

INTERAÇÃO ENTRE ESTROGÊNIO E FATORES AMBIENTAIS NA PATOGÊNESE DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Larissa Lacerda Lodonio¹, Estefani Gonçalves de Almeida Grangeiro², Valéria Sampaio Freire Alencar³, Eva Cristina Lopes Vieira Torres⁴, Jackeline Lima Vidal⁵, Camila Bezerra Nobre⁶, Fernando Gomes Figueiredo⁷

Resumo: Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença autoimune, multifatorial, crônica, inflamatória e sistêmica que atinge principalmente mulheres no período do menárgue. Portanto, o estrogênio, hormônio predominante na idade fértil da mulher, tem efeitos importantes na fisiopatologia dessa doença. **Objetivo:** Relacionar o papel da interação entre fatores hormonais e ambientais na patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Metodologia: Estudo de revisão integrativa da literatura onde foram utilizadas as bases: LILACS e MEDLINE. Foram utilizados os descritores: "Lúpus Eritematoso Sistêmico" AND "Estrogênio". Os critérios de inclusão foram: dados primários publicados nos anos de 2020 a 2025, disponíveis na íntegra de forma gratuita. Foram excluídos artigos secundários, incompletos e que não abordassem diretamente a temática. Assim, foram selecionados 10 trabalhos que contemplavam os objetivos. Resultados: A atuação do estrogênio se dá a partir dos receptores de estrogênio nucleares ER α e/ou ER β , que atuam predominantemente na transcrição. Essa atuação faz com que haja uma modificação das barreiras de imunidade, contribuindo para uma resposta mais intensa dos anticorpos, levando a uma propensão a autoimunidade,

1 Discente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte FMJ/IDOMED.

2 Discente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte FMJ/IDOMED.

3 Discente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte FMJ/IDOMED.

4 Discente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte FMJ/IDOMED.

5 Discente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte FMJ/IDOMED.

6 Docente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte FMJ/IDOMED; Doutora em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (2016).

7 Docente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte FMJ/IDOMED; Doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos pela Universidade Federal do Ceará (2022).

pela diminuição das células TCD4+. Ademais, os fatores de transição RORyt, que são regulados pela via mTOR e AhR, aumentam a expressão de células Th17, aumentando a liberação de IL17, que atua na resposta inflamatória de doenças autoimunes. Conclusão: Um dos principais entraves no tratamento do LES é a falta de previsibilidade da doença, causando um atraso no diagnóstico definitivo e tratamento oportuno.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; estrogênio; mulher; imunologia.

Abstract: Introduction: Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune, multifactorial, chronic, inflammatory, and systemic disease that mainly affects women (ratio of 9:1) during the menarche period. Therefore, estrogen, the predominant hormone in women's childbearing age, has important effects on the pathophysiology of this disease. Objective: To relate the role of the interaction between hormonal and environmental factors in the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Methodology: Integrative literature review study using the following databases: LILACS and MEDLINE. The descriptors used were: "Systemic Lupus Erythematosus" AND "Estrogen". The inclusion criteria were: primary data published in the years 2020 to 2025, available in full for free. Secondary, incomplete articles and those that did not directly address the topic were excluded. Thus, 10 studies that met the objectives were selected. Results: Estrogen acts through nuclear estrogen receptors ER α and/or ER β , which act predominantly in transcription. This action causes a modification of the immune barriers, contributing to a more intense antibody response, leading to a propensity for autoimmunity, due to the decrease in CD4+ T cells. Furthermore, the RORyt transition factors, which are regulated by the mTOR and AhR pathway, increase the expression of Th17 cells, increasing the release of IL17, which acts in the inflammatory response of autoimmune diseases. Conclusion: One of the main obstacles in the treatment of SLE is the lack of predictability of the disease, causing a delay in definitive diagnosis and timely treatment.

Keywords: systemic lupus erythematosus; estrogen; women; immunology.

1 INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma das doenças autoimunes mais comuns em mulheres na idade reprodutivas, sendo uma doença multifatorial que envolve fatores genéticos, ambientais e hormonais (Lou; Ling; Cao, 2022). Nesse contexto, a incidência em mulheres é bem maior e atinge seu pico em idade reprodutiva, indicando que os hormônios sexuais desempenham papel importante na fisiopatologia (Weckerle; Niewold, 2010).

O estrogênio tem efeitos importantes no sistema imunológico, exemplo disso é o desenvolvimento e função das células B, na produção de citocinas e nos genes (Singh; Hahn; Bischoff, 2021).

Sendo assim, esse hormônio é um importante fator para o lúpus eritematoso sistêmico, tendo em vista que exerce seus efeitos ativando receptores de estrogênio (ER) intracelular (Kassi; Moutasatsou, 2010). O ER α está relacionado ao início e à atividade da doença enquanto o ER β auxilia a aliviar a inflamação e a doença (Bynoté *et al.*, 2008).

As alterações das células B no lúpus se relacionam com o desenvolvimento, função e distribuição (Wardowska, 2020). As células B

anormais estimulam a formação de imunocomplexos e infiltração de leucócitos perivasculares (Wahren-Herlenius; Dorner, 2013).

A atividade crônica do LES pode ser considerada um risco de dano a órgãos e sistemas, aumentando a mortalidade dos pacientes (Lopez *et al.*, 2011). Desse modo, atuar na remissão ou num estado de baixa atividade da doença é o principal objetivo terapêutico da doença ativa (Felten *et al.*, 2019).

Pacientes com essa patologia estão mais propensos a desenvolver um quadro de nefrite lúpica, que se manifesta como uma síndrome nefrótica, que está associado à proteinúria grave e hiperlipidemia (Almaani; Meara; Rovin, 2016). Ademais, a insuficiência renal, que pode ser uma complicação da nefrite lúpica, a inflamação generalizada e tratamento com glicocorticoides pode levar os pacientes a desenvolver o quadro de osteoporose (Bultink, 2011).

Assim, o objetivo desse trabalho é relacionar o papel da interação entre fatores hormonais e ambientais na patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, na qual visa compreender um determinado assunto a partir de vários estudos publicados, possibilitando conclusões gerais a respeito de uma área de estudo específica. A revisão é guiada por seis etapas: elaboração da questão da pesquisa, amostragem ou busca na literatura, categorização dos estudos, avaliação dos estudos incluídos na revisão, interpretação dos resultados e apresentação da revisão (Mendes; Silveira; Galvão, 2019).

A coleta de dados foi realizada no portal de pesquisa da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), as bases de dados utilizadas foram: Sistema *Online* de Busca e Análise de Literatura Médica (*MEDLINE*) e Literatura Latino- americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*LILACS*) onde foram utilizados como descritores para a busca: “Lúpus Eritematoso Sistêmico” AND “Estrogênio”.

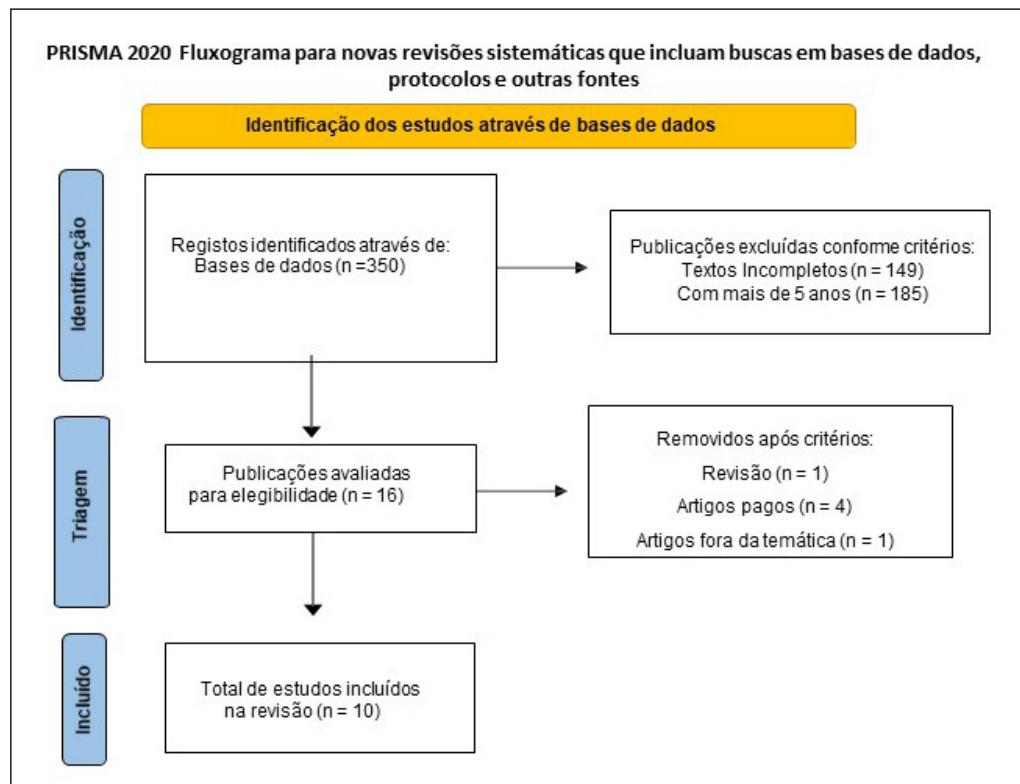
A partir do uso dos descritores, foram encontrados 350 artigos. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos de 2020 e 2025, disponíveis na íntegra e gratuitos; e os critérios de exclusão foram: não conformidade com o viés temático, artigos repetidos, artigos pagos e métodos com ênfase em revisão de literatura. Por meio dos critérios estabelecidos, 10 artigos para amostra final.

A seleção dos artigos foi realizada mediante a leitura dos resumos, a fim de confirmar a temática proposta e afirmações a respeito do assunto. Foi alicerçada nos aspectos contidos nos resumos e implementada na leitura do texto completo dos trabalhos escolhidos, para encontrar aquilo que tinha coerência com o tema.

O presente estudo por ser de revisão de literatura não foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa segundo a Resolução 466/12

complementada pela 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), mas todos os preceitos éticos estabelecidos, foram respeitados e zelou pela legitimidade das informações.

Figura 1



Fonte: Própria autoria, 2025.

3 RESULTADOS

Quadro 1

Título	Autor e ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Resultados
The Effect of Estradiol and Testosterone Levels Alone or in Combination with Their Receptors in Predicting the Severity of Systemic Lupus Erythematosus: A Cohort Study.	ABDOLAHPOUR <i>et al.</i> , 2025	Estudo de Coorte	Investigar o efeito preditivo dos níveis dos hormônios estradiol e testosterona e seus receptores na gravidade da doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico.	O efeito cumulativo dos hormônios esteroides e seus receptores pode ser considerado um indicador para prever a gravidade do LES.

Título	Autor e ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Resultados
Treatment with a tissue-selective oestrogen complex does not affect disease pathology but reduces pre-BI cells in lupus-prone mice.	DREVINGE <i>et al.</i> , 2024	Ensaio pré-clínico	Investigar se tratamento com um complexo de estrogênio seletivo de tecido, contendo estrogênios conjugados e o modulador seletivo do receptor de estrogênio bazedoxifeno protege contra sintomas vasomotores pós-menopausa e osteoporose.	O tratamento com um complexo de estrogênio seletivo de tecido (TSEC) não agrava o quadro em ratos com lúpus, quando administrado em doses que protegem contra a perda óssea associada ao lúpus pós-menopausa.
Autoantibodies targeting to GPER1 promote monocyte cytokines production and inflammation in systemic lupus erythematosus.	ZHANG <i>et al.</i> , 2023	Estudo observacional analítico do tipo caso-controle	Identificar os papéis patogênicos dos autoanticorpos para GPER1 no LES.	Os autoanticorpos anti-GPER1 podem ser novos biomarcadores para o diagnóstico do LES e avaliação da atividade. Além disso, atuam como anticorpos bloqueadores e revertem os efeitos inibitórios do E2 na secreção de citocinas inflamatórias por meio do GPER1.
Increased levels of IL-17 and autoantibodies following Bisphenol A exposure were associated with activation of PI3K/AKT/mTOR pathway and abnormal autophagy in MRL/lpr mice.	DONG <i>et al.</i> , 2023	Estudo experimental in vivo	Explorar o efeito do BPA na produção de autoanticorpos e citocinas inflamatórias em camundongos com lúpus e explorar o possível mecanismo da perspectiva de influenciar a via de sinalização mTOR e a autofagia.	O BPA aumentou a expressão de ER α e AhR, ativou ainda mais a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR e induziu autofagia anormal em camundongos com lúpus
Fatigue is independently associated with disease activity assessed using the Physician Global Assessment but not the SLEDAI in patients with systemic lupus erythematosus.	MERTZ <i>et al.</i> , 2022	Estudo observacional analítico do tipo transversal	Analizar se a fadiga relatada, uma das manifestações mais desafiadoras do lúpus eritematoso sistêmico (LES), pode enviesar a avaliação da atividade da doença no LES de acordo com a Avaliação Global do Médico (PGA).	A fadiga é independentemente associada à atividade da doença avaliada usando o Avaliação Global do Médico (PGA), mas não o Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Título	Autor e ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Resultados
Elevated serum cholesterol levels are associated with proteinuria over 0.5 g/day in premenopausal women with systemic lupus erythematosus.	LIU <i>et al.</i> , 2022	Estudo transversal	Investigar os níveis séricos de lipídios de mulheres na pré-menopausa com LES e sua relação com a proteinúria.	Em pacientes com LES na pré-menopausa, os níveis séricos de triglicerídeos foram maiores do que em mulheres saudáveis, e os níveis séricos de colesterol foram o principal fator associado para proteinúria acima de 0,5 g/dia.
A tissue-selective estrogen complex as treatment of osteoporosis in experimental lupus.	NORDQVIST <i>et al.</i> , 2022	Estudo experimental	Investigar o complexo de estrogênio seletivo para tecido (TSEC) como uma nova terapia potencial para osteoporose no Lúpus Éritematoso Sistêmico pós-menopausa.	O tratamento com TSEC de dose média administrado na doença inicial protegeu camundongos da perda óssea trabecular,
Lupus susceptibility gene Esrrg modulates regulatory T cells through mitochondrial metabolism.	LI <i>et al.</i> , 2021	Estudo experimental in vivo	Investigar o papel do gene de suscetibilidade ao lúpus, Esrrg, na manutenção da função e homeostase das células T reguladoras (Tregs).	Os resultados um papel crítico de Esrrg na manutenção e metabolismo de Tregs, o que pode fornecer um elo genético entre a patogênese do lúpus e a disfunção mitocondrial em células T.
Estrogen Reverses HDAC Inhibitor-Mediated Repression of Aicda and Class-Switching in Antibody and Autoantibody Responses by Downregulation of miR-26a.	CASALI <i>et al.</i> , 2020	Estudo experimental in vivo	Investigar a potencialização mediada por estrogênio da recombinação de DNA de troca de classe (CSR) e hipermutação somática (SHM)	O estrogênio reverte a regulação negativa mediada por HDI da expressão de AID e CSR por meio da modulação seletiva de miR-26a.
From Influenza Virus Infections to Lupus: Synchronous Estrogen Receptor α and RNA Polymerase II Binding Within the Immunoglobulin Heavy Chain Locus.	JONES <i>et al.</i> , 2020	Estudo experimental	Examinar a ligação do receptor de estrogênio α (ER α), um receptor de hormônio nuclear de classe I, ao locus da cadeia pesada da imunoglobulina.	Foi mostrado que os padrões de ligação do ER α e do RNA Pol II dentro do locus da cadeia pesada da imunoglobulina têm uma similaridade extraordinária e mostramos que o ER α tem uma preferência pela ligação a sequências de repetição AC no 3'RR na presença de estrogênio suplementar.

Os estudos selecionados em sua maioria discorrem sobre a influência hormonal e seus receptores, que atuam diretamente na resposta imunológica da doença. Além disso visam desvendar autoanticorpos específicos que podem contribuir para diagnóstico e monitoramento do LES, combatendo a morosidade no processo de diagnóstico e auxiliando no acompanhamento. Assim, as pesquisas vêm demonstrado interesse na busca pelas interações imunológicas, hormonais, ambientais e genéticas que ocorre no LES, a fim de desenvolver tratamentos mais eficazes.

4 DISCUSSÃO

4.1 Fisiopatologia Hormonal

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória que se dá pela inflamação sistêmica e danos a órgãos de vários sistemas (Abdolahpour *et al.*, 2025). É uma doença complexa caracterizada por manifestações clínicas proteiformes (Mertz *et al.*, 2022) e pela produção ampla e variada de autoanticorpos (Dong *et al.*, 2023).

Embora haja uma abundância de anticorpos atuem na fisiopatologia da LES, os mecanismos ainda não são totalmente compreendidos (Zhang *et al.*, 2023). O que se tem conhecimento é que o processo de inflamação em pacientes com LES é mediado por depósito de imunocomplexos em tecidos, que afetam quase todos os órgãos do corpo, mais frequentemente a pele e os rins (Nordqvist *et al.*, 2022). Inclusive, o rim é um dos órgãos mais afetados pela LES (Liu *et al.*, 2022).

As doenças autoimunes, como a LES, geram uma resposta de autoanticorpos que são reguladas por fatores genéticos, epigenéticos e infecciosos, além de gatilhos ambientais externos e internos, como os hormônios e a microbiota. Nesse contexto, já é bem esclarecido que o estrogênio, seja ele endógeno ou exógeno, contribui na imunopatologia do LES (Casali *et al.*, 2020).

Um dos gatilhos ambientais investigado por Dong *et al.* (2023) é o bisfenol, que é um composto químico presente em vários materiais de plástico. Em pesquisas realizadas em camundongos com LES, a exposição ao bisfenol A aumenta a expressão de células Th17, produzindo maior quantidade de IL-17, aumentando a progressão da LES (Dong *et al.*, 2023).

Os efeitos do estrogênio têm sido atribuídos aos receptores de estrogênio nucleares (ERs), ER α e ER β , que regulam predominantemente a transcrição (Zhang *et al.*, 2023). Nesse contexto, o estrogênio é um hormônio nuclear que modifica as barreiras celulares ou de imunidade. Isso ocorre devido à ligação do receptor de estrogênio, ER α , que se caracteriza como um receptor de classe I, ao locus da cadeia pesada da imunoglobulina (Jones *et al.*, 2020).

Ademais, o receptor γ relacionado ao estrogênio (Esrrg) controla as células T reguladoras por meio da homeostase das mitocôndrias. A deficiência

de Esrrg prejudica a manutenção e função das células T reguladoras, fazendo com que haja uma ativação em larga escala dessas células e desenvolva uma autoimunidade. Essas células T reguladoras deficientes apresentam mitocôndrias desreguladas, com o consumo de oxigênio diminuído. Isso provoca uma diminuição da produção de células TCD4+ em pacientes com LES (Li *et al.*, 2021).

Ao contrário do estrógeno, a testosterona atua como um fator protetor em relação ao LES. Assim, a diferença de concentração desse hormônio explica o aumento da incidência do lúpus em mulheres em relação aos homens (Abdolahpour *et al.*, 2025). Jones *et al.* (2020) afirma que o estrogênio influencia a composição dos enalteossomos, que são partículas que atuam no processo de resposta imunológica, e auxilia na formação do loop de DNA. Isso também ajuda a explicar o motivo das mulheres terem uma expressão de anticorpos diferente da expressão dos homens.

Nesse contexto, defeitos nos receptores de estrógeno e testosterona podem prejudicar a resposta fisiológica a esses hormônios, mesmo quando a quantidade desses hormônios está dentro dos limites de normalidade. Por esse motivo, é preciso que não apenas a taxa hormonal seja avaliada, mas também a concentração sérica desses receptores (Abdolahpour *et al.*, 2025).

Além disso, o estrogênio contribui para uma resposta mais intensa dos anticorpos das mulheres mediante às vacinas microbianas em contrapartida, também leva a uma propensão à autoimunidade (Casali *et al.*, 2020).

O hormônio estradiol se conecta aos receptores de estrogênio dentro da célula, ER α e/ou ER β . Isso faz com que os receptores se movam para o núcleo da célula e se liguem ao DNA, controlando quais genes são ativados e regulando vários processos fisiológicos (Abdolahpour *et al.*, 2025).

No metabolismo fisiológico normal, quando as células são estimuladas por fatores de crescimento, nutrientes e estresse oxidativo, a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR é ativada para regular alterações intracelulares correspondentes. Além disso, essa via desempenha papel fundamental na diferenciação de células Th. A expressão de células Th17 dependem da transcrição do fator ROR γ t, reguladas pela via de sinalização mTOR e AhR. Essa via de sinalização induz a autofagia anormal em camundongos com LES. A IL-17 é uma das principais citocinas secretadas pelas células Th17 e se relaciona com o desenvolvimento de várias respostas inflamatórias e doenças autoimunes (Dong *et al.*, 2023).

Em paciente com LES foi encontrado autoanticorpos anti-GPER1. Assim, foi encontrada uma relação entre os níveis de IgG anti-GPER1 e a atividade da doença, podendo ser usados como biomarcadores sorológicos no diagnóstico e no acompanhamento de paciente com LES (Zhang *et al.*, 2023).

4.2 Complicações lúpicas

Uma das principais complicações secundárias do LES é a osteoporose e consequentemente fraturas. Na osteoporose, a homeostase óssea é desviada para a reabsorção óssea, afetando tanto o osso cortical, como o trabecular (Nordqvist *et al.*, 2022).

Outra consequência do LES é a síndrome nefrótica, que é resultado principalmente da deficiência na lipase hepática, fazendo com que os lipídeos sejam liberados e causando hipertrigliceridemia. A homeostase anormal do colesterol no tecido renal é outro mecanismo de lesão renal devido ao tráfego defeituoso do colesterol. O aumento do ácido úrico aumenta os níveis de colesterol, fazendo com que aumente os níveis de proteinúria. Assim, o controle do nível sérico de lipídeos pode contribuir para a melhora da lesão renal no paciente com LES (Liu *et al.*, 2022).

Os inibidores de histona desacetilase (IHDs), como o butirato e propionato, são gerados por bactérias comensais do intestino durante a digestão das fibras alimentares e são um tipo de ácido graxo de cadeia curta. Esses inibidores de histona desacetilase atuam prevenindo e amenizando as repostas desregulada de autoanticorpos, mantendo um certo nível de anticorpos protetores contra patógenos. No intestino a alta concentração de IHDs faz com que a IgA seja produzida abundantemente, formando, juntamente com o muco, uma barreira que cobre as células epiteliais e forma uma barreira que neutraliza patógenos. Nesse contexto, o estrógeno bloqueia essa proteção contra doenças autoimunes fornecida pelos IHDs. Desse modo, isso também explicaria o motivo das mulheres serem mais propensas a doenças autoimunes, como o LES (Casali *et al.*, 2020).

4.3 Tratamento

Um dos principais entraves no tratamento do LES é a falta de previsibilidade da doença, causando um atraso no diagnóstico definitivo e tratamento oportuno. Ao prever a doença há possibilidade da administração precoce de medicamentos que inibem a progressão da doença (Abdolahpour *et al.*, 2025).

Devido ao curso da doença, que pode ser imprevisível, as crises podem levar a danos em vários órgãos. Assim, é necessário um tratamento imunossupressor a fim de suprimir a autofagia anormal de células (Mertz *et al.*, 2022).

Até o momento não existem tratamentos medicamentosos antiosteoporose para pacientes com osteoporose secundária à LES. Nesse contexto, o tratamento com complexo de estrogênio seletivo de tecido resultou em efeitos protetores, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, evitando possíveis fraturas e trazendo novas esperanças no tratamento do LES (Nordqvist *et al.*, 2022).

Ademais, foi mostrado que o tratamento com complexo de estrogênio seletivo de tecido (TSEC) não agrava o lúpus em ratos e que inclusive protegem contra a perda óssea associada ao lúpus pós-menopausa. Isso indica que futuramente esse tratamento poderá ser usado em mulheres com osteoporose e LES após a menopausa (Drevinge *et al.*, 2024).

É importante visar que a maioria dos estudos citados concentrou sua temática em mecanismos específicos, seja por meio hormonal ou via de sinalização. Contudo, apesar de ser uma visão muito importante para nos trazer explicações sobre detalhes moleculares, apresenta uma abordagem muito fragmentada da interação dos fatores que contribuem para a fisiopatologia do LES. Ademais, a maioria dos estudos foram realizados em animais, como camundongos, o que levanta suspeitas da fisiopatologia em humanos, tendo em vista que certas diferenças podem alterar o resultado da pesquisa.

Em relação às limitações da pesquisa, os estudos selecionados podem não abranger todo o tema existente na literatura. Além disso, a avaliação crítica individual é uma limitação desse tipo de metodologia.

5 CONCLUSÃO

A literatura mostra que o estrogênio é um dos principais moduladores da resposta imunológica do LES, tendo a testosterona como um fator protetivo. Além disso, compostos ambientais como bisfenol A e a microbiota intestinal também possuem função na ativação das vias inflamatórias que estão associadas ao LES, como a via PI3K/Akt/mTOR.

Complicações, como a osteoporose e a síndrome nefrótica, agravam o quadro clínico e diminuem a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, apesar dos avanços no tratamento, ainda há mecanismos imprevisíveis na doença que dificulta a criação de um tratamento mais eficaz.

Nesse contexto, é necessário buscar estratégias terapêuticas a fim de modular a resposta imune desregulada e prevenir complicações ósseas, dérmicas e renais. A compreensão sobre os mecanismos hormonais, ambientais e moleculares envolvidos na patogênese da doença não apenas proporciona o entendimento sobre a doença, mas também abre caminhos para intervenções que possam minimizar o impacto desta condição debilitante na vida dos pacientes.

A busca por uma clareza nos processos fisiológicos, identificação de novos biomarcadores e desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais específicas são passos fundamentais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

REFERÊNCIAS

- ABDOLAHPOUR, S. *et al.* The Effect of Estradiol and Testosterone Levels Alone or in Combination with Their Receptors in Predicting the Severity of Systemic Lupus Erythematosus: A Cohort Study. **Iranian journal of medical sciences**, v. 50, n. 2, p. 69–76, 2025.
- ALMAANI, S.; MEARA, A.; ROVIN, B. H. Update on Lupus Nephritis. **CLInical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 5, p. 825–835, 2016.
- BULTINK, I. E. M. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 1, p. 2–8, 2011.
- BYNOTÉ, K. K. *et al.* Estrogen receptor- α deficiency attenuates autoimmune disease in (NZB × NZW)F1 mice. **Genes and Immunity**, v. 9, n. 2, p. 137–152, 2008.
- CASALI, P. *et al.* Estrogen Reverses HDAC Inhibitor-Mediated Repression of Aicda and Class-Switching in Antibody and Autoantibody Responses by Downregulation of miR-26a. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.
- COLASANTI, T. *et al.* Autoantibodies to estrogen receptor α interfere with T lymphocyte homeostasis and are associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 3, p. 778–787, 2011.
- DONG, Y. *et al.* Increased levels of IL-17 and autoantibodies following Bisphenol A exposure were associated with activation of PI3K/AKT/mTOR pathway and abnormal autophagy in MRL/lpr mice. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 255, p. 114788, 2023.
- DREVINGE, C. *et al.* Treatment with a tissue-selective oestrogen complex does not affect disease pathology but reduces pre-BI cells in lupus-prone mice. **Revista escandinava de reumatologia**, v. 53, n. 1, p. 49–58, 2024.
- E. KASSI; P. MOUTSATSOU. Estrogen Receptor Signaling and Its Relationship to Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2010, p. 1–14, 2010.
- FELTEN, R. *et al.* 10 most important contemporary challenges in the management of SLE. **Lupus Science & Medicine**, v. 6, n. 1, p. e000303–e000303, 2019.
- JONES, B. G. *et al.* From Influenza Virus Infections to Lupus: Synchronous Estrogen Receptor α and RNA Polymerase II Binding Within the Immunoglobulin Heavy Chain Locus.. **Viral Immunol**, v. 33, n. 4, p. 307–315, 2020.
- LI, W. *et al.* Lupus susceptibility gene Esrrg modulates regulatory T cells through mitochondrial metabolism. **JCI Insight**, v. 6, n. 14, 2021.

LIU, H. *et al.* Elevated serum cholesterol levels are associated with proteinuria over 0.5 g/day in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 36, 2022.

LOPEZ, R. *et al.* Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. **Lara D. Veeken**, v. 51, n. 3, p. 491–498, 2011.

LOU, H.; LING, G. S.; CAO, X. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: From immunopathology to therapeutic target. **Journal of Autoimmunity**, v. 132, p. 102861–102861, 2022.

MENDES, K. D. S; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto Enfermagem**, 2019.

MERTZ, P. *et al.* Fatigue is independently associated with disease activity assessed using the Physician Global Assessment but not the SLEDAI in patients with systemic lupus erythematosus. **RMD Open**, v. 8, n. 2, p. e002395, 2022.

NORDQVIST, J. *et al.* A tissue-selective estrogen complex as treatment of osteoporosis in experimental lupus. **Lupus**, v. 31, n. 2, p. 143–154, 2022.

WAHREN-HERLENIUS, M.; DÖRNER, T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. **The Lancet**, v. 382, n. 9894, p. 819–831, 1 ago. 2013.

WARDOWSKA, A. *et al.* Alterations in peripheral blood B cells in systemic lupus erythematosus patients with renal insufficiency. **International Immunopharmacology**, v. 83, p. 106451–106451, 2020.

WECKERLE, C. E.; NIEWOLD, T. B. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 40, n. 1, p. 42–49, 2010.

ZHANG, X. *et al.* Autoantibodies targeting to GPER1 promote monocyte cytokines production and inflammation in systemic lupus erythematosus. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, 2023.