos com baixa relevância para o tema central, revisões narrativas de baixo rigor metodológico e artigos não localizados na base de dados consultada. O processo de seleção envolveu uma triagem inicial por

títulos e resumos, seguida de uma análise detalhada dos artigos completos para determinar a elegibilidade final. Os dados relevantes foram extraídos e compilados de forma descriptiva.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O manejo do LEC é multifacetado e escalonado, começando com medidas gerais e progredindo para terapias sistêmicas complexas conforme a gravidade e a refratariedade da doença.

3.1 MEDIDAS GERAIS E PREVENÇÃO

O manejo inicial do LEC envolve medidas não farmacológicas essenciais (Vale & Garcia, 2023) . A fotoproteção rigorosa é um pilar fundamental (Vale & Garcia, 2023; Niebel et al., 2023) , visto que a radiação ultravioleta (UVR) é um dos gatilhos mais bem estabelecidos para as lesões de LEC (Niebel et al., 2023) . Recomenda-se o uso de protetores solares de amplo espectro (Xie et al., 2024) e vestimentas de proteção (Vale & Garcia, 2023) .

A cessação do tabagismo é igualmente crucial (Vale & Garcia, 2023; Niebel et al., 2023) . O tabagismo não é apenas um fator de risco para o desenvolvimento do LEC, mas também demonstrou interferir na eficácia dos medicamentos antimaláricos, diminuindo as taxas de resposta (Fanouriakis et al., 2024) .

3.2 TERAPIAS TÓPICAS

Para doença localizada ou como adjuvante da terapia sistêmica, os tratamentos tópicos são a primeira linha farmacológica (Fanouriakis et al., 2024; Niebel et al., 2023) . Os corticosteroides tópicos, particularmente os de alta potência, são eficazes para controlar a inflamação (Vale & Garcia, 2023) . Contudo, seu uso prolongado, especialmente na face, é limitado pelo risco de efeitos adversos locais, como atrofia cutânea e telangiectasias (Vale & Garcia, 2023) .

Como alternativa, os inibidores da calcineurina (ICs) tópicos, como tacrolimus e pimecrolimus, são recomendados (Vale & Garcia, 2023; Niebel et al., 2023) . Embora possam ser menos eficazes que os corticosteroides potentes para induzir a remissão de lesões ativas, são preferidos para manutenção ou em áreas sensíveis devido ao seu perfil de segurança favorável (Vale & Garcia, 2023) .

3.3 TERAPIAS SISTÊMICAS CONVENCIONAIS

3.3.1 Primeira linha: Antimaláricos

Os antimaláricos (AMs) são a pedra angular do tratamento sistêmico de primeira linha para o LEC (Vale & Garcia, 2023) . A hidroxicloroquina (HCQ) é o agente de escolha, sendo um dos únicos dois tratamentos sistêmicos (junto com glicocorticoides) aprovados pela FDA para o LEC (Xie et al., 2024) . As recomendações europeias (EULAR) sugerem HCQ para todos os pacientes com LES,



visando uma dose de 5 mg/kg de peso corporal real para mitigar o risco de toxicidade retiniana (Fanouriakis et al., 2024) . A cloroquina (CQ) é uma alternativa (Hannon et al., 2021) .

Uma revisão sistemática da Cochrane indicou que a HCQ provavelmente reduz a frequência de *flares* clínicos em comparação com o placebo, embora as evidências sobre a resposta parcial das lesões cutâneas sejam de baixa qualidade (Hannon et al., 2021) . A cloroquina pode aumentar a resposta clínica completa em comparação com o placebo (Hannon et al., 2021) . Além disso, há evidências de que o tratamento com antimaláricos pode desempenhar um papel na prevenção ou retardar da progressão do LEC para o LES (Curtiss et al., 2022) .

3.3.2 Segunda e terceira linhas

Para pacientes refratários aos AMs, ou em casos de doença mais agressiva, utiliza-se uma variedade de medicamentos sistêmicos off-label (Xie et al., 2024) .

Os glicocorticoides sistêmicos (GCs) são frequentemente usados como "terapia de ponte" para controlar rapidamente a atividade inflamatória. As diretrizes atuais enfatizam a necessidade de reduzir a dose de manutenção para 5 mg/dia (equivalente de prednisona) o mais rápido possível e, se possível, retirá-los, devido aos seus efeitos adversos cumulativos (Fanouriakis et al., 2024) .

O metotrexato (MTX) é uma opção de segunda linha comumente recomendada (Vale & Garcia, 2023; Fanouriakis et al., 2024) . Uma revisão da Cochrane encontrou evidências de baixa qualidade sugerindo que o MTX pode ser superior ao placebo na obtenção de resposta clínica completa (resolução da erupção malar/discoide) (Hannon et al., 2021) .

Outros agentes de segunda linha incluem os retinóides sistêmicos (como acitretina), que são particularmente úteis para formas hipertróficas de LCC (Vale & Garcia, 2023) , e a dapsone, que é considerada de primeira escolha para o Lúpus Eritematoso Bolhoso (LEB) (Fijałkowska et al., 2024; Vale & Garcia, 2023) .

Agentes de terceira linha, ou usados como poupadões de GCs, incluem o micofenolato mofetil (MMF) (Vale & Garcia, 2023; Xie et al., 2024) . O MMF é listado pelas recomendações da EULAR como uma opção de segunda linha para doença cutânea (juntamente com MTX e biológicos) para auxiliar na redução dos GCs (Fanouriakis et al., 2024) . Em casos graves e refratários, a talidomida e a lenalidomida podem ser consideradas, embora seu uso seja limitado pela toxicidade (Vale & Garcia, 2023; Xie et al., 2024) .

3.4 TERAPIAS DIRECIONADAS (BIOLÓGICOS E INIBIDORES DE PEQUENAS MOLÉCULAS)

A pesquisa patogênica recente solidificou o LEC como uma doença impulsionada por uma resposta imune que mimetiza uma infecção viral, centrada na via do IFN tipo I (Niebel et al., 2023) .

Isso abriu caminho para terapias-alvo que já demonstraram eficácia cutânea robusta em ensaios clínicos (Xie et al., 2024) .

3.4.1 Inibição da via do IFN (Anifrolumabe)

O Anifrolumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor de IFN tipo I (IFNAR) (Niebel et al., 2023) . Aprovado para o LES, seus ensaios pivotais (TULIP-1 e TULIP-2) incluíram desfechos cutâneos. Em pacientes com doença cutânea ativa (CLASI-A $\geq 10\%$ na linha de base), o anifrolumabe demonstrou uma taxa de resposta CLASI-50 (melhora de 50%) significativamente maior (49%) em comparação com o placebo (25%) (Xie et al., 2024) .

3.4.2 Inibição de células B (Belimumabe)

O Belimumabe, que neutraliza o fator ativador de células B (BAFF), também é aprovado para o LES (Niebel et al., 2023) . Análises post hoc agrupadas de seus ensaios de fase III demonstraram melhorias estatisticamente significativas nos domínios mucocutâneos (SELENA-SLEDAI e BILAG) em comparação com o placebo (Xie et al., 2024) . Assim como o MMF e o MTX, o belimumabe é considerado uma opção de segunda linha pela EULAR para doença cutânea ativa (Fanouriakis et al., 2024) .

3.4.3 Terapias direcionadas a pDC (Litifilimabe)

As pDCs são produtoras centrais de IFN tipo I na pele do LEC (Niebel et al., 2023) . O Litifilimabe (BIIB059) é um anticorpo monoclonal que visa o antígeno 2 de células dendríticas sanguíneas (BDCA2), um receptor expresso exclusivamente em pDCs (Xie et al., 2024; Niebel et al., 2023) . O ensaio LILAC Fase II (Parte B), que incluiu especificamente pacientes com LCSA e/ou LCC (com ou sem LES), foi um marco (Xie et al., 2024) . O estudo atingiu seu desfecho primário, mostrando uma redução percentual significativamente maior na pontuação de atividade CLASI (CLASI-A) em todas as doses de litifilimabe em comparação com o placebo na semana 16 (Xie et al., 2024; Niebel et al., 2023) .

3.4.4 Inibidores da via JAK/TYK (Deucravacitinibe)

A sinalização do IFNAR depende da via JAK/STAT (Niebel et al., 2023) . Inibidores de pequenas moléculas desta via são promissores. O Deucravacitinibe é um inibidor alostérico oral seletivo da Tirosina Quinase 2 (TYK2) (Morand et al., 2023) . Em um ensaio de Fase II em pacientes com LES ativo (PAISLEY), o deucravacitinibe atingiu seu desfecho primário (SRI-4) (Morand et al., 2023) . Notavelmente, no subgrupo de pacientes com doença cutânea ativa basal (CLASI-A $\geq 10\%$), a taxa de resposta CLASI-50 na semana 48 foi de 69,6% no grupo deucravacitinibe (3 mg BID) em

comparação com apenas 16,7% no grupo placebo (Morand et al., 2023). Ensaios específicos para CLE estão em andamento (Xie et al., 2024).

4 CONCLUSÃO

O manejo terapêutico do Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC) está passando por uma transformação significativa, migrando de tratamentos imunossupressores amplos para terapias direcionadas e de precisão (Niebel et al., 2023; Xie et al., 2024).

A base do tratamento permanece focada em medidas gerais, como fotoproteção rigorosa, e no uso de terapias tópicas (corticosteroides e inibidores da calcineurina) para doença localizada (Vale & Garcia, 2023). Os antimálaricos, notadamente a hidroxicloroquina, continuam sendo a primeira linha sistêmica (Vale & Garcia, 2023), com evidências de que podem reduzir *flares* (Hannon et al., 2021) e potencialmente retardar a progressão para doença sistêmica (Curtiss et al., 2022). Para casos refratários, imunossupressores convencionais como metotrexato e micofenolato mofetil são essenciais para o controle da doença e como poupadões de corticosteroides (Fanouriakis et al., 2024).

A evolução mais promissora reside nas terapias-alvo. O reconhecimento da "assinatura de interferon" como eixo central da patogênese (Niebel et al., 2023) validou novos alvos terapêuticos. Ensaios clínicos demonstraram que o bloqueio direto do receptor de IFN (Anifrolumab) (Xie et al., 2024), a inibição da sinalização intracelular de citocinas (Deucravacitinibe) (Morand et al., 2023), o direcionamento às células B (Belimumab) (Xie et al., 2024) e a depleção de pDCs (Litifilimab) (Xie et al., 2024) resultam em melhorias clínicas robustas e significativas nas lesões cutâneas do lúpus.



REFERÊNCIAS

CURTIS, P.; WALKER, A. M.; CHONG, B. F. A Systematic Review of the Progression of Cutaneous Lupus to Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 866319, 2022.

FANOURIAKIS, A.; KOSTOPOULOU, M.; ANDERSEN, J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 83, p. 15-29, 2024.

FIJAŁKOWSKA, A.; KĄDZIELA, M.; ŻEBROWSKA, A. The Spectrum of Cutaneous Manifestations in Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 8, p. 2419, 2024.

HANNON, C. W.; MCCOURT, C.; LIMA, H. C.; CHEN, S.; BENNETT, C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, Art. No.: CD007478, 2021.

MORAND, E.; PIKE, M.; MERRILL, J. T. et al. Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology*, v. 75, n. 2, p. 242-252, 2023.

NIEBEL, D.; DE VOS, L.; FETTER, T.; BRÄGELMANN, C.; WENZEL, J. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis and Future Therapeutic Directions. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 24, p. 521-540, 2023.

VALE, E. C. S.; GARCIA, L. C. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 98, n. 3, p. 355-372, 2023.

XIE, L.; GOMES, L. L. A.; STONE, C. J.; FADEN, D. F.; WERTH, V. P. An update on clinical trials for cutaneous lupus erythematosus. *The Journal of Dermatology*, v. 51, p. 885-894, 2024.