



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 11, pp. 60356-60360, November, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25888.11.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: PARTICULARIDADES IMUNOLÓGICAS E INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Pedro Arthur Dias Soares*, Ana Beatriz Franco da Silva, Ana Maria Mota da Silva, Meire Lúcia Ferreira Lima, Monick Nielly Miranda, Sinara de Araújo Souza Silva, Ewerton Alves Silva, Maria Eduarda Silva Lima, Cristiane Santos Silva e Silva Figueiredo and Jeferson Noslen Casarin

Department of Biomedicine, CEUMA, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 14th August, 2022

Received in revised form

24th September, 2022

Accepted 29th October, 2022

Published online 30th November, 2022

KeyWords:

Sistema Imunológico.

Autoimune. LES. Doençaimune.

*Corresponding author:

Pedro Arthur Dias Soares

ABSTRACT

Objetivo deste trabalho é compreender os aspectos imunológicos dos Lúpus Eritematoso Sistêmico. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica por meio das bases de dados SCIELO, CAPES, MEDLINE e LILACS, no período de 2012 a 2022. O LES é caracterizado por um distúrbio no sistema imunológico inato e adaptativo, ocasionada pela combinação de fatores genéticos, imunológicos, ambientais e hormonais, com estreita relação do LES com deficiência nas células T reguladoras e os linfócitos B, as quais são responsáveis pelas manifestações clínicas da doença. O principal ponto observado foi a presença de autoanticorpos identificados por meio de exames laboratoriais, os quais são específicos para o LES. Tais anticorpos, juntamente com outros testes são imprescindíveis para o diagnóstico definitivo e correto do LES.

Copyright©2022, Pedro Arthur Dias Soares et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Pedro Arthur Dias Soares, Ana Beatriz Franco da Silva, Ana Maria Mota da Silva, Meire Lúcia Ferreira Lima, Monick Nielly Miranda, Sinara de Araújo Souza Silva, Ewerton Alves Silva, Maria Eduarda Silva Lima, Cristiane Santos Silva e Silva Figueiredo and Jeferson Noslen Casarin. "Lúpus eritematoso sistêmico: particularidades imunológicas e investigação laboratorial", *International Journal of Development Research*, 12, (11), 60356-60360.

INTRODUCTION

O sistema imune é responsável por proteger o organismo dos indivíduos contra agentes infecciosos. Assim, sempre que ocorre a ativação crônica das células desse sistema, em geral os Linfócitos T e/ou B, sem a manifestação de uma infecção ou outra causa preexistente, sugere-se a presença de uma doença autoimune. Tais doenças são causadas por falhas na morte programada das células T, que reagem atacando o próprio organismo (VASCONCELOS *et al.*, 2020). O Lúpus Eritematoso (LE) é considerado uma das patologias relacionadas a esse fenômeno, podendo ser manifestada de três formas: lúpus eritematoso discóide (LED); lúpus eritematoso sistêmico (LES) e lúpus induzido por droga. O LED limita-se à pele e pode ser caracterizado por inflamações cutâneas, presentes na face, nuca e couro cabeludo, sendo que, cerca de 10 a 20% evoluem para o LES, que é um estágio mais grave, podendo acometer órgãos e sistemas do corpo. Já o lúpus induzido por drogas é decorrente do consumo de determinadas substâncias nocivas, como drogas e medicamentos, sendo que, neste caso, as manifestações clínicas se encerram ao interromper o uso (SILVA, T.K.O 2021).

O LES, objeto de estudo deste trabalho, é caracterizado como uma doença inflamatória do tecido conjuntivo, de caráter crônico e multissistêmico, com heterogeneidade clínica e sorológica, ocasionada pela produção de autoanticorpos dirigidos contra antígenos nucleares e deposição de imunocomplexos (WEISS, J.E 2012). É descrita como uma doença rara e de maior incidência no sexo feminino, especialmente na fase reprodutiva, na faixa etária dos 15 aos 45 anos. Proporcionalmente, essa doença ocorre em 90% das mulheres e apenas 10% nos homens, e possui maiores chances de se desenvolver em pessoas da raça negra do que pessoas da raça branca (COSTA *et al.*, 2020). A etiologia dessa doença ainda não está totalmente esclarecida, mas estudos indicam que seja uma associação de fatores genéticos, hormonais, infecciosos e ambientais. Está relacionada principalmente a distúrbios imunológicos como o Fator Antinuclear (FAN), os Anticorpos Antinúcleo (ANA) positivo, complementos baixos, DNA fita dupla positivo, antígeno nuclear extraível e anticorpos antifosfolípidos (DALAL *et al.*, 2019). As manifestações clínicas incluem febre, fadiga, mal-estar, perda de peso, problemas renais crônicos, dermatológicos, neuropsiquiátricos, cardiovasculares e inflamações nas articulações (ENDERLE *et al.*, 2019). Os sinais e sintomas podem aparecer combinados entre si e

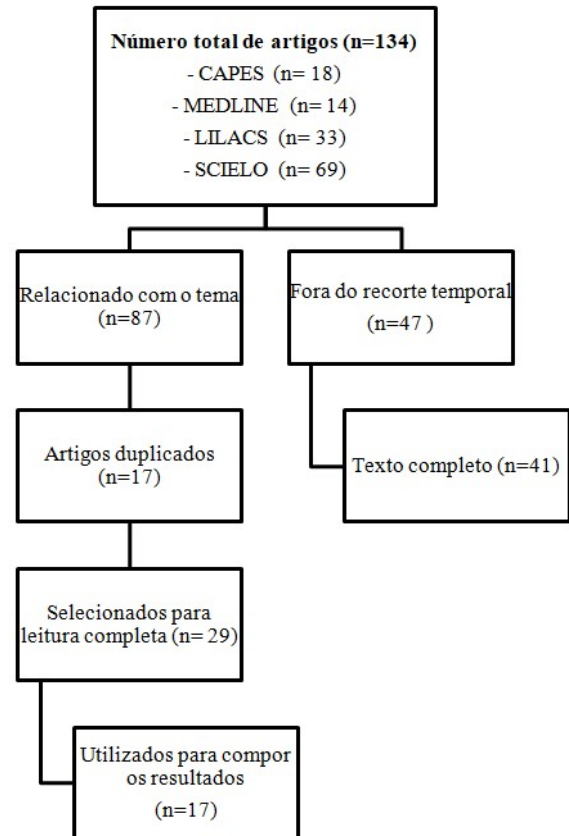
variar de pessoa para pessoa, e dependendo de seu período de descoberta, em casos mais graves, pode evoluir para inflamações no cérebro (YU *et al.*, 2021). De acordo com o American College Of Rheumatology, existem onze critérios estabelecidos para o diagnóstico positivo do LES, sendo que é obrigatório a presença de pelo menos quatro para paciente ser considerado portador da doença, dentre os quais podemos citar: lesão discóide, artrite, serosite, eritema malar, úlceras orais e/ou nasais, fotossensibilidade, presença de anticorpos antinucleares, comprometimento renal e em casos mais severos alterações neurológicas. Alguns pacientes com LES, entretanto, podem não apresentar os quatro critérios preconizados pela insituição anteriormente citada, sendo que estes são considerados casos raros (WALLACE, D.J & GLADMAN, D.D 2020). A evolução clínica do LES pode ser classificada em duas fases principais: a fase de atividade, a qual é desencadeada por fatores diversos, tais como os hormonais, genéticos, ambientais e psicológicos; e a fase de remissão, que tão pode está associada aos mesmos fatores. Dessa forma, a sintomatologia pode ser diversificada, sendo que a intensidade e a ocorrência dos sintomas pode está relacionada à fase que o paciente se encontra (MOREIRA *et al.*, 2020). O diagnóstico de LES é um tanto quanto difícil e após a sua conclusão há ainda outra dificuldade que é saber em qual fase está a patologia, visto que, alguns acometimentos decorrentes dela podem ser confundidos com manifestações fásicas. Nessa perspectiva, os exames laboratoriais são considerados de extrema importância tanto para diagnosticar, quanto para identificar a fase da doença (SANT'ANA, K.C & DE SIQUEIRA, E.C 2022). O LES ainda está desafiando toda a comunidade médica, pois apesar dos avanços terapêuticos, a pesquisa por biomarcadores que sejam confiáveis para o diagnóstico e para monitoramento ainda é um obstáculo (BENGTSSON *et al.*, 2016). Assim o levantamento bibliográfico tem de finalidade ressaltar as particularidades imunológicas e exames laboratoriais de pacientes com Lúpus (WALLACE, D.J & GLADMAN, D.D 2020). Isto posto, o objetivo deste artigo é compreender os aspectos imunológicos dos Lúpus Eritematoso Sistêmico, além de descrever a fisiopatologia dessa doença e analisar o diagnóstico bioquímico através dos exames laboratoriais.

METODOLOGIA

Para este trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando como fonte de pesquisa as bases de dados SCIELO (Scientific Electronic Library Online), portal de periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), MEDLINE (Medical Literature Analysis Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). As palavras-chaves adotadas foram: Sistema Imunológico. Autoimune. LES. Os critérios de inclusão adotados foram artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022, em idiomas português e inglês, que abordam sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico, os aspectos imunológicos e o diagnóstico laboratorial. Como critérios de exclusão, não serão considerados artigos de período anterior a 2012, em outros idiomas e que fujam do tema desta pesquisa.

Revisão Bibliográfica: Os resultados obtidos a partir da metodologia estão expostos na Figura 1, de forma que, quando colocados nas bases de dados, foram encontrados 134 artigos científicos baseados nas palavras chaves e ano de publicação, nos bancos de dados já citados. O segundo critério adotado foi a seleção de artigos relacionados com a temática e com texto completo, em seguida selecionou-se restaram apenas 29 para leitura completa. Após análise dos trabalhos, foram selecionados 17 artigos para compor efetivamente os resultados deste levantamento bibliográfico. No quadro a seguir serão apresentado (s) o (s) autor (es), ano de publicação, metodologia e os principais achados das publicações selecionadas para compor os resultados deste estudo. sistema imunológico inato e adaptativo, a qual não possui uma causa totalmente esclarecida, mas acredita-se que seja ocasionada pela combinação de fatores genéticos, imunológicos, ambientais e hormonais, sendo assim denominada de “Mosaico da Autoimunidade” (PEZZOLE, E.R & OSELAME, G.B 2014).

Estudos mais recentes demonstram uma estreita relação do LES com deficiência nas células T reguladoras e os linfócitos B, onde a acentuada estimulação do sistema imune resulta em um aumento da ativação das células T e das células dendríticas (DC's), e essas, por sua vez, induzem a produção de autoanticorpos pelos linfócitos B, seja pela interação direta com as células T ativadas, ou por citocinas produzidas pelas células dendríticas. Assim, esse cenário resulta em dano tecidual crônico e sistêmico, podendo progredir para quadros irreversíveis, acompanhados por uma má qualidade de vida e muitas vezes ao óbito do paciente (BENGTSSON *et al.*, 2016). Sendo assim, o texto a seguir será dividido em tópicos, de maneira a abordar especificamente os principais aspectos imunológicos relacionados ao desenvolvimento do LES, bem como o diagnóstico laboratorial dessa patologia.



Fonte: O autor, 2022

Figura 1. Fluxograma dos estudos selecionados

Predisposição genética: A Imunoglobulina A (IgA) é considerada o segundo anticorpo mais importante na proteção imune. Estudos demonstram que cerca de 5,2% das crianças e 2,6% dos adultos diagnosticados com LES possuem o anticorpo SIgAD. Considera-se que, os indivíduos com esse anticorpo apresentam excessiva absorção de antígenos, a ponto de ultrapassar a capacidade de eliminação dos mesmos, ocasionando assim uma reação cruzada com os autoantígenos (ALVES, H.B. & PEREIRA, F.R.A 2014). Outros estudos apontam ainda que diversas doenças autoimunes compartilham dos mesmos fatores genéticos, como o HLA, B8 e DR3. Esses fatores são responsáveis por alterações no sistema imunológico, especialmente nas células T reguladores, levam à SIgAD e à autoimunidade. O que se pode afirmar com certeza é que, as doenças autoimunes ocorrem mais frequentemente em pessoas com SIgAD do que na população em geral (PEZZOLE, E.R & OSELAME, G.B 2014).

Células B: As células B desempenham papel importante no desenvolvimento das doenças autoimunes, incluindo o LES e a ativação das células B, assim como a perda de tolerância aos autoantígenos está relacionada aos receptores do tipo Toll (TLRs) da imunidade inata, como o TLR7 (FILLATREAU *et al.*, 2021).

Quadro 1. Quadro sinóptico com a distribuição e organização dos artigos selecionados

Autor/Ano	Metodologia	Principais Achados
ALVES, H.B & PEREIRA, F.R.A 2014	Revisão sistemática.	Alterações hematológicas; Anemia ou trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia.
BENGTSSON <i>et al.</i> 2016	Estudo-controle com 30 pacientes diagnosticados com LES.	Estresse oxidativo. Metabolismo anormal do triptofano através da Descarboxilase dos L-Aminoácidos Aromáticos(AADC) ou da via da quinurenina.
FILLATREAU <i>et al.</i> 2021	Revisão sistemática.	Identificar estratégias para reequilibrar as vias TLR7 e TLR9 para reajustar o sistema imunológicohomeostase.
MOK, C.C 2018	Revisão sistemática.	Nova classificação SLICC ampliou os critérios clínicos e sorológicos para a classificação.
PEZZOLE, E.R & OSELAME, G.B 2014	Revisão de literatura.	Evidências sugerem que a vitamina D tem potencial na regulação da resposta imunológica e que a sua deficiência está presente em doenças como o LES.
SILVA, H.A.M 2014	Estudo analítico de corte transversal.	Polimorfismos <i>TNF-α</i> e <i>TNFβ</i> estão associados à susceptibilidade do LES.
SIMIONI <i>et al.</i> 2016	Estudo controle.	Os níveis séricos de vitamina D são menores nos pacientes com lúpus do que nos controles. Foi estabelecida uma relação negativa com a quantidade de leucócitos.
TEIXEIRA, T.D.M & COSTA, C.L.D 2012	Revisão de Literatura.	Correlaciona a deficiência de vitamina D e a atividade da doença, sendo necessária a suplementação.
WALSH <i>et al.</i> 2012	Estudo experimental.	Os autores determinaram que a doença autoimune em camundongos <i>Tlr7tg</i> depende de células B que recebem estimulação tanto por meio de vias inatas quanto por sinais derivados de células T e sugerem uma relação codependente entre células B e células T no desenvolvimento da autoimunidade.
YAP; CHAN, 2019	Revisão de Literatura.	Foi constatado que as anormalidades nas células B desempenham papéis centrais na patogênese do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e da nefrite lúpica (NL). A quebra nos mecanismos de tolerância central e periférica gera células B autorreativas que contribuem para a patogênese do LES e da NL.

Fonte: O autor, 2022.

Sempre que os receptores TLR7 se ligarem ao RNA de fita simples, os fatores que aumentam a expressão desse receptor, tais como polimorfismos e o sexo feminino, visto que o gene de TLR7 está localizado no cromossomo X, estarão associados a um risco maior de desenvolver LES (LEE *et al.*, 2016). Assim, a sinalização de TLR7 promoverá maior atividade das células B, incluindo a síntese de autoanticorpos, elevação da apresentação de antígenos às células T e a produção de citocinas, de modo que, todos esses fatores contribuirão para a patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico (WALSH *et al.*, 2012).

Células T: O entendimento do que são as células T é crucial para a compreensão da patogênese do LES. Dessa forma, as células T ou linfócitos T são um glóbulo branco, considerado o principal responsável pela efetivação da imunidade celular. Cada célula T possui um receptor em sua superfície com capacidade de interagir com um antígeno associado a uma molécula do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) na superfície da célula apresentadora de antígeno (APC) (PEZZOLE, E.R & OSELAME, G.B 2014). Apenas a apresentação do complexo antígeno-MHC não é suficiente para estimular a célula T, sendo necessária a interação molecular entre o linfócito T e a APC, por meio da coestimulação. As citocinas liberadas pela célula T atuam sobre a célula B induzindo a divisão celular, a troca de IgM por IgG e propiciando modificações na sequência molecular do anticorpo permitindo uma ligação mais forte com o antígeno. Assim, os linfócitos T poderão produzir autoanticorpos IgG de alta afinidade, uma vez que esse anticorpo está fortemente relacionado às lesões teciduais identificadas no LES (WALSH *et al.*, 2012). Os linfócitos B e T específicos dos autoantígenos que interagem para sintetizar autoanticorpos não estão presentes em pessoas saudáveis. Estudos mostraram que os anticorpos IgG possuem maior afinidade de ligação ao DsDNA (DNA de cadeia dupla) e por isso estão mais frequentemente relacionados às lesões teciduais observadas no LES do que os anticorpos IgM e IgG de baixa afinidade. Dessa forma, quanto maior a afinidade das imunoglobulinas com o antígeno, maior será a estimulação e proliferação celular (SILVA, H.A.M 2014). Existem ainda alguns trabalhos que abordam o papel das células T no LES e todos apontam que uma desregulação das respostas de LT helper (TH) resulta em níveis anormais de vários tipos diferentes de citocinas, as quais estão associadas à patogênese da doença (ALVES, H.B. & PEREIRA, F.R.A., 2014).

Autoanticorpos: De acordo com Cruz *et al.*, (2013) a produção de autoanticorpos é a principal característica imunológica relacionada ao

desenvolvimento do LES, sendo que o mais importante deles é o Fator Antinuclear (FAN). Segundo o autor, como o próprio nome sugere, esses anticorpos atuam contra os núcleos das células do organismo, e cada tipo de FAN está associado a um tipo de doença autoimune diferente. Vale ressaltar que, nem todas as pessoas com FAN positivo têm ou irão desenvolver algum tipo de doença autoimune, contudo, 98% dos indivíduos diagnosticados com LES possuem FAN positivo. O diagnóstico de FAN positivo juntamente com um quadro clínico sugestivo de doença autoimune, implica na solicitação de exames para pesquisa de outros anticorpos, a fim de identificar exatamente qual doença se trata, visto que o FAN positivo sugere a presença de um tipo de autoanticorpo, mas não especifica qual. Em relação aos autoanticorpos presentes no LES podemos citar: o Anti-DNA, que acomete o material genético das células, onde os valores elevados evidenciam a atividade da doença; e o Anti-SM que são altamente específicos para o LES e sua presença está associada ao acometimento do SNC (PEZZOLE; OSELAME, 2014). Citam-se ainda os autoanticorpos: Anti-RNP, que não é específico para o LES, mas pode ser encontrado com frequência no lúpus induzido por medicação; Anti-SSa/Ro que atuam contra o antígeno Ro, que é uma proteína citoplasmática pequena que está ligada ao RNA, a qual possui função desconhecida; Anti-SSB/La que também atuam contra partículas proteicas do RNA; Anti-Histoma, presente em cerca de 30% dos pacientes com LES e 96% em pacientes com lúpus induzido por drogas; Anti-Fosfolípido que também não é específico para o LES, mas é de grande importância devido ao seu alto potencial de coagulação, perda fetal e trombocitopenia; Anti-plaquetário que está associado a trombocitopenia; e o Anti-Ribossômico que devido ao acometimento do SNC pode desenvolver casos de depressão ou psicose (TEIXEIRA, T.D.M & COSTA, C.L.D 2012).

Diagnóstico laboratorial para o LES: O quadro clínico e os achados laboratoriais do LES são diversos, sendo que o diagnóstico precoce pode ser difícil devido à presença dos sintomas inespecíficos, como por exemplo: fadiga, dores articulares e febre. Dessa forma, o atraso entre o início dos sintomas, o diagnóstico subsequente e o início do tratamento podem resultar no desenvolvimento de danos sistêmicos (BREWER, B.N & KAMEN, D.L., 2018). O diagnóstico definitivo é feito através das manifestações clínicas associado aos achados laboratoriais e sorológicos, tais como: o hemograma, onde serão analisados os glóbulos brancos e vermelhos, as plaquetas, os reticulócitos e os índices hematimétricos; teste de coombs, que serve para confirmar a presença de anemia decorrente da produção de anticorpos contra as hemácias; FAN, que indica a presença de anticorpos dirigido contra substâncias presentes no núcleo celular;

testes da função renal e hepática; testes para marcadores inflamatórios, como Velocidade de hemossedimentação (VHS) ou Proteína C reativa (PCR); e o exame de urina, que identificará a ocorrência de proteinúria, visto que haverá o aumento desse componente em pacientes com LES (DE ALMEIDA *et al.*, 2012; MOK, C.C 2018). Os anticorpos antinuclear (ANA) são os achados mais importantes no LES, que apresentam sensibilidade de cerca de 98% para essa patologia, mas possui baixa especificidade, podendo ser encontrado em cerca de 20 a 23% dos indivíduos saudáveis, especialmente em pessoas mais velhas, além de possuir diagnóstico positivo para outras doenças crônicas autoimunes e não imunes, sendo assim considerado inadequado como único teste diagnóstico. Entretanto, o ANA é um excelente marcador para o diagnóstico do LES, sendo que o resultado negativo por imunofluorescência (IIFA) pode imediatamente excluir o diagnóstico (MOK, C.C 2018; ZUCCHI *et al.*, 2019).

Caso o paciente seja positivo para o exame ANA, devem ser realizados testes específicos, como o anti-dsDNA, anti-ENA (anticorpos nucleares dirigidos contra antígenos extraíveis), anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina) e complementos para que o diagnóstico seja confirmado (OKU, K & ATSUMI, T. 2018; YAP, D.Y.H & CHAN, T.M 2019). A titulação de ANA não deve ser utilizada para monitoração da atividade da doença, mas o título de anti-dsDNA e os níveis de complemento C3 e C4 são os testes sorológicos padrão para avaliar esse aspecto, denominado de “Sorologia do lúpus”. Os ENAs englobam diversos antígenos solúveis do citoplasma e núcleo celular, sendo que os principais antígenos usados para detecção de anticorpos anti-ENA são o Ro, La, Sm, RNP, Scl-40 e Jo-1. O anti-Sm é o anticorpo específico para o LES, encontrado em 15 a 30% dos pacientes, e é um dos critérios utilizados na sua classificação e distinção entre os outros tipos de lúpus (MOK, C.C 2018).

Os Fatores nucleares (FAN) também não são considerados específicos para o LES, mas estão presentes em praticamente todos os casos da doença ativa e podem reagir com componentes nucleares, e em nenhuma outra patologia possui frequência e valores tão elevados quanto no LES (SIMIONI *et al.*, 2016). Esse exame é realizado por meio de imunofluorescência indireta e possui alta sensibilidade, e por isso é considerado importante na pesquisa de doenças autoimunes, inclusive o LES (SOARES, J.L.M. F 2012). Diante disso, esse estudo demonstra que o diagnóstico do LES deve ser baseado na combinação das manifestações clínicas e na presença de achados imunológicos relevantes, e por isso nunca deve ser diagnosticado apenas por testes de anticorpos anormais, visto que muitos destes são inespecíficos para essa doença (DI BATTISTA *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Dentre os principais resultados encontrados, boa parte dos estudos indicou a atuação das células T e células B no desenvolvimento das doenças autoimunes, especialmente do LES, visto que, esses tipos celulares são capazes de induzir a divisão celular e produzir autoanticorpos IgG de alta afinidade, os quais estão fortemente associados às lesões teciduais sistêmicas características dessa doença. O principal ponto observado foi a presença de autoanticorpos identificados por meio de exames laboratoriais, os quais são específicos para o LES dentre os quais podemos citar: o FAN, o Anti-DNA, o Anti-SM e o ANA. Tais anticorpos, juntamente com outros testes são imprescindíveis para o diagnóstico definitivo e correto do LES, dado que, algumas das manifestações clínicas são inespecíficas, podendo ser confundidas com outras doenças autoimunes ou não imunes. Ademais, foram encontrados poucos trabalhos a respeito da especificidade de cada autoanticorpo citado anteriormete, sendo portanto, necessária a realização de estudos sobre cada um deles, a fim de mensurar sua importância no diagnóstico do LES. Outrossim, é crucial o conceito minucioso apoiado em conhecimento científico e pesquisas laboratoriais com o intuito de identificar e descrever as manifestações clínicas e diagnósticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

REFERÊNCIAS

- ALVES, H.B & PEREIRA, F.R.A. Parâmetros Clínicos Do Lúpus Eritematoso Sistêmico: A Autoimunidade Em Foco Às Lesões Generalizadas. *Revista EXPOPEP*, v. 1, n. 01, 2014.
- BENGTSSON, A.A.*et al.* Metabolic Profiling of Systemic Lupus Erythematosus and Comparison with Primary Sjögren's Syndrome and Systemic Sclerosis. *PLOS ONE*, v. 11, n. 7, p. e0159384, 2016.
- BREWER, B.N. & KAMEN, D.L. Doenças gastrointestinais e hepáticas no lúpus eritematoso sistêmico. *Clínicas de Doenças Reumáticas*, v. 44, n. 1, p. 165-175, 2018.
- COSTA, R.A.C.*et al.* Práticas integrativas e complementares no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico. *Facit Business and Technology Journal*, v. 1, n. 21, 2020.
- CRUZ, L. C. B. D. Neutropenia autoimune secundária em portadores de lupus eritematoso sistêmico. 2013. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2013.
- DALAL, D. S. *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico e gravidez: uma breve revisão. *O Jornal de Obstetrícia e Ginecologia da Índia*, v. 69, n. 2, p. 104-109, 2019.
- DE ALMEIDA, E. F.*et al.* Pesquisa de autoanticorpos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: revisão de literatura/Search for Autoantibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: literature review. *Revista Ciências em Saúde*, v. 2, n. 3, p. 68-78, 2012.
- DI BATTISTA, M.*et al.* Um ano em revisão 2018: lúpus eritematoso sistêmico. *Clin Exp Rheumatol*, v. 36, n. 5, p. 763-777, 2018.
- ENDERLE, D. C.*et al.* Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *FACIDER-Revista Científica*, v. 12, n. 12, 2019.
- FILLATREAU, S.*et al.* Sinalização do receptor Toll-like em células B durante o lúpus eritematoso sistêmico. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 17, n. 2, p. 98-108, 2021.
- LEE, Y. H.*et al.* Associação entre polimorfismos do receptor toll-like e lúpus eritematoso sistêmico: uma atualização de meta-análise. *Lúpus*, v. 25, n. 6, p. 593-601, 2016.
- MOK, C.C. Lúpus eritematoso sistêmico: o que os médicos de família devem saber em 2018. *Hong Kong Med J*, v. 24, n. 5, p. 501-11, 2018.
- MOREIRA, M. L. P.*et al.* Relação entre consumo de energia e fatores de risco cardiovascular em adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 39, 2020.
- OKU, K. & ATSUMI, T. Lúpus eritematoso sistêmico: nada obsoleto sua variedade infinita. *Reumatologia Moderna*, v. 28, n. 5, p. 758-765, 2018.
- PEZZOLE, E. R. & OSELAME, G.B. Fatores de risco para o lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura. *Revista Uniandrade*, v. 15, n. 1, p. 65-77, 2014.
- SANT'ANA, K. C. & DE SIQUEIRA, E. C. Uma abordagem geral do Lúpus Eritematoso Sistêmico: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 17, p. e11055-e11055, 2022.
- SILVA, H. A. M. Polimorfismos de base única em genes de interleucinas no lúpus eritematoso. 2014. 132 f. Tese de Doutorado (Pós-Graduação em Genética) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, 2014.
- SILVA, T. K. O. Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão de literatura das suas principais características. 2021. 86 f. Monografia (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.
- SIMIONI, J. A. *et al.* Acerca de lúpus, vitamina D e leucopenia. *Revista brasileira de reumatologia*, v. 56, p. 206-211, 2016.
- SOARES, J. L. M.F.*et al.* Métodos diagnósticos: consulta rápida. 2 ed. – Porto Alegre: Artmed, 2012.
- TEIXEIRA, T. D. M. & COSTA, C. L. D. The role of vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Revista de Nutrição*, v. 25, p. 531-538, 2012.
- VASCONCELOS, S. M. L.*et al.* Ingestão de vitamina D, fatores relacionados ao seu metabolismo e ao risco para sua deficiência em relação ao lúpus e fatores relacionados ao lúpus

- (LES). SEMEAR: *Revista de Alimentação, Nutrição e Saúde*, v. 2, n. 2, p. 8-22, 2020.
- WALLACE, D. J. & GLADMAN, D. D. Manifestações clínicas e diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico em adultos. *Atualizado. Waltham*, 2020.
- WALSH, E. R. *et al.* Dual signaling by innate and adaptive immune receptors is required for TLR7-induced B-cell-mediated autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 109, n. 40, p. 16276-16281, 2012.
- WEISS, J. E. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: More Than a Positive Antinuclear Antibody. *Pediatrics in Review*, v. 33, n. 2, p. 62-74, 2012.
- YAP, D. Y. H. & CHAN, T. M. Anormalidades de células B no lúpus eritematoso sistêmico e nefrite lúpica – papel na patogênese e efeito dos tratamentos imunossuppressores. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*, v. 20, n. 24, p. 6231, 2019.
- YU, H. *et al.* Biomarcadores Clínicos e Imunológicos para Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Biomolecules*, v. 11, n. 7, p. 928, 2021.
- ZUCCHI, D. *et al.* Um ano em revisão 2019: lúpus eritematoso sistêmico. *Clin Exp Rheumatol*, v. 37, n. 5, p. 715-722, 2019.
