ANÁLISE E CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

*ANALYSIS AND CORRELATION OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN SYSTEMIC
ERITEMATOSUS LUPUS*

REIS, Camila Carneiro dos¹; PEREIRA, Sâmia Emanuely da Silva¹; DE
SOUZA, Luan Kelves Miranda^{1*}.

¹ Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/Instituto de Educação Superior
do Vale do Parnaíba – FAHESP/IESVAP

* luankelves11@gmail.com

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de natureza autoimune, caracterizada pela produção de diversos autoanticorpos. Analisar o grau de atividade das citocinas TNF- α , IL6, IL10 e IL17 nos pacientes com LES, e associar seus níveis com as manifestações clínicas-laboratoriais e sua relação com o prognóstico. O levantamento bibliográfico dos artigos foi realizado a partir da consulta na BIREME na SCIELO PUBMED, publicados entre 2005 a 2019. Foi realizada uma busca no formulário avançado dos termos lúpus eritematoso sistêmico, citocinas, doenças autoimunes e inflamação, bem como os seus termos em inglês. Após leitura do título e resumo, foram selecionados 79 artigos para leitura na íntegra. A partir da pesquisa, constatou-se que as citocinas desempenham um papel importante na patogênese do LES. Pois, foi visto que a IL-4 atua na inflamação; e a IL-6 está envolvida na produção de auto-anticorpos em pacientes com LES, e considerada também importante biomarcador de lúpus nefrítico (LN), juntamente com o TNF- α . Além dessas, a IL-10 que mesmo sendo considerada uma citocina anti-inflamatória, está superexpressada em pacientes com lúpus. Por fim, a IL-17 também foi considerada importante na patogênese do LES. Os dados acerca das possíveis associações entre as citocinas citadas e o LES são evidentes, mostrando que alterações nesses componentes podem levar a maior atividade da doença.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Citocinas; Doenças Autoimunes; Inflamação.

1 INTRODUÇÃO

2 O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica,
3 multissistêmica, de natureza autoimune, caracterizada pela produção de
4 diversos autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, levando a
5 dano tecidual. Possui grande variação etiopatogênica, com participação de
6 fatores hormonais, ambientais, imunológicos e genéticos¹.

7 Além disso, uma variedade de citocinas tem sido associada ao LES. Como
8 a Interleucina-10 (IL-10), que é um potente estimulador das células B e um
9 inibidor da função das Células Apresentadoras de Antígenos (APCs) e das
10 células T². E junto com a Interleucina-6 (IL-6) tem grande influência na produção
11 de autoanticorpos no LES. O Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), que apesar
12 de controvérsias a sua relação com o LES, ele tem sido alvo terapêutico eficaz
13 no tratamento do LES, através da sua inibição³.

14 Existe ainda, estudos recentes que mostram que níveis séricos de
15 Interleucina-17 (IL-17) estão aumentados no LES. (4,5,6,7). No entanto, não
16 foram associados com atividade da doença e sintomas relacionados. Logo, são
17 necessários estudos para determinar se a dosagem de IL-17 pode ser utilizada
18 como um biomarcador em LES. Bem como, se tornar um novo alvo
19 farmacológico para a doença em questão.

20 Partindo do que é observado na literatura, e levando em consideração as
21 avaliações já elucidados sobre as citocinas envolvidas no LES, a presente
22 revisão reúne os dados coletados em outros artigos com intuito de: saber se as
23 citocinas TNF- α , IL6, IL10 e IL17 são as mais prevalentes nos pacientes com
24 LES e confirmar se as citocinas TNF- α , IL6, IL10 e IL17 são responsáveis por
25 maior parte do quadro sintomatológico no paciente com LES.

26 Analisar sobre as citocinas inflamatórias com LES poderá trazer possíveis
27 explicações sobre a patologia assim como correlacioná-las entre si. Dessa
28 forma, poderá mencionar o papel que cada uma desempenha no
29 desenvolvimento do LES e mais estudos a fim de saber sobre sua importância
30 na patologia estudada.

31

32

33

METODOLOGIA

Para a concretização deste estudo, buscou-se publicações sobre a temática utilizando os bancos de dados da saúde como Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), biblioteca virtual *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e o banco de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED). Os critérios de inclusão corresponderam a artigos indexados no período de publicação compreendido entre os anos de 2005 a 2019. Alguns artigos foram adicionados fora desses anos compreendidos, devido à importância para esta revisão.

Foi realizada uma busca no formulário avançado os termos lúpus eritematoso sistêmico, citocina, doenças autoimunes e inflamação, bem como os seus termos em inglês, *systemic lupus erythematosus*, *cytokines*, *autoimmune disease e inflammation*. As palavras-chaves utilizadas para o levantamento dos dados foram escolhidas de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DECS), por ser um vocabulário controlado que tem por finalidade permitir o uso de terminologia comum para indexação e recuperação de artigos científicos nas bases de dados, proporcionando um meio que classifica as informações e facilita as pesquisas bibliográficas (DECS).

Após a seleção dos artigos nas bases de dados, foi realizada uma análise exploratória deles, em que foram excluídos os artigos de reflexão, artigos de opinião, artigos repetidos, resenhas, anais de congresso, editoriais e artigos que não abordaram diretamente o tema deste estudo. Em seguida, foram analisados os respectivos abstracts, em que foram selecionados os artigos que discorriam sobre com a etiologia, principais citocinas envolvidas, tratamento e prognóstico no LES pelos pesquisadores nas diferentes bases de dados.

Essas informações foram organizadas em tabela, unindo os resultados de todas as bases de dados pesquisadas, utilizando a Microsoft Excel. Além disso, os artigos foram organizados por ano de publicação para melhor visualização da abordagem do assunto lúpus eritematosos sistêmicos e sua relação com citocinas ao longo do tempo, pelos pesquisadores que publicam artigos em periódicos que estão indexados nestas bases de dados (Tabela 01).

1 **RESULTADOS**

2 A patogenicidade do LES está ligada a predisposição genética e vários
3 fatores os quais sinalizam de forma exacerbada para as células T e B.
4 Anormalidades em citocinas estão envolvidas nessa patogênese e servem
5 também como marcadores revelando desregulação no sistema imunológico.
6 Como a IL-10 que é estimuladora das células T e APCs. Outras citocinas pró-
7 inflamatórias também estão ligadas às manifestações da LES, como o IL-6, IL-
8 17 e TNF- α , sendo cada uma responsável pelo desencadeamento de alguma
9 manifestação da doença^{8,9} (Tabela 02).

10 O sistema imunológico fornece proteção aos tecidos danificados por
11 microrganismos infecciosos ou danos físicos. Na autoimunidade o sistema
12 imunológico reconhece e ataca seus próprios tecidos, ou seja, a autodestruição.
13 Acredita-se que vários agentes, como fatores genéticos e gatilhos ambientais,
14 desempenhem um papel importante no desenvolvimento de doenças
15 autoimunes. Uma característica comum de todas as doenças autoimunes é a
16 presença de auto-anticorpos e inflamação, incluindo fagócitos mononucleares,
17 linfócitos T autorreativos e células B produtoras de autoanticorpos. Há muito se
18 sabe que as células B produzem autoanticorpos e, assim, contribuem para a
19 patogênese de muitas doenças auto-imunes. No LES, a resposta autoimune é
20 dirigida contra antígenos difundidos, e é caracterizado por anticorpos circulantes
21 e deposição de imunocomplexos que podem desencadear um dano inflamatório
22 nos órgãos¹⁰.

23 Recentemente, foi descoberto o papel da interleucina-4 (IL-4), que
24 pode participar do mecanismo do reumatismo, tendo papel fundamental na
25 inflamação. Foi relatado também que a IL-4 participa na regulação da ativação,
26 diferenciação, proliferação e sobrevivência de diferentes tipos de células T. A IL-
27 4 é uma citocina multifuncional que amplifica ou inibe as funções gerais das
28 células B no lúpus, mas poucos relatos sugerem que a IL-4 tenha um papel
29 supressor de células T no lúpus⁴⁹. Além disso, essa citocina tem um efeito
30 imunomodulador nas células B, mastócitos, macrófagos e muitos tipos de
31 células¹¹.

32 De certo, a IL-4 pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias,
33 como TNF- α , IL-1, IL-6 e prostaglandina E2 (PGE2). Além disso, a IL-4 também

1 pode regular positivamente a expressão de mediadores anti-inflamatórios, como
2 os antagonistas dos receptores da IL-1 e os receptores da IL-1 tipo II^{12,13}.
3 Linfócitos T, basófilos e mastócitos T ativados podem secretar IL-4, que regula
4 a proliferação de células B e macrófagos, e modula a função imunológica
5 específica de células hematopoiéticas¹⁴. Além disso, IL-4 desempenha um papel
6 vital na regulação da diferenciação de células T imaturas estimuladas por
7 antígeno e desenvolve-se em células Th2 produzidas por IL-4 por sinalização
8 mediada por receptor de Interleucina-4 (IL-4R)¹⁵.

9 No entanto, a transdução da via de sinalização de IL-4 também é
10 encontrada para desempenhar um mecanismo pró-inflamatório do mecanismo
11 molecular¹¹. A função da IL-4 ainda é controversa no LES, em algumas
12 pesquisas, o resultado dos perfis de citocinas mostra que o LES é acompanhado
13 por menor produção de IL-4^{16,17}. Mostrando que a expressão de IL-4 no LES
14 não teve diferença óbvia em comparação com controles saudáveis^{18,19}.

15 Outra citocina relacionada é a IL-6, que segundo estudos, está envolvida
16 na produção de auto-anticorpos em pacientes com LES²⁰. Sobre a IL-6 pode
17 ser citado a grande capacidade de produzir anticorpos, também foi detectada
18 também como um importante biomarcador de Lúpus Nefrítico (LN), juntamente
19 com outras citocinas, pois esteve aumentada em análises de excreção o que
20 reflete o grau de inflamação em pacientes com o quadro de LN. A IL-6
21 juntamente com a IL-10 mostrou-se elevada também em estudos com pacientes
22 em tratamento padrão^{3,8,9}.

23 A cascata de coagulação e o sistema complemento podem interagir
24 indiretamente através da regulação de mediadores inflamatórios^{21,22}. A interação
25 entre C5a e citocinas inflamatórias foi visto, incluindo um efeito sobre a produção
26 do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6)²³. Então, essas
27 citocinas podem aumentar a ativação da cascata da coagulação promovendo a
28 expressão de coagulantes e inibindo a produção de anticoagulantes²⁴.

29 As interações entre o sistema complemento, a cascata de coagulação e
30 a resposta inflamatória foram relatadas como estando associadas à gravidade
31 do LES em vários cenários clínicos e experimentais^{21,25}. No entanto, o papel
32 potencial dessas interações para a gravidade da doença nos pacientes com LES
33 ainda não foi determinado.

Outra característica que o paciente com LES pode apresentar, é a remoção prejudicada de células apoptóticas, levando a um impacto negativo na homeostase tecidual, através da exposição do sistema imune a componentes intracelulares que são pró-inflamatórios e imunogênicos e contribui, assim, para o desenvolvimento de inflamação crônica e doenças autoimunes²⁶. Além disso, outra citocina relacionada é a Interleucina-10 (IL-10), que geralmente é considerada uma citocina anti-inflamatória e imunossupressora. No entanto, é superexpressada em pacientes com lúpus e, em alguns casos, relata-se que atua como uma molécula que promove o lúpus²⁷. Diversos estudos demonstraram que os níveis de IL-10 no soro/plasma estavam significativamente aumentados em pacientes com LES em comparação com os controles^{8,28}.

A IL-10 foi originalmente identificada por Mosmann e colaboradores^{29,30}. Desde esta descrição original, a lista de células produtoras de IL-10 expandiu-se rapidamente, assim como o número de células que são capazes de responder a esta citocina. As quatro principais fontes de células T de IL-10 são células *T-helper* tipo 2 (Th2), subconjuntos de células T reguladoras designadas por células Tr1, Th1 e Th17³¹. As células T CD8⁺ também produzem IL-10. Outros produtores importantes de IL-10 incluem monócitos e macrófagos apropriadamente estimulados, bem como alguns subconjuntos de células dendríticas (DCs). As células B humanas também são uma fonte potencialmente importante de IL-10³², assim como alguns granulócitos, incluindo eosinófilos e mastócitos³³. Fontes celulares não imunes de IL-10 incluem queratinócitos, células epiteliais e até mesmo células tumorais³⁴.

Níveis aumentados de IL-10 têm sido correlacionados à atividade da doença ou à produção de autoanticorpos que podem contribuir para a patogênese do LES e/ou modular a diferenciação e a função das células dendríticas²⁸. As células dendríticas derivadas de monócitos ativados por soro de pacientes com LES, ou após a exposição à IL-10 exógena, tinham níveis reduzidos de expressão de antígenos leucocitários humanos (HLA)-DR e apresentavam capacidade prejudicada de estimular a proliferação de linfócitos T alogênicos³⁵.

A IL-10 é uma citocina multifuncional secretada por uma variedade de células. Não só inibe a ativação do sistema de monócitos / macrófagos e a síntese de citocinas de monócitos e citocinas inflamatórias, mas também

promove a proliferação e maturação de células T não dependentes de monócitos, estimulando a proliferação de células B específicas de antígeno. Evidências crescentes indicam que a IL-10 desempenha um papel importante tanto no surgimento como no desenvolvimento de doenças autoimunes, como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). No entanto, os mecanismos exatos da IL-10 em doenças auto-imunes permanecem obscuros³⁶.

A interleucina-10 (IL-10) é uma citocina do tipo II e o membro 'fundador' de uma família de citocinas que inclui interleucina-19 (IL-19), interleucina-20 (IL-20), interleucina-22 (IL-22), interleucina-24 (IL-24), interleucina-26 (IL-26), interleucina-28 (IL-28), e interleucina-29 (IL-29)³⁷. Todas essas citocinas possuem organização genômica intron-exônica semelhante, ligam-se a receptores com estruturas semelhantes e, em alguns casos, compartilham componentes. Apesar desses pontos em comum, as citocinas nessa família têm atividades biológicas muito diferentes, que são em grande parte determinadas pelas células que produzem a citocina, as células que respondem a elas e o ambiente imunológico no qual são liberadas.

Não há dúvida de que as células *T-helper* tipo 1 (Th1) e mais recentemente as células *T-helper* tipo 17 (Th17) são capazes de produzir IL-10, e estas células representam uma importante fonte de IL-10 durante doenças infecciosas³⁸, mas parece mais provável que esta produção possa ocorrer como mecanismo homeostático para prevenir a ativação descontrolada de células T³¹. Esta produção de IL-10 em células Th1 e Th17 pode ocorrer através de um mecanismo de "força de estímulo", que também pode ser verdadeiro para as células B³⁹.

Também foi demonstrado que TNF- α está relacionado a nefrite lúpica (NL), o qual é também considerado um potencial biomarcador específico para lesão dos tecidos⁹. São amplamente utilizados bloqueadores de Fator de Necrose Tumoral alfa (anti-TNF) como terapia em doenças imunomediadas e reumáticas⁴⁰.

A família de citocinas da interleucina 17 (IL-17) está envolvida em várias doenças inflamatórias crônicas. Apesar dos achados contraditórios e da falta de causalidade em estudos clínicos, a inibição da IL-17 para o LES recuperou a atenção como uma via terapêutica potencial, após demonstrar capacidade modificadora da doença na espondilite anquilosante. Os pacientes com LES

apresentaram maiores níveis de IgG, menores contagens de células T e B, mas os níveis medianos de IL-17A não diferiram dos controles (28,4 vs. 28,4 pg/mL, $p = 0,9$). Em pacientes com LES, a IL-17A não se correlacionou com SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ou SDI, mas foi inversamente relacionada com a idade (coeficientes de correlação, $R_s = -0,29$, $p < 0,05$), pressão arterial sistólica ($R_s = -0,31$, $p < 0,05$), anos de tabagismo ($R_s = -0,43$, $p < 0,05$), coração acumulado ($R_s = -0,22$, $p < 0,05$) e dano à malignidade ($R_s = -0,18$, $p < 0,05$). Correlações sorológicas para IL-17A foram encontradas com os níveis de imunoglobulina G (IgG) ($R_s = 0,21$, $p < 0,05$), proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) ($R_s = 0,28$, $p < 0,05$), proteinúria ($R_s = 0,64$, $p < 0,05$) e pré-albumina ($R_s = -0,22$, $p < 0,05$). Dados longitudinais mostraram apenas flutuações modestas nos níveis de IL-17A, independente do SLEDAI-2K⁴¹.

DISCUSSÃO

O LES tem relação com quadros de estresse no organismo, considerando-a como uma afecção psicossomática⁴². Estudos mostram que as células do sistema imunológico sofrem influência dos sistemas nervoso e endócrino e o estresse age nestes sistemas ao gerar um aumento de secreção das substâncias conhecidas como catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). As catecolaminas afetam as reações imunes de várias maneiras, inclusive, gerando a formação de anticorpos contra os constituintes do próprio organismo. Desse modo, situações de estresse estão relacionadas com a modulação do sistema imunológico, podendo, portanto, estar relacionada às doenças autoimunes, como no LES⁴³.

Infecções virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas são apontadas como fatores que predis põem pacientes aos LES, associados a genética e fatores ambientais. Isso se deve à relatos de que alguns vírus e bactérias tem a capacidade de produzir superantígenos que induzem a ativação dos linfócitos T e B autorreativos, causando assim a síntese de citocinas e autoanticorpos. Um exemplo de citocina é o interferon alfa (IFN- α), o qual contribui no desenvolvimento inflamatório e autoimune e é encontrado em altas concentrações em pacientes em períodos de surtos da doença^{44,45}.

Segundo estudos, a vitamina D tem importante papel no diagnóstico de doenças autoimunes, como LES. Em parte, esse papel é devido a desregulação na produção de citocinas o que pode causar uma deficiência da vitamina D, sendo a suplementação dessa vitamina, uma medida terapêutica, a fim de obter aumento dos níveis séricos da vitamina D e assim melhorar de forma significativa os sintomas e complicações da doença⁴⁶. Outra justificava para a suplementação de vitamina D é o fato de que no tratamento da LES é recomendado a diminuição da exposição à luz solar, a qual é a sua principal fonte de produção^{47,48}.

Como dito, as citocinas desempenham um papel na patogênese de várias doenças reumáticas, como lúpus eritematoso sistêmico. Recentemente, foi descoberto o papel da interleucina-4 (IL-4), que pode participar do mecanismo do reumatismo, tendo papel fundamental na inflamação. Foi relatado também que a IL-4 participa na regulação da ativação, diferenciação, proliferação e sobrevivência de diferentes tipos de células T. A IL-4 é uma citocina multifuncional que amplifica ou inibe as funções gerais das células B nos lúpus, mas poucos relatos sugerem que a IL-4 tenha um papel supressor de células T nos lúpus⁴⁹.

A função da IL-4 ainda é controversa no LES, em algumas pesquisas, o resultado dos perfis de citocinas mostra que o LES é acompanhado por menor produção de IL-4^{16,17}. Mostrando que a expressão de IL-4 no LES não teve diferença óbvia em comparação com controles saudáveis^{18,19}.

Esses resultados ratificam a ideia de que a ação das citocinas é mais complexa do que a simples mensuração de seus valores no paciente com LES. Visto que, embora a níveis séricos insignificantes, a IL-4 desempenha um papel significativo no LES. A maioria dos estudos se concentrou nas propriedades estimuladoras de células B da IL-4 no desenvolvimento da produção de autoanticorpos. Embora o nível de IL-4 no LES ainda seja controverso, o papel da IL-4 desempenha um papel regulatório na imunidade humoral e imunidade celular¹¹.

Outra citocina relaciona é a IL-6, que segundo estudos, está envolvida na produção de autoanticorpos em pacientes com LES²⁰. Sobre a IL-6 pode ser citado a grande capacidade de produzir anticorpos, também foi detectada também como um importante biomarcador de Lúpus Nefrítico (LN), juntamente com outras citocinas, pois esteve aumentada em análises de excreção o que

reflete o grau de inflamação em pacientes com o quadro de LN. A IL-6 juntamente com a IL-10 mostrou-se elevada também em estudos com pacientes em tratamento padrão^{3,8}.

As interações entre o sistema complemento, a cascata de coagulação e a resposta inflamatória foram relatadas como estando associadas à gravidade do LES em vários cenários clínicos e experimentais^{21,25}. No entanto, o papel potencial dessas interações para a gravidade da doença nos pacientes com LES ainda não foi determinado.

Em estudo recente, com pacientes em fase de remissão da doença – que apresentavam e que recebiam tratamento padrão, e controles sem a doença, as concentrações séricas de IL-6 e IL-10, apresentavam-se no grupo de pacientes em comparação com os controles. Além de redução na capacidade de fagocitose dos neutrófilos circulantes e redução da expressão de CD11b em linfócitos, o TNF- α não diferiu entre os dois grupos estudados⁸.

Dessa forma, esses pacientes apresentam maior risco de adquirir infecções bacterianas associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, devido as alterações na imunidade inata, mesmo em fase de tratamento e sem atividade da doença. Outra característica que o paciente com LES pode apresentar, é a remoção prejudicada de células apoptóticas, levando a um impacto negativo na homeostase tecidual, através da exposição do sistema imune a componentes intracelulares que são pró inflamatórios e imunogênicos e contribui, assim, para o desenvolvimento de inflamação crônica e doenças autoimunes²⁶.

Todas essas citocinas possuem organização genômica intronexônica semelhante, ligam-se a receptores com estruturas semelhantes e, em alguns casos, compartilham componentes. Apesar desses pontos em comum, as citocinas nessa família têm atividades biológicas muito diferentes, que são em grande parte determinadas pelas células que produzem a citocina, as células que respondem a elas e o ambiente imunológico no qual são liberadas. Não há dúvida de que as células Th1 e mais recentemente as células Th17 são capazes de produzir IL-10, e estas células representam uma importante fonte de IL-10 durante doenças infecciosas³⁸, mas parece mais provável que esta produção possa ocorrer como mecanismo homeostático para prevenir a ativação descontrolada de células T³¹.

1 Esta produção de IL-10 em células Th1 e Th17 pode ocorrer através de
2 um mecanismo de "força de estímulo", que também pode ser verdadeiro para as
3 células B³⁹. Também foi demonstrado que TNF- α está relacionado a NL, o qual
4 é também considerado um potencial biomarcador específico para lesão dos
5 tecidos⁹. São amplamente utilizados bloqueadores de Fator de Necrose Tumoral
6 alfa (anti-TNF) como terapia em doenças imunomediadas e reumáticas⁴⁰.

7 Outro importante biomarcador para ser verificado é a N-acetil- β - D-
8 glucosaminidase (NAG), a qual está aumentada em pacientes com quadro de
9 nefrite provocada por LES. A NAG é um marcador de disfunção tubular.
10 Pacientes com NL podem apresentar efeitos tóxicos manifestados com
11 proteinúria e anticorpos antitubulares patogênicos da membrana basal que
12 podem contribuir para a disfunção tubular. A NL é considerada a complicação
13 mais grave de LES e é um importante caracterizador de prognóstico ruim.

14 A importante glicoproteína de Tamm-Horsfall (THP), atua no trato urinário
15 como molécula de ligação entre microbianos patogênicos e diferentes
16 quimiocinas ou citocinas. Normalmente, a quantidade de THP excretada na urina
17 normal seria de aproximadamente 50 a 150 ml por dia⁹.

18 É também válido lembrar que a principal função do THP é impedir que
19 microrganismos patogênicos fixem e penetrem no interstício urinário. É
20 produzido somente pelas células epiteliais no ramo ascendente espesso na alça
21 de Henle e nos túbulos contorcidos proximais e a diminuição ou alteração
22 metabólica reflete dano renal por qualquer causa⁹.

23 Outros importantes contribuintes para a patogênese da NL são os
24 anticorpos antidsDNA. Estes se ligam a antígenos ou materiais de cromatina
25 desencadeando ativação e proliferação celular como também processos
26 fribóticos e inflamatórios. Podem também desencadear ativação do
27 complemento e formar complexos imunes^{50,51,52}.

28 Várias patologias que estão associadas com o LES, algumas comuns e
29 outras raras. Entre eles podem ser citadas a Glomerulonefrite Rapidamente
30 Progressiva (RPGN). Essa síndrome tem como característica perda abrupta da
31 função renal. Entre os tipos, a Glomerulonefrite Crescênica Imune Pauci (PIGG)
32 é a mais comum. É rara em associação com a LES, porém é uma das maiores
33 causas de PIGG. Caracteriza-se por inflamação glomerular intensa com nenhum
34 ou pouco depósito imunológico⁵³. Outro exemplo de patologia associada ao LES

1 e a causas secundárias é a Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP). É
2 consequente principalmente de infecção viral do Hepatite C (HCV), LES e Artrite
3 Reumatoide, também uma doença autoimune⁵⁴.

4 O diagnóstico de LES inclui muitos sintomas e sinais inespecíficos. Devido
5 a isso os o *American College of Rheumatology* (ACR) definiu critérios, clínicos e
6 imunológicos, a fim de facilitar a hipótese diagnóstica. Entre eles é válido
7 mencionar um sinal bem comum na LES como a lesão vascular da pele, a qual
8 afeta a maioria dos pacientes em todo o trajeto da doença. É importante citar
9 também a trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ e leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ pelo
10 menos uma vez cada um, proteinúria urinária/creatinina - ou 24 horas de proteína
11 urinária- representado 500 mg de proteína por 24 horas, e outros^{55,56,57}.

12 Por ser multissistêmica, o LES é um desafio ser diagnosticado ao aparecer
13 lesões em órgãos alvos sem os critérios de sinais e sintomas juntos. Vários
14 sistemas podem ser afetados. Em um estudo, foi evidenciado que o sistema mais
15 afetado é o cardiovascular, o qual é a principal causa de morbidade e
16 mortalidade, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) uma das
17 comorbidades que mais frequentemente afetam pacientes com LES, juntamente
18 com fibromialgia ^{58,59,60}.

19 Não é totalmente compreendida a existência do dano cardiovascular em
20 pacientes com LES. O que tem sido motivo de estudo são mecanismos
21 diferentes como as condições de inflamação de citocinas e triglicerídeos que
22 conduzem a resistência à insulina como também ao dano endotelial. Em um
23 estudo foi observado que pacientes com LES tem menos células progenitoras
24 endoteliais, as quais tem função importante no reparo endotelial o que envolve
25 em parte o desenvolvimento de aterosclerose⁵⁸.

26 Vários marcadores séricos foram propostos como auxiliares no
27 diagnóstico de aterosclerose e complicações trombóticas. Entre vários desses a
28 Proteína C-reativa (PCR) é a mais estudada. Há também marcadores de
29 trombose como ativador de plasminogênio I (PAI-I) ou fibrinogênio. A PCR é
30 produzida em resposta a IL- α 6 no fígado⁴⁸.

31 O comprometimento renal é um importante indicador de morbidade e
32 mortalidade no LES e acomete metade dos pacientes em algum período da
33 doença. A NL é a manifestação visceral mais comum. Tem ampla clínica com
34 aparecimento de deterioração progressiva dos rins, hematúria e proteinúria. Por

1 conta disso, acompanhar a evolução do acometimento dos rins é de extrema
2 importância, a qual entre os parâmetros para análise é válido citar a proteinúria
3 na urina de 24 horas, creatinina sérica e sedimento urinário a fresco^{55,64,65,66}.

4 Entre as diversas manifestações clínicas, a LES também pode apresentar
5 entre elas sinais de alterações neuro cognitivas, com comprometimento fronto-
6 subcortical. No entanto, são poucas as evidências em estudos publicados sobre
7 a relação entre o dano da doença sistêmica e a disfunção cognitiva⁶⁷.

8 O tratamento de LES é complexo e depende das alterações laboratoriais
9 e sinais e sintomas de cada paciente. O tratamento tem a parte medicamentosa
10 e não medicamentosa o que inclui uso de anti-inflamatórios não esteroidais,
11 glicocorticoides, imunossupressores, como também orientações sobre prática de
12 exercícios físicos, uso de protetor solar, dieta hipossódica e restrições para o uso
13 de álcool e tabaco⁶⁸.

14 Devido a essa diversidade e complexidade, vários pacientes não aderem
15 de forma completa à terapia o que ocasiona em prejuízo para a qualidade de
16 vida de muitos e alterações emocionais, como depressão, sendo necessário
17 apoio social e abordagem interdisciplinar, pois podem causar agravamento da
18 doença^{69,70}.

19 É importante ressaltar que pacientes com LES são suscetíveis a adquirir
20 outras infecções, como tuberculose pulmonar. Em estudos foram descritos
21 pacientes adultos em uso de medicamentos imunossupressões com LES, o qual
22 é um fator facilitador dessas infecções, particularmente glicocorticoides. Esses
23 medicamentos, por não terem uma especificidade alta enfraquecem as defesas
24 do corpo. Esse risco aumentado também se deve à diminuição de linfócitos T
25 CD4⁺, neutropenia, déficit dos componentes do sistema complemento e
26 linfopenia^{71,72}.

27 Múltiplos autoanticorpos e hipergamaglobulinemia policlonal são
28 produzidas nas LES contra antígenos nucleares. E essa é uma das causas da
29 inflamação grave devido ao depósito desses autoanticorpos em vários órgãos,
30 como pele, articulações e rins. Porém mesmo tendo hipergamaglobulinemia,
31 esses pacientes são acometidos por infecções graves, como mencionado no
32 parágrafo anterior^{60,61}.

33 Segundo estudos, em relação ao prognóstico renal os piores fatores
34 incluem hipertensão, trombocitopenia, creatininemia aumentada, baixa adesão

1 terapêutica e diagnóstico tardia. As infecções, o tromboembolismo e o
2 comprometimento cardiovascular são contribuintes importantes na mortalidade
3 de pacientes com LES⁶². Porém a sobrevida e o prognóstico geral da doença
4 aumentaram nas últimas décadas embora a qualidade de vida seja inferior à da
5 população sem a doença devido a vários fatores já mencionados
6 anteriormente⁶³.

8 **CONCLUSÃO**

9 Como dito, o lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune, que
10 provoca diversas repercussões psicológicas e físicas. Face a essa relevância,
11 este artigo trouxe uma visão amadurecida sobre a importância de conhecer os
12 principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia do LES. Foi visto que os
13 dados acerca das possíveis associações entre as citocinas citadas e o LES são
14 evidentes, mostrando que alterações nesses componentes podem levar a maior
15 atividade da doença.

16 A partir da pesquisa, constatou-se que as citocinas desempenham um papel
17 importante na patogênese do LES. Pois, foi visto que a IL-4 atua na inflamação,
18 além de regulação da atividade de células T; e a IL-6 está envolvida na
19 produção de auto-anticorpos em pacientes com LES, e também
20 considerada importante biomarcador de lúpus nefrítico (LN), juntamente com
21 o TNF- α , que tem sido alvo terapêutico em doenças imunomediadas e
22 reumáticas. Além dessas, a IL-10 que mesmo sendo considerada uma citocina
23 anti-inflamatória, está superexpressada em pacientes com lúpus. Por fim, a IL-
24 17 também foi considerada importante na patogênese do LES, no entanto, seu
25 lugar exato dentro dos mecanismos que levam ao LES continua a ser definido.
26 Dessa forma, as citocinas supracitadas desempenham um papel na patogênese
27 da doença lúpica.

28 Dessa forma, devido a limitação de pequenas amostras e curta duração dos
29 estudos realizados, mais estudos são necessário para avaliar não apenas o
30 papel das citocinas envolvidas na fisiopatologia do LES, mas também o momento
31 exato de sua participação e seus efeitos a longo prazo, a fim de facilitar o
32 desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, adequar as dosagens e as vias
33 de administração, para assim, refinar o potencial terapêutico.

REFERÊNCIAS:

1. Xu J et al. White-matter volume reduction and the protective effect of immunosuppressive therapy in systemic lupus erythematosus patients with normal appearance by conventional magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol.* 2019; (5):090967.
2. Chun HY et al. Cytokine IL- 6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Immunology.*2007; 27 (5):461-466.
3. Eriksson C et al. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF α . *Ann. Rheum. Dis.*2005;64 (3):403-407.
4. Doreau A et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat. Immunol.* 2009; 10 (7) p:778.
5. Shah K et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Res. Ther.* 2010; 12 (2): R53.
6. Wong CK et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in autoimmunity. *Clin. Immunol.*2008;127 (3):385-393.
7. Zhao XF et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol. Biol. Rep.*2010; 37 (1):81-85.
8. Timóteo RP et al. Caracterização de marcadores inflamatórios associados a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento. *Rev. Bras. Reumatol.*2016; 56 (6):497- 503.
9. Hsieh SC, TSAI CY, YU CL. Potential serum and urine biomarkers in patients with lupus nephritis and the unsolved problems. *Open access rheumatology: research and reviews.*2016;8:81.
10. Ahsan H, Ali A, Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clinical & Experimental Immunology.* 2003;131 (3):398-404.
11. Dong C et al. The role of interleukin - 4 in rheumatic diseases. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018;45 (8):747-754.
12. Ouyang BS et al. Effects of electroacupuncture and simple acupuncture on changes of IL-1, IL-4, IL-6 and IL-10 in peripheral blood and joint fluid in patients with rheumatoid arthritis. *Zhongguo. Zhen. Jiu.* 2010;30 (10): 840-844.
13. Ursaciuc C et al. Regulatory T cells and TH1/TH2 cytokines as immunodiagnosis keys in systemic autoimmune diseases. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* 2010; 69 (2): 79-84.

14. Jantova S, Cipak L, Letasiova S. Berberine induces apoptosis through a mitochondrial/caspase pathway in human promonocytic U937 cells. *Toxicol. In. Vitro.* 2007; 21 (1): 25-31.
15. Nelms K et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annual. Rev Immunol.* 1999;17 (1): 701-738.
16. Guimarães PM et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: far beyond Th1/Th2 dualism lupus: cytokine profiles. *Immunol. Cell. Biol.* 2017; 95 (9):824-831.
17. Tshilela KA et al. Glomerular cytokine expression in murine lupus nephritis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2016; 20 (1): 23-29.
18. Dolff S et al. Disturbed Th1, Th2, Th17 and Treg balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.* 2011; 141 (2): 197-204.
19. Comte D et al. Brief Report: CD4+ T Cells From Patients With Systemic Lupus Erythematosus Respond Poorly to Exogenous Interleukin - 2. *Arthritis. Rheum.* 2017; 69 (4): 808-813.
20. Ding HJ, Gordon C. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13 (3): 405-412.
21. Ekdahl KN et al. Cardiovascular disease in haemodialysis: role of the intravascular innate immune system. *Nat. Ver. Nephrol.* 2017;13 (5): 285.
22. Hassanian SM, Avan A, Ardeshirylajimi A. Inorganic polyphosphate: a key modulator of inflammation. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15 (2): 213-218.
23. Niyonzima N et al. Complement activation by cholesterol crystals triggers a subsequeute cytokine response. *Mol. Immunol.* 2017; 84: 43-50.
24. Witkowski M, Landmesser, Ulf, Rauch, Ursula. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2016; 26 (4): 297-303.
25. Gordon SM, Remaley AT. High density lipoproteins are modulators of protease activity: Implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis.* 2017; 259: 104-113.
26. Majai G et al. Decreased apopto-phagocytic gene expression in the macrophages of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2014; 23 (2): 133-145.
27. Clark DN et al. Cytokine inhibition as a strategy for treating systemic lúpus erythematosus. *Clin. Immunol.* 2013; 148 (3): 335-343.

- 1 28. Peng H et al. Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic
2 lúpus erythematosus. Clin. Rheumatol. 2013; 32 (9): 1255-1266.
- 3
- 4 29. Fiorentino DF, Bond MW.; Mosmann, T. R. Two types of mouse T helper cell.
5 IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones.
6 J Exp Med. 1989; 170 (6): 2081-2095.
- 7
- 8 30. Moore KW et al. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the
9 Epstein- Barr virus gene BCRF1. Science. 1990; 248 (4960): 1230-1234.
- 10
- 11 31. O'garra A, Vieira P. T H 1 cells control themselves by producing interleukin-
12 10. Nat. Rev. Immunol. 2007; 7 (6): 425.
- 13
- 14 32. Fillatreau S, Gray D, Anderton SM. Not always the bad guys: B cells as
15 regulators of autoimmune pathology. Nat Rev Immunol, 2008; 8 (5): 39.
- 16
- 17 33. Ryan JJ et al. Mast cell homeostasis: a fundamental aspect of allergic
18 disease. Crit. Rev. Immunol. 2007; 27 (1).
- 19
- 20 34. Williams LM et al. Interleukin-10 suppression of myeloid cell activation—a
21 continuing puzzle. Immunology. 2004; 113 (3): 281-292.
- 22
- 23
- 24 35. Sun Z et al. Serum IL-10 from systemic lupus erythematosus patients
25 suppresses the differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells.
26 J. Biomed. Res. 2012; 26 (6): 456-466.
- 27
- 28 36. Tian G et al. Targeting IL-10 in auto-immune diseases. Cell. Biochem. Bioph,
29 2014; 70 (1): 37-49.
- 30
- 31 37. Commins S, Steinke JW, Borish L. the extended Il-10 superfamily: il-10, Il-19,
32 Il-20, Il-22, Il-24, Il-26, Il-28, and Il-29. J. Allergy. Clin. Immunol. 2008; 121 (5):
33 1108-1111.
- 34
- 35 38. Jankovic D et al. Conventional T-bet+ Foxp3– Th1 cells are the major source
36 of hostprotective regulatory IL-10 during intracellular protozoan infection. J.
37 Exp. Med. 2007; 204 (2): 273-283.
- 38
- 39 39. Mosser DM.; ZHANG, X. Interleukin - 10: new perspectives on an old
40 cytokine. Immunol. Rev. 2008; 226 (1): 205-218.
- 41
- 42 40. Pereira VM et al. Infliximab-Induced Lupus: A Case Report. GE-Port. J.
43 Gastroenterol. 2017; 24 (2): 84-88.
- 44
- 45 41. Warren R et. Al, Níveis de IL-17A no lúpus eritematoso sistêmico associados
46 a marcadores inflamatórios e menores taxas de malignidade e dano cardíaco:
47 Evidência para um duplo papel. Eur J Rheumatol. 2017; 4 (1): 29–35.
- 48
- 49 42. Rabelo LBC, Silva JMA, Lima ME. A. Trabalho e adoecimento
50 psicossomático: reflexões sobre o problema do nexo causal. Psicol:
51 Ciência.Profissão, 2018; 38 (1): 116-128.
- 52

- 1 43. Ballone J, Orolani I. Da emoção à lesão: um guia de medicina psicossomática.
2 Da emoção à lesão: um guia de medicina psicossomática. Manole, 2007.
3
- 4 44. Valencia-pacheco G et al. Serological and molecular analysis of parvovirus
5 B19 infection in Mayan women with systemic lupus erythematosus in Mexico.
6 *Colom. Med.* 2017; 48 (3): 105-112.
7
- 8 45. Encalada-garcía C. Células dendríticas e interferones en el lupus eritematoso
9 sistémico. *Rev.Colomb.Reumatol.* 2017; 24 (3): 177-184.
10
- 11 46. Sousa JR et al. Effect of vitamin D supplementation on patients with systemic
12 lúpus erythematosus: a systematic review. *Rev. Bras. Reumatol.* 2017 Oct; 57
13 (5): 466-471.
14
- 15 47. Simioni J, Heimovski F, Skare T. On lupus, vitamin D and leukopenia. *Rev.*
16 *Bras. Reumatol.* 2016; 56 (3): 206-211.
17
- 18 48. Hernández MY, Guibert TZM, Reyes LGA. Correlación de las cifras de
19 proteína C reactiva y aterosclerosis en pacientes con lúpus eritematoso
20 sistémico. *Rev. Cub. Reumatol.* 2015; 17(2): 126-131.
21
- 22 49. Singh RR et al. Differential contribution of IL-4 and STAT6 vs STAT4 to the
23 development of lupus nephritis. *J. Immunol.* 2003; 170 (9): 4818-4825.
24
- 25 50. Yung S, Chan TM. Mechanisms of kidney injury in lupus nephritis—the role of
26 anti-dsDNA antibodies. *Front in immunol.* 2015; 6: 475.
27
- 28 51. Kokuina E et al. Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones
29 orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev. Cub.*
30 *Reumatol.* 2015; 17 (2): 104-111.
31
- 32 52. Canto LM et al. Association of PDCD1 polymorphism to systemic lupus
33 erythematosus and rheumatoid arthritis susceptibility. *Rev. Bras. Reumatol.*
34 2016; 56 (6): 483-489.
35
- 36 53. Herrera AP et al. ANCA-Positive pauci-immune crescentic glomerulonephritis
37 in a patient with systemic lupus erythematosus. *J. Bras. Nefrol.* 2017; 39 (4):
38 454-457.
39
- 40 54. Dias CB et al. Clinical and histological features of patients with
41 membranoproliferative glomerulonephritis classified by immunofluorescence
42 findings. *J. Bras. Nefrol.* 2017; 39 (4): 447-453.
43
- 44 55. Laguarde M et al. Cocientes urinarios Proteína-Creatinina y Albúmina-
45 Creatinina em pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Acta. Bioquí. Clín.*
46 *Latinoame.* 2016; 50 (1): 5- 10.
47
- 48 56. Oliveira VM et al. Serum markers thrombophilia in pregnant women with
49 Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Bras. Saúde. Mat Infan.* 2017; 17 (4):
50 833-842.
51
- 52

- 1 57. Sakamoto AP et al. Initial digital vasculitis in a large multicenter cohort of
2 childhoodonset systemic lupus erythematosus. Rev. Bras. Reumatol. 2017; 57
3 (6): 583-589.
- 4
- 5 58. Batun-Garrido JAJ, Radillo-Alba HÁ, Hernandez NE. Riesgocardiovascular en
6 lupus eritematoso sistémico. Rev. Colomb. Reumatol. 2016; 23 (4): 242- 249.
- 7
- 8 59. Ramírez CF et al. Caracterización clínica paraclínica y epidemiológica de los
9 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Universitario
10 Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Rev. Med. Risaralda. 2017; 23 (2):
11 23-28.
- 12
- 13 60. Navarro M et al. Leptina y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con
14 Lupus Eritematoso sistémico. Comum. Salud, 2017; 13 (2): 3-9.
- 15
- 16 61. Errante PR et al. Associação de imunodeficiência primária com lúpus
17 eritematoso sistémico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela
18 Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo.
19 Rev. Bras. Reumatol. 56 (1): 58-68.
- 20
- 21 62. Aguirre V et al. Recomendaciones sobre el manejo del compromiso renal del
22 lúpus eritematoso sistémico: Documento de Consenso de las Sociedades
23 Chilenas de Nefrología y Reumatología. Rev. méd. Chile, Santiago. 2015; 143
24 (12): 1569-1578.
- 25
- 26 63. Díaz-cerezo S et al. Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con
27 lúpus eritematoso sistémico en España. Farm. Hosp. 2015; 39 (3): 161-170.
- 28
- 29 64. Silva JP, Amadei JL. Influence of medical care in the quality of life (WHOQOL-
30 100) of women living with systemic lupus erythematosus. Rev. bras de
31 Reumatol. 2016; 56 (3): 198-205.
- 32
- 33 65. Restrepo EM et al. Study of the agreement between clinical opinion of
34 rheumatologists regarding the need for immunosuppression and the result of
35 renal biopsy in adult patients with lupus nephritis. Rev. Colom. Reumatol.
36 2016; 23 (2): 73-78.
- 37 66. González-Sánchez DA et al. Papel de la vía de señalización del TWEAK/Fn14
38 en la nefritis lúpica y otros escenarios clínicos. Nefrología.(Madrid). 2017; 37
39 (2): 118-125.
- 40
- 41 67. Dorman G et al. Disfunción cognitiva en lupus eritematoso sistémico y su
42 asociación com actividad y daño. Medicina. (B. Aires). 2017; 77 (4): 257-260.
- 43
- 44 68. Neder PRB, Ferreira EAP, Carneiro JR. Adesão ao tratamento do lúpus:
45 efeitos de três condições de intervenção. Psicol. Saúde. Doenças. 2017; 18
46 (1): 203-220.
- 47
- 48 69. Alves VLP et al. Significados do adoecer para pacientes com lúpus
49 eritematoso sistémico: revisão da literatura. Rev. Bras. Reumatol. 2015; 55
50 (6): 522-527.
- 51

REIS, Camila Carneiro dos; PEREIRA, Sâmia Emanuely da Silva; DE SOUZA, Luan Kelves Miranda.

- 1 70. Martinez M et al. Tratamiento psicológico en pacientes lupus eritematoso
2 sistémico: Uma revisão sistemática. Ter. Psicol. Santiago. 2016; 34 (3): 167-
3 181.
- 4
- 5 71. Freire EAM, Souto LM, Ciconelli RM . Medidas de avaliação em lúpus
6 eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2011; 51 (1): 70-80.
- 7
- 8 72. Skare TL et al. Infections and systemic lupus erythematosus. Einstein. 2016;
9 14 (1): 47-51.

REIS, Camila Carneiro dos; PEREIRA, Sâmia Emanuely da Silva; DE SOUZA, Luan Kelves Miranda.

	PUBMED	BIRENE	SCIELO
Palavras-chave	- <i>Systemic lúpus erythematosus</i> - <i>Cytokines</i> - <i>Autoimmune disease</i> - <i>Inflammation</i> *conectivos: <i>and</i>	- <i>Systemic lupus erythematosus</i> <i>and</i> - <i>Cytokines</i> <i>and</i> - <i>Autoimmune disease</i>	- <i>Systemic lupus erythematosus</i> <i>or</i> - <i>Cytokines</i> <i>and</i> - <i>Autoimmune disease</i>
Filtros	10 anos (2009-2019)	2005-2019	
Artigos encontrados	732	500	8
Artigos selecionados	57	20	3
Total de Selecionados	80		

Tabela 01: Descrição metodológica da pesquisa.

1

2

3

Autor	Título	Tipo de Estudo	Ano
- Hye-Young Chun - Jae-Wook Chung - Hyoun-Ah Kim - Jeong-Moon Yun - Ja-Young Jeon - Young-Min Ye - Seung-Hyun Kim - Hae-Sim Park - Chang-Hee Suh	Citocina IL-6 e IL-10 como biomarcadores no lúpus eritematoso sistêmico	Experimental	2007
- Susan Yung - Tak Mao Chan	Mecanismos de Lesão Renal na Nefrite Lúpica - o Papel dos Anticorpos Anti-dsDNA	Experimental	2015
- Cristiane Bitencourt Dias - Leonardo Testagrossa - Lectícia Jorge - Denise Malheiros - Viktoria Woronik	Características clínicas e histológicas de pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa classificados por achados de imunofluorescência	Revisão	2017
- Vitalina de Souza Barbos - Jozelia Rêgo - Nílzio Antônio da Silva	Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide	Revisão	2012
- Carlos Encalada García	Células dendríticas e interferones en el lupus eritematoso sistêmico	Revisão	2017
- Warren Raymond - Gro Ostli-Eilertsen - Sheynae Griffiths - Johannes Nossent	Níveis de IL-17A no lúpus eritematoso sistêmico associados a marcadores inflamatórios e menores taxas de malignidade e dano cardíaco: Evidência para um duplo papel	Transversal	2017
- Song-Chou Hsieh - Chang-Youh Tsai - Chia-Li Yu	Potenciais biomarcadores de soro e urina em pacientes com nefrite lúpica e problemas não resolvidos	Revisão	2016

31 Tabela 02: Alguns dos artigos selecionados a partir das buscas nas bases de dados.