

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT STRATEGIES

KELVIN ALVES NAZARÉ¹, WASHINGTON DE SOUZA LEAL¹, ESTER LOUZADA FERNANDES¹, FILLIPE CÁSSIO SOUZA SILVA¹, MARIA ELOÍSA DA SILVA ARAÚJO¹, DELIZETE NASCIMENTO ALVES MELO¹, BRUNA TALIA FERREIRA RODRIGUES¹, LEONARDO ARAÚJO LOPES^{2*}

1. Acadêmico de Graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G; 2. Professor Mestre, Docente da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G

* Rua pêssegos, 48, Limoeiro, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35162-465. alveskbmd@gmail.com

Recebido em 03/03/2021. Aceito para publicação em 23/04/2021

RESUMO

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória de característica crônica. Possui a etiologia desconhecida, porém fatores genéticos e ambientais são largamente associados à sua prevalência. O LES possui uma variável gama de manifestações clínicas, o que acaba retardando o diagnóstico definitivo, e conseqüentemente a introdução ao tratamento. Suas manifestações clínicas geralmente se apresentam com surtos intercalados por períodos de remissão. No Brasil, a estimativa é de 8,7 novos casos de LES a cada 100.000 pessoas, sendo mais comum em mulheres com idade entre 15 e 45 anos. O diagnóstico é baseado em avaliação clínica e exames laboratoriais, com a finalidade de verificar alterações teciduais e funcionais decorrentes do processo inflamatório, além de testes que confirmem a presença de autoanticorpos. O tratamento irá depender da intensidade e do prejuízo funcional e fisiológico para o paciente, visando estabelecer a homeostase do sistema imune e o controle dos sintomas apresentados. O objetivo do trabalho foi descrever através de uma revisão de literatura, a fisiopatologia, os principais métodos de diagnóstico e tratamento do LES.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamatória; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease. It has an unknown etiology, but genetic and environmental factors are largely associated with its prevalence. SLE has a variable range of clinical manifestations, which ends up delaying the definitive diagnosis, and consequently the introduction to treatment. Its clinical manifestations usually present with outbreaks interspersed with periods of remission. In Brazil, the estimate is 8.7 new cases of SLE for every 100,000 people, being more common in women aged between 15 and 45 years. The diagnosis is based on clinical evaluation and laboratory tests, with the purpose of verifying tissue changes resulting from the inflammatory process, in addition to tests that confirm the presence of self-antibodies. The treatment will depend on the intensity and the physiological functional impairment for the patient, aiming to establish the homeostasis of the immune system and the control of the symptoms presented. The

objective of the work was to show, through literature review, the main diagnostic methods and treatment strategies for Systemic Lupus Erythematosus.

KEYWORDS: Inflammatory; Diagnosis; Treatment.

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória de característica crônica. Sua etiologia desconhecida sugere uma origem multifatorial relacionada a fatores genéticos, ambientais e hormonais¹.

O mimetismo molecular entre vírus e componentes do corpo causando uma reação cruzada, assim como a influência do estrogênio associado à alta prevalência em mulheres durante a gestação, e da presença dos genes HLA-DR2 ou DR-3, a exposição aos raios ultravioleta e o uso de medicamentos como Hidralazina são alguns fatores de risco apontados por cientistas em todo o mundo².

No Brasil, a estimativa é de 8,7 novos casos de LES a cada 100.000 pessoas. Sua manifestação é mais comum em mulheres, especialmente com faixa etária entre 15 e 45 anos³.

O LES possui uma variável gama de manifestações clínicas, caracterizada por ser uma doença grave e multissistêmica, pode acometer os mais diversos órgãos e sistemas, como o cardiovascular, sistema nervoso central, hematopoiético e os rins⁴.

O prejuízo das funções metabólicas devido à disfunção desses sistemas pode ser grave, e em alguns casos levar ao óbito. Os sintomas relatados pelos portadores da LES são particulares, pois irão depender do tecido acometido. Porém, a fadiga, dor e inchaço nas articulações, além de lesões discóides na pele, são sintomas comuns da doença⁵.

A história clínica do paciente associada a exames laboratoriais complementares constitui os métodos de diagnóstico do LES. O exame diferencial que garante uma maior precisão são os testes imunológicos. Devido os sintomas serem comuns a outras doenças, a

confirmação do diagnóstico é na maioria das vezes tardio e acaba retardando o início do tratamento⁶.

O tratamento é individual, e se baseia nas manifestações clínicas relatadas. Objetiva-se com o tratamento preservar órgãos e tecidos acometidos, além de auxiliar na homeostase do sistema imune. Em muitos casos, a necessidade da mudança de hábitos dificulta a adesão ao tratamento, o que corrobora para as recorrências típicas da doença⁶.

Diante destas considerações, o objetivo deste trabalho foi descrever através de uma revisão de literatura, a fisiopatologia, os principais métodos de diagnóstico e tratamento do Lúpus eritematoso sistêmico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, utilizando-se Livros de Imunologia Celular e Molecular, além dos bancos de dados *Google Acadêmico*, *SciELO* e *PubMed*. Foram selecionados artigos disponíveis online em texto completo, sendo utilizados somente documentos publicados entre os anos de 2015 e 2021. As palavras chave utilizadas foram: Lúpus eritematoso sistêmico, diagnóstico, fatores de risco, tratamento, e exames laboratoriais. Foi realizada uma leitura analítica e seletiva dos artigos de acordo com o interesse e relevância para o estudo. Os artigos foram agrupados por assunto, e em seguida ocorreu a interpretação, discussão e apresentação da revisão da literatura.

3. DESENVOLVIMENTO

Autoimunidade

A autoimunidade é uma condição em que o sistema imunológico do organismo afeta regiões do próprio corpo, acarretando processos inflamatórios e prejudiciais aos tecidos saudáveis⁷. A tolerância imunológica é o mecanismo responsável pela falta de resposta aos autoantígenos, isto é, a capacidade de discriminar entre os antígenos próprios e não próprios⁸.

As complicações autoimunes são compostas por um grupo heterogêneo de doenças, uma vez que as causas das mesmas não são completamente compreendidas, tendo envolvimento de uma variedade de fatores regulatórios de importantes vias moleculares e celulares no organismo, e quando comprometidos podem acarretar falhas nesse processo e contribuir para que o organismo não consiga mais sustentar a tolerância a suas próprias moléculas⁹.

A tolerância imunológica pode ser dividida em central e periférica. A tolerância imunológica central é relacionada aos autoantígenos presentes na medula óssea e no timo, e seus principais mecanismos regulatórios são a produção de células T reguladoras e indução da apoptose em células imaturas que apresentem alta afinidade por antígenos próprios. Essa seleção negativa inclui a apresentação de proteínas abundantes no organismo tais como proteínas plasmáticas, e da superfície das células¹⁰.

A tolerância periférica ocorre quando há um reconhecimento por parte das células T aos autoantígenos nos tecidos periféricos. Neste caso, seus principais mecanismos envolvem a inativação funcional (anergia), morte celular, ou supressão pelas células T supressoras¹¹.

A anergia clonal ocorre devido à falta de co-estimulação adequada para a sua ativação, tornando células não funcionais, até que haja mudança nas condições do ambiente e desencadeamento da autoimunidade. Seus mecanismos incluem a falência da produção da interleucina 2 (IL-2) devido a apresentação inapropriada do antígeno¹⁰.

Já a apresentação inapropriada desses antígenos decorre da diminuição dos sinais co-estimuladores, tais como baixa quantidade de IL-1, como também a falha na interação entre as proteínas CD40L e CD40 em células T e B, respectivamente¹².

Dessa forma, as doenças autoimunes ocorrem pela ativação de células T auxiliares (CD4) autorreativas, e tais reações podem ser induzidas por células Th-1 e mediadas por células, ou por Th-2 e mediadas por anticorpos¹³.

Essa seleção clonal permite que sejam apresentados antígenos próprios as nossas células, e sua ativação irá depender da intensidade da resposta e a capacidade de reconhecê-los. Tal processo é minucioso, e qualquer falha pode ser oportuno para o surgimento de uma doença autoimune¹².

Esta variável gama de fatores regulatórios mediados por via moleculares quando não expressas corretamente, ou sobre interferência de fatores ambientais podem destonar o controle da autoimunidade¹³.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

A palavra “Lupus” vem do latim que significa lobo e eritematoso vem do grego “erito” que significa vermelho, devido sua atividade desencadeadora de quadros inflamatórios muito intensos. Se tratando de doenças autoimunes, Oliveira (2015)¹⁷ destaca o LES por sua intensa produção de autoanticorpos responsáveis pelo acometimento de lesões aos portadores desta doença. Para a área clínica e laboratorial, os autoanticorpos que mais se destacam são aqueles conduzidos para antígenos celulares e antígenos citoplasmáticos. Embora sejam abundantemente encontrados e já se ter registrado mais de 160 especificidades antigênicas, não são todos os autoanticorpos que possuem ação patogênica comprovada, pois nem sempre é possível esclarecer o envolvimento destes na imunopatogenia do lúpus por modelos experimentais¹⁸.

A criação de autoanticorpos é direcionada as cromatinas que ficam dispersas na circulação decorrentes do processo de apoptose. Através de um mecanismo desregular nas células T, os linfócitos B são ativados e estimulados a produzirem anticorpos contra a cromatina de células saudáveis¹⁹.

Costa et al (2019)²⁰ complementam que pequenos

fragmentos das células que entram em apoptose são fagocitadas em situações normais do organismo. Na condição do LES a queda de corpos apoptóticos na circulação passa a ser reconhecida por uma IgM auto reativa que fica ancorada na célula B. A perda dessa autolerância corrobora para a produção de anticorpos IgG que ao se migrarem para a circulação, passam a combater os corpos apoptóticos que contém fragmentos de DNA.

O mecanismo de desenvolvimento de uma inflamação crônica tecidual qualquer procede pela caracterização da produção de anticorpos IgG contra o DNA ou pelo seu envelhecimento com fragmentos de histona, que a partir deste sistema desencadeiam um processo pró-inflamatório em vários tecidos por se tratar de um evento sistêmico²¹.

Uma manifestação clínica largamente encontrada e considerada o principal causador de morbimortalidade nesses pacientes é a nefrite lúpica. Atualmente alguns estudos relatam a associação de anticorpos com maior afinidade por tecidos específicos, tais como os anticorpos anti-dsDNA em disfunções renais, anticorpos anti-SSA e anti-SSB em acometimento cutâneo e anticorpos antifosfolípidos na Síndrome Antifosfolípide Secundária¹⁷.

Diversas são as consequências dessa resposta sistêmica, e sua gravidade irá depender do tecido acometido. Mira (2020)²² cita que sintomas como perda de cabelo, cansaço, dor corporal e lesões orais, podem ser apresentados nos pacientes portadores de LES. O processo fisiopatológico é bastante complexo, necessitando de uma equipe multidisciplinar para um acompanhamento eficiente e seguro para o paciente. Sua atividade sistêmica permite uma variabilidade de manifestações clínicas entre os pacientes, justificando a individualidade do tratamento e a composição multidisciplinar da equipe médica.

Diagnóstico

O diagnóstico do LES deve ser feito de forma minuciosa, uma vez que suas manifestações clínicas são inespecíficas na maioria das vezes, levando a um retardo no diagnóstico. De tal forma, o quadro clínico do paciente pode se agravar devido a falta de confirmação do diagnóstico e o tratamento ser tardio¹⁴.

O exame clínico da doença pode apresentar uma vasta variedade de sintomas, como articulações edemaciadas e doloridas, lesões na pele e na cavidade oral, febre, desgaste muscular e arritmias²³. Atualmente, os critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (2012) são utilizados na identificação de manifestações clínicas decorrentes do LES²⁴.

Os exames laboratoriais atuam de forma complementar com a finalidade de auxiliar no diagnóstico preciso da doença. Exames bioquímicos e hematológicos são utilizados com a finalidade de avaliar disfunções secundárias ao processo inflamatório característico. Parâmetros e marcadores para lesões teciduais, como inflamação renal aumentam a

percepção sobre a intensidade da doença¹⁴.

Sandri et al (2019)²⁵ citam que outros exames podem ser sugeridos para a identificação da inflamação que pode ser desencadeada pelo LES, entre estes exames são citados o VHS (Velocidade de Hemossedimentação) e a proteína C reativa.

Oliveira et al (2017)²⁶ complementam que o VHS tem se apresentado como um bom biomarcador, porém não se trata de um exame ouro para o diagnóstico confirmatório da doença, sendo primariamente empregado com intuito de acompanhamento da resposta ao tratamento.

Seus valores tendem a diminuir em resposta ao tratamento, porém, uma faixa de 5% a 10% dos pacientes que possuem atividade da doença apresenta o VHS dentro dos valores de referência. De toda forma, nenhum exame deve ser interpretado isoladamente, necessitando de uma avaliação sistêmica e de forma complementar á avaliação clínica²⁶.

Os principais marcadores para o LES são os testes que detectam a presença de autoanticorpos, especialmente os nucleares²⁷. Os autoanticorpos nucleares estão presentes em mais de 90% dos pacientes com LES, embora não sejam específicos para a doença²⁸.

Para sua detecção os métodos mais empregados são os testes de ANA (Anticorpos Antinucleares) e FAN (Fator Antinuclear), realizados por imunofluorescência indireta ou por testes de triagem por ELISA². Rodrigues et al (2017)²⁹ complementam que 95 % dos pacientes portadores de LES apresentam reações positivas ao teste de ANA em células HEp2, sendo um resultado positivo para o diagnóstico, mas que se obtém pouca utilidade para o acompanhamento da doença, devido este teste possuir uma baixa especificidade.

Os padrões de granulação na imunofluorescência indireta permitem a identificação de autoanticorpos presentes, sendo posteriormente indicada a dosagem dessas moléculas. O padrão nuclear homogêneo também conhecido como padrão difuso cora o núcleo de maneira homogênea, podendo ou não corar os nucléolos. Este tipo de padrão sugere a presença de anti-DNAs e anti-histonas, sendo estes autoanticorpos largamente encontrados no LES⁴¹.

Diferente do nuclear homogêneo, no padrão nuclear pontilhado fino, o núcleo dos anticorpos assume uma característica “arenosa”. Os anticorpos que mais estão relacionados a esse padrão de FAN são os Anti-La e Anti-Ro, sendo este último relacionado ao LES neonatal e cutâneo subagudo⁴².

De forma menos discreta quando comparado ao padrão apresentado acima, o nuclear pontilhado grosso se apresenta com pontos mais visíveis e corados no núcleo. Os anticorpos comumente encontrados nesse padrão são o Anti-RNP e Anti-SM, sendo este último considerado mais específico para o LES⁴².

O diagnóstico de LES é dificultado por vários fatores, além da inespecificidade dos sintomas e dos exames laboratoriais complementares¹⁵, ainda se trata

de uma doença recessiva e imprevisível, podendo haver remissões por anos, e um retorno agudo causando uma piora inesperada no quadro clínico do paciente. Os exames laboratoriais permitem uma avaliação da eficácia do tratamento e dos danos provocados pelo uso prolongado dos medicamentos²⁸.

Tratamento

O tratamento do LES têm como objetivo prevenir surtos agudos da doença, reestabelecer a homeostase do sistema imune, minimizando os casos de remissão e progressão da doença, com o intuito de promover uma melhor qualidade de vida para o paciente¹⁶. O tratamento é complexo e requer a participação ativa do paciente, além do acompanhamento médico e a avaliação da atividade da doença em resposta ao tratamento³⁰.

A resposta ao tratamento tem uma relação proporcional á adesão e aceitação das orientações médicas prescritas. O tratamento medicamentoso deve ser acompanhado de uma boa alimentação, prática de atividade física, proteção para pele e da exposição aos raios UV, entre outras ações que afetam a evolução da doença³¹.

A individualidade do tratamento é determinada de acordo com as manifestações clínicas do paciente e a atividade do LES, visto que esta possui períodos de atividade intercalados com períodos de remissão. O amplo arsenal terapêutico inclui anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos, imunossuppressores, glicocorticoides, antimaláricos, e agentes biológicos. O surgimento de depressão em pacientes com LES também vem justificando o uso de antidepressivos nesses casos específicos⁶.

Além dessas opções terapêuticas, Dalcin (2016)³² descreveu em seu relato de caso que a acupuntura mostrou-se efetiva como tratamento complementar, especialmente frente a dor e ansiedade dos portadores de LES. No entanto, se faz necessária a verificação de sua eficácia e segurança em um estudo com mais pacientes.

Uma classe medicamentosa muito utilizada para o controle de surtos agudos são os antimaláricos. Não se sabe ao certo seus mecanismos, mas algumas hipóteses sugerem uma ação inibitória da atividade dos endossomos, alterando moléculas de HLA de classe II, além de bloquear receptores endossômicos com diminuição na produção de interferon alfa e consequentemente, na ativação de Linfócitos T CD4+, apresentando potencial de redução da inflamação³³.

No entanto, seu uso prolongado pode causar efeitos colaterais, como retinopatia pigmentar irreversível, psicose, cefaleia e hiperpigmentação da pele e mucosas. Em casos de convulsões ou outra contra-indicação, a opção terapêutica escolhida deve ser reavaliada³⁴.

Furlan *et al* (2018)³³, relatou em seus estudos os efeitos colaterais do uso de antimaláricos que surgiram em um grupo de 118 mulheres com idade mínima de 18 anos, como demonstrado abaixo (Tabela 1).

Tabela 1: Sinais e sintomas de acordo com uso de antimaláricos em 118 pacientes. A fotossensibilidade acompanhada do surgimento de Rash Malar foram os sinais e sintomas mais comuns.

Sinais e sintomas	LES com antimaláricos (%)
Artrite	56,8
Rash Malar	60,7
Rash Discoide	41,1
Fotossensibilidade	74,5
Aftas Orais	47,0
Serosite	7,8
Glomerulonefrite	21,6
Convulsões	21,5
Psicose	13,7
Leucopenia	11,1
Linfopenia	31,3
Trombocitopenia	19,6

Fonte: FURLAN *et al*, 2018.

Outras classes utilizadas são os imunossuppressores e os glicocorticoides, que por possuírem ação rápida são utilizados principalmente em surtos agudos. Apesar do glicocorticoide ser uma das classes mais antigas de medicamentos utilizados para tratar a autoimunidade, ainda não existe uma padronização sobre a posologia ideal para as diferentes fases da doença³⁵.

O uso prolongado de glicocorticoides potencializam o surgimento de infecções nessa população, devido seus efeitos inibidores do sistema imune afetar respostas mediadas por células T e B, favorecendo o surgimento de infecções oportunistas³⁵.

No entanto, acredita-se que os imunossuppressores apresentam menor risco de infecções, e quando associados aos glicocorticoides esses riscos tendem a aumentar. Apesar de também atuarem na redução da atividade de células B e T, essa classe medicamentosa é considerada “poupadora” de glicocorticoides. Porém, ambas as classes são consideradas um fator de risco para o surgimento de infecções, necessitando de um manejo adequado na utilização desses medicamentos³⁷.

Uma nova opção terapêutica é o agente biológico Rituximab, um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra o CD20, molécula expressa em células B. Sua utilização *off-label* foi relatada pela primeira vez em 2002 e desde então, tem se empregado largamente. No entanto, a falta de estudos contundentes sobre seu uso gera a necessidade de estudos controlados e randomizados sobre sua eficácia e segurança³⁶.

Fernandes *et al*, 2016²⁴ descreveram uma ação favorável do Rituximab em um relato de caso de uma paciente de 21 anos, com diagnóstico de LES que evoluiu para uma anemia hemolítica autoimune e

lesões renais, necessitando de terapia renal substitutiva. Descreveram uma nítida melhora clínica com recuperação progressiva da nefrite e da anemia hemolítica, e citaram seu uso sobretudo em casos refratários a terapia habitual.

Além disto, outra substância fortemente associada ao desenvolvimento e manutenção da atividade do LES é a vitamina D. Esse hormônio é reconhecido por sua ação moduladora do sistema imune, e tem se tornado um objeto de estudo para distúrbios imunológicos de toda origem. No entanto, estudos recentes demonstram divergências significativas sobre seu uso de maneira suplementar ao tratamento habitual, como também na relação atividade da doença e níveis séricos dessa molécula³⁸.

Em um estudo de Simioni (2016)³⁹, realizado com 153 pacientes com LES e 85 controles, observou-se a relação entre níveis séricos de vitamina D, leucopenia e atividade do LES baseada no índice Sledai (Índice de atividade da doença). Concluíram, portanto, que os resultados obtidos demonstraram que os pacientes com LES tinham níveis mais baixos de Vitamina D, mas que essa deficiência não estava ligada a atividade da doença em si, mas ao quadro de leucopenia. Uma possível causa para essa baixa em sua concentração é a recomendação de evitar a luz solar, sendo esta a principal fonte de sua síntese.

Freitas, 2019⁴⁰ em sua tese de doutorado testou a atividade da vitamina D em modelos experimentais, utilizando de camundongos com LES induzidos por pristane, e concluiu ao fim de seus experimentos que houve uma ação moduladora da vitamina D na artrite, mas além de modificar o perfil de citocinas, não alterou o quadro clínico de lesões renais. Sugerindo uma diferença na interação da vitamina D nas diferentes bases moleculares.

4. CONCLUSÃO

Apesar do crescente número de estudos e publicações sobre patogenia, diagnóstico e tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico, não se tem ao certo uma padronização sobre os métodos de diagnóstico e tratamento que seja universal para toda a população. A característica inespecífica dos seus sintomas e a falta de conhecimento atual sobre seus mecanismos intrínsecos de ação corroboram para um retardo em seu diagnóstico. Por se tratar de uma doença que se apresenta sobre a forma crônica, esse diagnóstico tardio pode implicar em complicações irreversíveis na ausência de intervenção imediata. A grande variabilidade dos seus sintomas e de sua expressão em cada indivíduo torna o tratamento ainda mais individualizado, levando em consideração a intensidade da doença e os tecidos acometidos, com o intuito de preservar órgãos e sistemas, promover uma assistência que auxilie no ganho de sobrevida com qualidade de vida.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Skare TL, Dagostini JS, Zanardi PI, *et al.* Infecções e lúpus eritematoso sistêmico. *Einstein*. 2016. 14(1):47-51.
- [2] Colmán IA, Avila G, Acosta MA, *et al.* Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistêmico-LES. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2016. 14(1):94-109.
- [3] Santos SCD, Thiengo PCS, Gallasch CH, *et al.* Principais cuidados de enfermagem aos pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico: relato de experiência. *Revista Pró-universUS*. 2019. 10 (2): 39-47.
- [4] Errante PR, Perazzio SF, Frazão JB, Silva NP, Andrade LEC. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela divisão de reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016. 56(1):58-68.
- [5] Marrero WMB, Luna YV, Marrero WAB. Lupus eritematoso sistêmico. *Acta Médica del Centro*. 2017. 11(1):82-95.
- [6] Neder PRB, Ferreira EAP, Carneiro JR. Adesão ao tratamento do lúpus: efeitos de três condições de intervenção. *Psic., Saúde & Doenças* vol.18 no.1 Lisboa abr. 2017. 18(1), 203-220.
- [7] Suek LH, Peters HV, Navarro SD, Ribeiro CNM, Ribas JLC. Elementos externos que influem em doenças autoimunes. *Revista Saúde e Desenvolvimentos*. 2019. 5(8), 43-50.
- [8] Restrepo NC, Osorio IP, Escobar. JN, Tobón GJ. Doenças autoimunes e sua relação com os eixos imunológicos, neurológicos e endocrinológicos. *Revista Elsevier*. 2017. 16(7), 684-692.
- [9] Cintra LLA. Polimorfismo do gene hla de classe ii, em seu haplótipo dr, em pacientes adultos portadores de lúpus eritematoso sistêmico no estado de Pernambuco. [Dissertação]. Universidade Federal de Pernambuco. 2019.
- [10] Rodrigues BT. A importância das células T reguladoras no controle da autoimunidade. [Monografia]. Centro universitário de Brasília – Uniceub. Faculdade de ciências da educação e saúde. 2019.
- [11] Pinto MAC, Bani GMC, Paiva PMH. Mecanismo de indução de tolerância oral no tratamento de doenças autoimunes. Centro Universitário do Sul de Minas. 2015. [Acesso em 24 Abril. 2020] Disponível em: file:///C:/Users/Voc%C3%AA/Downloads/14358-Texto%20do%20Trabalho-44899-1-10-20180522%20(4).pdf
- [12] Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Imunologia Celular e Molecular*. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- [13] Espinosa EL, Urenda AM, Padilla LD, Salazar HP, Castro BH, Noyola MV, Amaro RG. Células T reguladoras en lupus eritematoso generalizado. *Gaceta Médica de México*. 2019. 155(1), 72-79.
- [14] Rodrigues DD, Nascimento EC, Carvalho LL, *et al.* Diagnóstico clínico e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico. *Revista de Patologia do Tocantins* 2017. 4(2): 15-20.
- [15] Sousa GA, Lima EC. Complicações do Lúpus Eritematoso Sistêmico e o Comprometimento da qualidade de vida. *Revista de enfermagem da Fiaciplac*. 2018. 2(2), 1-9.
- [16] Costi LR, Iwamoto HM, Neves DCO, Caldas CAM. Mortalidade por Lúpus Eritematoso Sistêmico no

- Brasil: Avaliação das causas de acordo com os bancos de dados de saúde do governo. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo. 2017. 57(16), 574-582.
- [17] Oliveira RC. Imunopatogenia do lúpus eritematoso sistêmico na Bahia: envolvimento de autoanticorpos e prolactina. [Tese]. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde. 2015.
- [18] Jorge MSG, Comin JDP, Wibelinger LM. Intervenção fisioterapêutica em um indivíduo com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjogren: relato de caso. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2016. 15(2), 231-237.
- [19] Mocarzel LOC, Lanzieri PG, Montes RA, Gismondi RAOC, Mesquita CT. Lúpus eritematoso sistêmico: revisão das manifestações cardiovasculares. *Revista Internacional de Ciências Cardiovasculares*. 2015. 28(3), 251-261.
- [20] Costa ALP, Júnior ACSS, Pinheiro AL. Fatores associados a etiologia e patogênese das doenças autoimunes. *Revista AMB - Associação Médica Brasileira*, Arquivo Catarinenses de Medicina. 2019. 48(2), 92-106.
- [21] Timóteo RP, Micheli DC, Teodoro RB, Freire M, Bertoncello D, Murta EFC, Murta BMT. Caracterização de marcadores inflamatórios associados a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016. 56(6), 497-503.
- [22] Mira R, Soriano LG, Cunha CB, Nascimento RC. Lúpus eritematoso sistêmico: novos paradigmas e manejo no atendimento emergencial – revisão de literatura. *Revista Científica HSI*. 2020. 4(1), 57-62.
- Galindo M, Molina RA, Álvarez JLP. Lúpus eritematoso sistêmico: etiopatogenia, manifestações clínicas, historia natural, testes de diagnósticos e diagnósticos diferencial. *Revista de Medicina*. 2019. 12(25), 1429-1439.
- [23] Fernandes MI, Figueiredo ECQ, Fernandes MAC, Dantas CMF, Ferreira IEL. Uso do rituximab no tratamento simultâneo da nefrite e da anemia hemolítica autoimune no lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso. *Revista saúde e ciência*. 2016. 5(1): 109 – 113.
- [24] Sandri JB, Vargas GC, Araujo CIF, Silva ER, Mildemberger TS, Navarro SD, Ribeiro CNM, Ribas JLC. Aspectos gerais do lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. 2019. 5(8), 51-66.
- [25] Oliveira JFC, Lopes JG, Fabricio LHZ, Tokarski MC, Martins LEAM, Penteado SR, Oliveira ME, Skare TL, Ribas LC, Ferreira RR. Relação da atividade clínica do lúpus eritematoso sistêmico medida pelo VHS, PCR e SLEDAL. *Revista Médica do Paraná, Curitiba*. 2017. 75(1), 67-72.
- [26] Costa ALP, Júnior ACSS, Pinheiro AL. Fatores associados a etiologia e patogênese das doenças autoimunes. *Revista AMB - Associação Médica Brasileira*. Arquivo Catarinenses de Medicina. 2019. 48(2), 92-106.
- [27] Aguayo L, Elena M. Biomarcadores imunológicos para o diagnóstico diferencial do lúpus eritematoso sistêmico. [Monografia] Universidad Mayor de San Simón. 2020.
- [28] Rodrigues DD, Nascimento EC, Carvalho LL, Silva RS. Diagnóstico clínico e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico. *Revista de Patologia do Tocantins*. 2017. 4(2), 15-20.
- [29] Almeida FP, Ferreira EAP, Moraes AJP. Efeito da instrução e automonitoramento sobre a adesão ao tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Temas em Psicologia*. 2019. 27(1), 173-187.
- [30] Gottschalk TA, Tsantikos E, Hibbs ML. Inflamação patogênica e seu direcionamento terapêutico no lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Fronteiras em Imunologia*. 2015. 6(1), article 550.
- [31] Dalcin MF, Alves FC, Salvi JO. O uso da acupuntura no tratamento de Lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso. *Revista Arquivos de Investigação em Saúde*. 2016. 5(5): 280-285.
- [32] Furlan FLS, Lemes MA, Pires CTF, Azevedo G, Bernardi GF, Simões YS, Dias MRMG, Skare TL. Qualidade de vida em tratamento de lúpus eritematoso sistêmico com antimaláricos. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2018. 16(1), 2-6.
- [33] Campos JM, Silva TM, Errante PR. Tratamento farmacológico no Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Unillus Ensino e Pesquisa*. 2017. 14(35), 85-97.
- [34] Skare TL, Dagostini JS, Zanardi PI, Nishihara RM. Infecções e lúpus eritematoso sistêmico. *Jornal Einstein, São Paulo*. 2016. 14(1), 47-51.
- [35] Pereira JA, Lima LV, Cunha MZ, Silveira AA. Anticorpos monoclonais para o tratamento dos lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás*. 2018. 1(1), 51-55.
- [36] Do Vale CCR. Lupus eritematoso sistêmico e infecção do trato urinário: agentes etiológicos, perfil de susceptibilidade, tratamento e seu resultado. [Dissertação] Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Ciências Médicas. 2015.
- [37] Oliveira BM, Almeida EBS, Pimentel KAS, Leite NC, Rosa SIC. Potencial imunomodulador da vitamina D: lúpus eritematoso. [Monografia] Centro Universitário de Várzea Grande. 2021.
- [38] Simioni JÁ, Heimovski F, Skare TL. Acerca de lúpus, vitamina D e leucopenia. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016. 56(3), 206-211.
- [39] Freitas EC. Avaliação da suplementação de vitamina D no desenvolvimento e evolução de lúpus eritematoso sistêmico em modelo experimental. [Tese]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2019.
- [40] Oliveira RC. Imunopatogenia do lúpus eritematoso sistêmico na Bahia: envolvimento de autoanticorpos e prolactina. [Tese]. Universidade Federal da Bahia. 2015.
- [41] Instituto Hermes Pardini. Padrões de FAN HEP-2, principais auto-anticorpos associados e associações clínicas mais frequentes.[acesso em 02 de mar. 2021]. Disponível em: http://hermespardini.com.br/imagens/impresso_87.pdf