

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA ABORDAGEM IMUNOLÓGICA

## SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: AN APPROACH IMMUNE

<sup>1</sup> BARBOSA, J. L. M.; <sup>2</sup>CARVALHO, G. G. Z.; <sup>3</sup>LOPES, D. C.; <sup>4</sup>QUADROS, A.V.; <sup>5</sup>SANTOS, J. H.;  
<sup>6</sup>GATTI, L.L.

<sup>1,2,3,4,5,6</sup>Departamento de Farmácia –Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

### RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença de etiologia desconhecida que pode afetar diferentes órgãos e sistemas do organismo onde existe a formação de auto-anticorpos que causam oclusão de pequenos vasos em órgãos variados, lesões teciduais provocadas por reações imunológicas, com formação de complexos antígeno-anticorpo e fixação de complemento. Tal descontrole imunológico pode ser causado por fatores ambientais, genéticos e hormonais. Seu diagnóstico inicialmente é difícil, mas provas sorológicas em testes laboratoriais ajudam a caracterizar o quadro clínico do paciente. O tratamento consiste em medicamentos e mudanças nos hábitos de vida

**Palavras-chave:** Lupus Eritematoso Sistêmico. Imunologia. Doenças Auto-Imunes.

### ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus is a disease of unknown etiology that can affect different organs and systems of the body where there is the formation of autoantibodies that cause occlusion of small vessels in various organs , tissue damage caused by immune reactions , with formation of antigen-complexes antibody and complement fixation . Such immune may be caused by uncontrolled environmental, genetic and hormonal factors. Its diagnosis is difficult initially , but serologic tests in laboratory tests help to characterize the clinical picture of the patient . Treatment involves medications and changes in lifestyle

**Keywords:** Lupus Erythematosus. Immunology. Autoimmune Diseases.

### INTRODUÇÃO

A principal função do sistema imunológico é fazer a defesa contra os agentes infecciosos que atacam o organismo, porém, até mesmo as substâncias que não são consideradas antígenos e não infecciosas são atacadas, basta o organismo reconhecê-las como substância estranha (OLIVEIRA, 2011). Estão incluídas a artrite reumatóide, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a polimiosite, a esclerose sistêmica, a dermatomiosite, as vasculites e a síndrome de Sjögren, dentre as doenças auto-imunes inflamatórias sistêmicas (GALINDO; VEIGA, 2010). São síndromes clínicas distintas, caracterizadas por várias alterações na resposta imune normal, onde o organismo perde a tolerância para os constituintes do próprio corpo. (VIGGIANO et al., 2008)

O lúpus é uma doença de etiologia desconhecida que pode afetar diferentes órgãos e sistemas do organismo onde existe a formação de auto-anticorpos, oclusão

de pequenos vasos em órgãos variados, lesões teciduais provocadas por reações imunológicas, com formação de complexos antígeno-anticorpo e fixação de complemento, além da citotoxicidade mediada por anticorpos anti-hemácias, antiplaquetários e antilinfócitos. (SATO et al., 2002). Diversos fatores como genéticos, hormonais e ambientais, podem causar um descontrole no sistema imunológico caracterizando as doenças auto-imunes. (NALDI et al., 2012)

LES pode aparecer em todas as regiões do mundo, e em todas as raças atingindo principalmente o sexo feminino, é uma doença rara que ocorre na fase reprodutiva, sendo para cada 1 homem com a doença pode ter de 9 a 10 mulheres com a mesma, podendo atingir número como 50/100.000 habitantes. (CHAHADE, 1995; BORBA, 2008). O LES no Brasil aparece com mais frequência na região sudeste, e ocorre mais entre caucasoides. Na população mundial a presença da doença é de 0,1 % podendo constatar números tais como de 1 para cada 250 mulheres negras norte-americanas. (CHAHADE et al., 1995)

O lúpus se classifica em três tipos: discóide, induzido e eritematoso.

O lúpus discóide consiste em inflamações cutâneas na pele, face, nuca e couro cabeludo, onde indivíduos que tem o lúpus discóide podem evoluir para o lúpus sistêmico. (NALDI et al., 2012)

Segundo Naldi et al. (2012), o lúpus induzido é devido o uso ou manipulação de alguns produtos químicos, medicamentos ou condições ambientais que podem fazer com que a doença se manifeste. Estudos comprovam que até mesmo os medicamentos para o tratamento do lúpus podem chegar a levar ao lúpus induzido, por deve-se que ter certeza do diagnóstico antes de iniciar o devido tratamento.

O lúpus eritematoso sistêmico acomete múltiplos órgãos e sistemas e pode ter manifestações clínicas e laboratoriais bastante pleiomórficas. O desequilíbrio do sistema imune produz auto-anticorpos dirigidos contra proteínas nucleares que participam da lesão tecidual. (MEINÃO; SATO, 2008). O lúpus eritematoso sistêmico consiste na forma mais grave da doença predominante em pele, articulações, rins, pulmões e sangue. (NALDI et al., 2012)

O LES é subdividido de acordo com seu acometimento, podendo ser classificado em:

- **Articular**, onde ocorre manifestações de dor, e também pode apresentar inchaço nas articulações, como na mão, joelhos e pés. (SATO et al., 2002)

- **Hematológico**, definido pela presença de queda nos níveis de hemoglobina, reticulose, aumento de DHL (Desidrogenase Láctica), aumento de bilirrubina indireta e teste de Coombs positivo, trombocitopenia, leucopenia e linfopenia. (SATO et al., 2002)

- **Vascular**, ocorre na fase ativa da doença, compromete artérias de pequeno calibre, como mucosa nasal, oral, mãos e pé. (VARGAS; ROMANO, 2009)

- **Oculares**, pode apresentar vasculite retinal, conjuntivite não específica e neurite óptica, uma manifestação grave pode ocorrer cegueira. (CRUZ, 2010)

- **Neuro-Psiquiátricas**, podem causar convulsões, psicose, alterações no humor ou comportamento, depressão, mas são menos frequentes. (MEINÃO; SATO, 2008)

- **Renal**, uma das mais preocupantes é a glomerulonefrite proliferativa difusa, pode ser assintomática no início, podendo apresentar alterações em exame de urina e sangue. Em casos mais graves apresenta hipertensão arterial, edema em membros inferiores e diminuição na quantidade de urina. E pode vir a ter insuficiência renal se não for tratada a tempo. (SATO et al., 2002)

- **Pulmonar**, pode ocorrer pleurite com ou sem derrame pleural. As manifestações mais graves são a inflamação intersticial, que leva a fibrose, e hemorragia intra-alveolar. (CRUZ, 2010)

- **Cardíaco**, pode manifestar quadro de pericardite ou mesmo com tamponamento cardíaco, os sinais podem variar entre dor torácica, atrito pericárdico, abafamento de bulhas, pulso paradoxal e estase jugular. (MAGALHÃES et al., 2003)

Devido a frequência, heterogeneidade das manifestações da doença e sua variedade em diferentes grupos populacionais, o presente trabalho tem como objetivo descrever sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico através de uma abordagem imunológica, bem como seu acometimento, diagnóstico e tratamento fundamentados em evidência científica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração da pesquisa foi realizado uma revisão sistemática, a partir de base de dados como: PubMed ( U.S National Library of Medicine ), MedLine (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SciELO ( Scientific Eletronic Library

Online). Durante a busca nas bases de dados, foram utilizados os descritores: Lúpus Eritematoso Sistêmico, Imunologia, Doenças auto-imunes. Para seleção dos artigos não foram utilizados filtros de data.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Manifestações Clínicas

#### Lesões Cutâneas

Cerca de 80% dos casos, na evolução da doença, são conhecidas como asa de borboleta as manchas avermelhadas no dorso do nariz e nas maçãs do rosto, podendo deixar cicatrizes se expostas à luz, pode ocorrer queda de cabelo, vasculite e fotossensibilidade. (SATO et al.,2002)

As mais comuns são as manifestações cutâneas, são divididas em inespecíficas e específicas conforme sua característica histológica e clínica. São classificadas como específicas: lesão aguda, subaguda e crônica, são encontradas também em outras doenças a lesão inespecífica. (VIANNA, 2010)

**Aguda:** é observada uma associação de lesões, sendo a mais comum o eritema muscular, surgem na atividade sistêmica da doença. (VIANNA, 2010)

**Subaguda:** são lesões de placas eritomasas descamativas, apresentando descamação. (VIANNA, 2010)

**Crônica:** apresenta lesões principalmente no couro cabeludo, na face, mãos e orelhas a mais conhecida é a lesão de asa de borboleta. (VIANNNA, 2010)

#### Articular

A frequência da artrite varia geralmente de 69 à 95%. Suas articulações são localizadas dos joelhos, punhos e mãos, sendo de caráter igual e constante, e sua característica não apresenta erosões ósseas. Dificilmente, a artrite pode apresentar deformidades redutíveis, decorrentes de subluxações, em razão de acometimento de cápsulas e tendões. Geralmente a necrose avascular acomete, os cêndilos femorais e cabeça, tubérculo umeral e platôtibial acomete cerca de 10% dos pacientes, podendo ser causada pela doença em atividade, uso de corticosteróides ou anticorpos antifosfolipides. (MEINÃO; SATO, 2008)

### **Hematológico**

Ocorrem alterações nas células do sangue devido à ação dos anticorpos contra essas células, assim causa sua destruição e provoca sintomas variáveis anemia, palidez de pele e mucosa, aumento do sangramento menstrual, plaquetopenia, cansaço, sangramento gengival e hematomas. (VARGAS; ROMANO, 2009)

As alterações hematológicas são definidas pela presença dos cinco critérios seguintes: reticulocitose, aumento bilirrubina indireta e queda dos níveis de hemoglobina, teste de Coombs positivo e aumento de DHL (Desidrogenase Láctica). (SATO et al., 2002)

### **Neuropsiquiátricas**

Nas manifestações neuropsiquiátricas ocorre a exclusão rigorosa de eventos secundários a outras condições clínicas que podem acontecer no LES, como infecções, distúrbios metabólicos ou uso de medicamentos. Pode prejudicar o sistema nervoso central e periférico. (BORCHER et al., 2005)

Sistema nervoso central: Estado confusional agudo, distúrbios cognitivos, psicose, desordens de humor, desordens de ansiedade, cefaleia, doença cerebrovascular, mielopatia, desordens do movimento, síndromes desmielinizantes, convulsões e meningite asséptica. (BORCHER et al., 2005)

Sistema nervoso periférico: Neuropatia craniana, polineuropatia, plexopatia, mononeuropatia simples/múltipla, polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (Guillain-Barré), desordens autonômicas, miastemia grave. (BORCHER et al., 2005)

### **Vascular**

O depósito de imuno-complexos presentes no endotélio vascular pode vir a causar vasculite; a ativação ao mesmo tempo das células endoteliais e das moléculas de adesão de neutrófilos pelas citocinas podem levar à casos de leucotromboses e vaso-oclusão. (WEST, 2002)

A vasculite é mais frequentemente responsável por cefaleia, transtornos cognitivos, mielopatia, papiledema, síndrome mental orgânica e disfunções neurológicas. (ELLIS, 1979; WALLACE, 1997)

## Oculares

As manifestações oculares do LES podem variar desde acometimento das pálpebras através da doença mucocutânea até doença vascular retiniana e envolvimento neuro-oftálmico. (JABS, 1986; YAP, 1998)

Os sinais que aparecer da retinopatia lúpica é uma inflamação dos pequenos vasos retinianos que são destruídos por material disforme formando algumas áreas de necrose fibrinóide e hialinização. As células inflamadas não são vista com frequência, podendo ser que as lesões são obtidas pelo armazenamento local de complexos imunes. (COPPELO, 1977)

Alterações fundoscópicas do LES normalmente é composta de manchas algodinosas com ou ausência de hemorragia intraretinianas, papiledema, hiperemia e edema retinianos, que podem acontecer mesmo na ausência de hipertensão intracraniana. (GOLD, 1972)

A coróide pode apresentar-se infiltrada de leucócitos e pode ser tão severa a ponto de destruir as camadas retinianas profundas. Pode ocorrer um grande deslocamento retiniano seroso, atrofia óptica e cegueira súbita estão sendo relatados. Obstrução das grandes arteríolas por trombose e espasmos também estão associados à vasculite. (COPPELO, 1977)

### Inflamações renais

A glomerulonefrite proliferativa difusa é a mais preocupante necessitando de tratamento de urgência ocorrendo em cerca de 50 % dos pacientes com lúpus. Inicialmente manifesta-se sem sintomas apresentando alterações em exame de sangue e urina. Já na forma mais grave apresenta aumento da pressão arterial, edema em membros inferiores, urina espumosa e diminuição da no volume de urina, se não tratada imediatamente evolui para insuficiência renal onde os rins perdem sua função, necessitando o paciente de dialise ou transplante renal. (SATO et al., 2002)

Tendo em vista a nefrite lúpica, na urgência, é a síndrome nefrótica pura, acometendo em grande maioria pacientes com glomerulonefrite membranosa; deve-se ser submetidos a biopsia renal todos os pacientes que apresentem manifestações sugestivas de nefrites. (MAGALHÃES et al., 2003)

## **Pulmonares**

Ocorre pleurite (inflamação das membranas que recobrem o pulmão) sendo de modo leve e assintomática, as membranas podem ser atingidas de forma independente ou simultânea. Caracteriza como manifestações mais graves a inflamação intersticial, que leva a fibrose, e hemorragia intra-alveolar. (CRUZ, 2010)

As manifestações pulmonares podem ocorrer de forma aguda causada pela pneumonite apresentando os sintomas: dispnéia, tosse, febre, hemoptise e pleurisia; também ocorrem de forma crônica sendo a doença pulmonar intersticial crônica que caracteriza-se por dispnéia progressiva, tosse seca, estertores pulmonares, basais em velcro e infiltrado pulmonar intersticial. (MEINÃO; SATO, 2008)

## **Cardíacas**

Apresenta manifestações de pericardite e os sinais variam entre dor torácica, atrito pericárdico, abafamento de bulhas, pulso paradoxal e estase jugular, sendo os três últimos a evidencia de tamponamento cardíaco em evolução. (MAGALHÃES et al., 2003)

Outras manifestações são descritas como endocardite asséptica em associação a anticorpos antifosfolípides, raramente apresenta endocardite verrucosa de Libman-Sacks e miocardite. A aterosclerose vem sendo mais frequente do comprometimento coronário que está relacionado a atividade inflamatória. (OLIVEIRA, 2011)

É possível observar com o exame radiológico do tórax a área cardíaca aumentada e o ecocardiograma mostra o espessamento pericárdio, derrame pericárdio, com ou sem sinais de tamponamento. (MAGALHÃES et al., 2003)

## **DIAGNÓSTICO**

O LES é uma doença que atinge diferentes sistemas, de início insidioso e variada apresentação clínica, fatores estes que inicialmente dificultam seu diagnóstico. Apesar de algumas alterações laboratoriais serem sugestivas, isoladamente não fazem diagnóstico de LES. (FREIRE et al., 2011)

Costuma-se estabelecer o diagnóstico de lúpus utilizando os critérios de classificação criado pelo *American College of Rheumatology* (ACR) que baseia-se na presença de pelo menos quatro critérios dos onze citados a seguir: eritema malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlceras nasais/orais, artrite, serosite,

comprometimento renal, alterações neurológicas, hematológicas, imunológicas e anticorpos antinucleares. (TAN et al., 1982; HOCHBERG, 1997)

Alterações tais como leucopenia, anemia, linfopenia, plaquetopenia e alterações do sedimento urinário reforçam o diagnóstico laboratorial de lúpus. A pesquisa de anticorpos ou fatores antinucleares (FAN) por imunofluorescência indireta utilizando como substrato as células HEp-2 é de extrema importância para o diagnóstico. Embora esse teste não seja específico para LES, sua positividade serve como triagem por sua alta sensibilidade (>95%). Raramente a pesquisa de FAN é negativa, porém, quando isso acontece recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-SSa/Ro, anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-RNP e células LE para melhor caracterização da clínica. (SATO et al., 2002)

Para a avaliação da atividade da doença pode ser utilizadas provas sorológicas como níveis séricos de interleucinas como IL-6, IL-10 e IL-16. (ISENBERG et al., 1986)

## **TRATAMENTO**

Para começar um tratamento o melhor a se fazer é procurar um especialista, imunologista e/ou reumatologista, devendo avaliar minuciosamente o quadro clínico, exames laboratoriais, e exames radiológicos pois se trata de uma doença complexa. (MAGALHÃES et al., 2003)

No tratamento do LES é usado medicamentos e algumas restrições para que o paciente tenha uma vida normal. (GALINDO; VEIGA, 2010)

Para os pacientes que sofrem de LES existe uma grande disponibilidade de medicamentos para o tratamento como anti-inflamatórios não-hormonais, corticóides, antimaláricos, imunossupressores, imunoglobulina endovenosa, anticorpos anti-CD20 e conta também com transplante de medula óssea quando necessário. (GALINDO; VEIGA, 2010)

Deve-se individualizar o tratamento com medicamento para que se tenha um melhor aproveitamento. A doença se agrava com o comprometimento de vários sistemas tendo que ser utilizada uma variedade de medicamentos no enfermo, podendo necessitar de uso de corticoide e imunossupressor, juntamente com a Talidomida quando se tem nefrite e lesões cutâneas. (SATO et al., 2002)

Esse tipo de tratamento pretende restabelecer a homeostase imunológica regendo o sistema para que os órgãos não sofram alterações e que sejam evitados

os efeitos colaterais que fazem parte do extenso tratamento. Independente do órgão ou sistema atingido é indicado o uso constante e ininterrupto de antimaláricos de preferência o sulfato de hidroxicloroquina, que evita o uso de corticóides e tem como finalidade reduzir a doença, pois são os fármacos mais usados no período de tratamento nos quais suas doses variam com a gravidade de cada caso. (BORBA et al., 2008)

Há outros medicamentos que contribuem para redução de novos surtos como os imunossupressores azatioprina e ciclosporina. É importante que o paciente juntamente com seus familiares sejam informados sobre a doença e sua evolução, sobre mudanças nos hábitos de vida, repouso e acima de tudo precisa ser incentivado com otimismo para que haja melhor aproveitamento no tratamento. (RIBEIRO, 2008)

Os pacientes com LES devem ter mudanças de hábitos como evitar a luz solar, e usar protetores solares pela fotossensibilidade. Também devem tomar cuidados na prática de exercícios físicos, pois, por terem comprometimento articular, podem ocorrer lesões, sendo isso fundamental para que o progresso do tratamento aconteça, e o paciente possa viver mais. (GALINDO; VEIGA, 2010).

## CONCLUSÃO

Devido a gravidade, frequência e heterogeneidade do Lúpus Eritematoso Sistêmico, cresce cada vez mais o número de estudos realizados sobre a doença, nos quais tem criado oportunidades para novos métodos diagnósticos e esclarecimentos proporcionando maiores estratégias terapêuticas, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

BORBA, E. F.; LATORRE, L. C.; BRENOL, J. C. T.; KAYZER, C.; SILVA, N. A.; ZIMMERMAN, A. F. *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.** v.48, n.4, p.196-207, 2008.

BORCHER, A. T.; AOKI, C. A.; NAGUWA, S. M.; KEEN, C. L.; SHOENFELD, Y.; GERSHWIN, M. E. **Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. Autoimmunity Reviews.** v.4, p.329-344, 2005.

CHAHADE, W.H.; SATO, E. I.; MOURA, J.E.Jr.; CONSTALLAT, L. T.; ANDRADE, L. E. **Systemic lupus erythematosus: a clinical and laboratory overview**. São Paulo: Brasil, v.4, p.100-103, 1995.

COPPETO, J.; LESSELL, S. Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus. **Arch Ophthalmol**. v. 95, p. 794-797, 1977.

CRUZ; D. E. L. A. **Lúpus Eritematoso Sistêmico na Gravidez: Impacto na mãe e no filho**. Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio Mestrado Integrado em Medicina nº2 4099-003 Porto. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospital do Porto Mestrado Integrado em Medicina 2010

ELLIS, S. G.; VERITY, M. A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic finding in 57 cases – 1955/1977. **Arthritis and Rheumatism**, v.8, p.212-221, 1979.

FREIRE, E. A. M.; SOUTO, L. M.; CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**. v. 51, n.3, p.70-80, 2011.

GALINDO, C. V. F.; VEIGA, R. K. A. Características Clínicas e Diagnostico do Lúpus Eritematoso: Uma Revisão. **Rev Eletrônica de Farmácia**. v. 2, n.4, p.46-58, 2010.

GOLD, D. H.; MORRIS, D. A.; HENKIND, P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. **Brit J Ophthal**. v. 56, p.800-804, 1972.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus. Letter. **Arthritis Rheum** v.40, p.1725, 1997.

ISENBERG, D. A.; COLACO, C. B.; DUDENEY, C.; TODD-POKROPEK, A.; SNAITH, M. L. The relationship of anti-DNA antibody idiotypes and anti-cardiolipin antibodies to disease activity in systemic lupus erythematosus. **Medicine (Baltimore)**. v.65, n.1, p.46-55, 1986.

JABS, D. A.; FINE, S. L.; HOCHBERG, M. C.; NEWMAN, S. A.; HEINER, G. G.; STEVENS, M. B. Severe Retinal Vaso-Occlusive Disease in Systemic Lupus Erythematosus. **Arch Ophthalmol**. v.104, p.558-563, 1986.

MARGALHÃES; M. B.; DONADI; E. A.; LOUZADA JUNIOR; P. **Manifestações Clínicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica na Sala de Urgência**. Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS IMUNOLÓGICAS. v.36, p. 409 - 417, abr./dez. 2003.

MEINÃO; I. M.; SATO; E. I. **Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio**. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil. Einstein. v. 6, p.40-47, 2008.

NALDI, A. L.; POÇAS, C. D.; SILVA, J. A.; DORINI, J. P.; MENDES, L. A. H.; VIVAN; R. H. **Lúpus Eritematoso Sistêmico**. Congresso Multiprofissional em Saúde – UNIFIL, 2012.

OLIVEIRA, M. N. **Lúpus Eritematoso Sistêmico: Uma Revisão da Literatura das Características, Diagnósticos e Tratamentos**. Monografia Apresentada ao Curso de Licenciatura em Biologia – Universidade de Brasília/Universidade de Goiás. Brasília DF 2011

RIBEIRO, L. H.; NUNES, M. J.; LOMONTES, VANNUCI, A. B.; LATORRE, L. C. Atualizações no tratamento do lúpus cutâneo. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 48, n.5, p. 283-290, 2008.

SATO, E. I.; BONFÁ, E. D.; COSTALLAT, L. T. L.; SILVA, N.A.; BRENOL, J. C. T.; SANTIAGO, M. B. et al. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Rev Bras Reumatol.** v. 42, n.6, nov/dez. 2002.

TAN, E. M.; COHEN, A. S.; FRIES, J. F. et al: Special article: The 1982 revised criteria for the classification of sytemic lupus erythematosus. **Arhritis Rheum.** v. 25, p.1271-1277, 1982.

VARGAS; K. S.; ROMANO; M. A. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Aspecto Epidemiológico e Diagnostico. **Revista Salus- Guarapuara (PR).** v.3, n.1, p. 15-22, 2009.

VIANNA, R.; SIMOES, M.J.; IFORZATO, H.C.B. Lupus eritematoso sistêmico. **Rev Ceciliana.** v. 2, n. 1, p. 1-3, 2010.

VIGGIANO. D. P. P. O.; SILVA, N. A.; MONTANDON, A. C. O. S.; BARBOSA, V. S. Prevalência de doenças tireoidianas auto-imunes em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab,** v.52, 2008.

WALLACE, D. J.; METZGER, A. L. **Systemic lupus erythematosus and the nervous system.** Em D. J. Wallace & B. H. Hahn (Orgs.), Dubois' Lupus Erythematosus . Baltimore: Williams & Wilkins, p. 723-753,1997.

WEST, S. G. **Systemic lupus erythematosus and the nervous system.** Em D. J. Wallace & B. H. Hahn (Orgs.), Dubois' Lupus Erythematosus . 6 ed, Philadelphia: Williams & Wilkins, p. 693-738, 2002.

YAP, E. Y.; ANEONG, K. G.; FONG, K. Y.; HOWE, H. S.;BOEY, M. .; CHEAH, W. M. et al. Ophthalmic Manifestations in Asian Patientes with Systemic Lupus Erythematosus. **Singapore Med.** v. 39, n.12, p. 557-559, 1998.