

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Da Patogênese Molecular à Gestão Clínica — Um Guia Integrado para Discussão Baseada em Problemas (PBL)

I. Introdução e Definição do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

1.1. Definição e Relevância Clínica

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é classificado como uma doença reumática autoimune crônica e multissistêmica. Sua etiologia envolve a perda da tolerância imunológica, culminando na produção de autoanticorpos anti-nucleares (ANA's) e na subsequente formação e deposição de imunocomplexos. Este processo inflamatório crônico pode afetar virtualmente qualquer órgão ou sistema do corpo, incluindo articulações, rins, pele, membranas mucosas e paredes dos vasos sanguíneos.

O prognóstico e a gravidade do LES variam amplamente, desde quadros leves e insidiosos, com sintomas inespecíficos como mal-estar e artralgias, até apresentações abruptas com envolvimento multissistêmico e risco de vida. A gestão moderna do LES visa o controle rigoroso da atividade da doença para melhorar a qualidade de vida e prevenir danos orgânicos irreversíveis.

1.2. O Caso Clínico 13 sob a Ótica da Classificação

O caso da paciente de 17 anos com queixa de fadiga, artralgias, febre, eritema malar, alopecia e envolvimento renal (proteinúria) é altamente sugestivo de LES em atividade. Para a classificação formal do LES, as diretrizes EULAR/ACR 2019 estabelecem um critério de entrada obrigatório e um sistema de pontuação baseado em domínios clínicos e imunológicos. O **critério de entrada** exige a positividade do Fator Antinuclear (FAN) em título $\geq 1:80$. A paciente do caso cumpre este requisito, apresentando "títulos altos do Fator Antinuclear (FAN)" [Caso Clínico]. Uma vez que o FAN é positivo, o diagnóstico de LES é classificado se a paciente atingir uma pontuação ≥ 10 em diferentes domínios. As manifestações presentes na paciente (febre, artrite/artralgia, eritema malar, alopecia, anemia e proteinúria) somam uma pontuação que excede amplamente este limiar, indicando uma doença sistêmica ativa e confirmando o diagnóstico.

II. Fisiopatologia (Tópico 1.1): A Tempestade Imunológica do LES

A fisiopatologia do LES é caracterizada pela interação complexa entre fatores genéticos,

influências hormonais (especialmente o Estradiol, que pode inibir a apoptose de linfócitos T) e estímulos ambientais, como a luz ultravioleta. O resultado dessa interação é a falha do sistema imunológico em manter a tolerância aos antígenos nucleares.

2.1. O Princípio Patogênico Central: Antígenos e Autoanticorpos

No LES, a principal resposta autoimune é direcionada às estruturas nucleossômicas, que são consideradas os antígenos mais cruciais na gênese de anticorpos anti-histona e anti-DNA. O mecanismo central envolve o *clearance* (remoção) deficiente de células que sofreram apoptose. Quando as células morrem, seu conteúdo nuclear (antígenos) deve ser rapidamente removido do sistema.

A exposição prolongada desses antígenos ao sistema imune, devido à falha no *clearance* apoptótico, torna-os imunogênicos. Essa exposição gera uma hiperativação de linfócitos T e B auto-reativos, levando à produção massiva dos autoanticorpos anti-nucleares (ANA's).

2.2. O Defeito no *Clearance* Apoptótico e o Complemento

O defeito na depuração de células apoptóticas é um mecanismo patogênico chave no LES. A capacidade de remover o material apoptótico está intimamente ligada ao sistema do complemento, uma vez que as frações C1q, C2 e C4 desempenham um papel vital neste processo de limpeza.

A observação clínica de que pacientes com deficiência primária das frações C1q, C2 e C4 têm uma alta incidência de LES (especialmente C1q) demonstra que o problema de *clearance* é uma causa fundamental, e não apenas uma consequência, da autoimunidade lúpica. Quando o mecanismo de depuração falha, os restos nucleares se acumulam, formando grandes complexos imunes (DNA + proteínas nucleares) que, ao se depositarem nos tecidos e vasos, ativam a inflamação de forma crônica. O consumo dessas proteínas do complemento para tentar limpar os imunocomplexos leva, por sua vez, à hipocomplementemia (C3 e C4 baixos), que é um marcador laboratorial de atividade da doença.

2.3. A Via do Interferon Tipo I (IFN-I)

O material apoptótico não removido e os imunocomplexos formados, ricos em ácidos nucleicos, atuam como poderosos ativadores do sistema imune inato. Especificamente, eles estimulam os receptores *Toll-like* (TLR), o que resulta na ativação da via pró-inflamatória do Interferon- α (IFN- α).

O Interferon Tipo I (IFN-I), particularmente o IFN- α , desempenha um papel central na patogênese do LES, induzindo o aumento da expressão de genes relacionados ao interferon (IFIG), o que é conhecido como a "assinatura de interferon". O entendimento desta via molecular tem implicações terapêuticas significativas. Uma abordagem direta para reduzir a atividade do LES tem sido o desenvolvimento de anticorpos monoclonais que bloqueiam o IFN- α ou o seu receptor (IFNAR). Esta estratégia representa um avanço em relação à supressão imunológica ampla, buscando uma terapia biológica mais direcionada e com menor toxicidade sistêmica a longo prazo.

2.4. Autoanticorpos Específicos e Correlações Clínicas

O perfil de autoanticorpos é crucial para o diagnóstico e o monitoramento do LES.

- **FAN (Fator Antinuclear):** Embora seja o exame de triagem de maior valor, o FAN é inespecífico e pode ser positivo em pessoas saudáveis. É, contudo, o critério de entrada obrigatório para a classificação.
- **Anti-dsDNA (Anticorpos Anti-DNA de Cadeia Dupla):** Este anticorpo é altamente específico para o LES e atua como um marcador fundamental da atividade da doença. O aumento nos títulos de anti-dsDNA, juntamente com a hipocomplementemia, é o indicador laboratorial mais útil para prever a recidiva (recaída) do LES. Estes anticorpos têm um papel patogênico direto no desenvolvimento da Nefrite Lúpica, pois demonstram polirreatividade e a capacidade de se ligarem a antígenos renais (não-DNA) específicos, formando imunocomplexos que se depositam nos glomérulos e causam dano.
- **Anti-Sm (Anti-Smith):** Possui uma alta especificidade, mas baixa sensibilidade para o LES. Embora controverso em alguns estudos, a presença de Anti-Sm pode estar associada a fenótipos mais graves da doença.

III. Análise Aprofundada dos Sinais e Sintomas (Tópico 1.2)

A paciente apresenta uma combinação de manifestações clássicas que apontam para a natureza multissistêmica da doença.

3.1. Manifestações Constitucionais e Articulares

A queixa de fadiga, febre diária e perda do apetite e peso são manifestações constitucionais que refletem a atividade sistêmica da inflamação. A febre ($> 38^{\circ} \text{C}$) é um critério clínico que confere 2 pontos na classificação EULAR/ACR 2019. A fadiga, embora inespecífica, é uma queixa extremamente prevalente em doenças reumáticas, impactando significativamente a qualidade de vida.

As **dores nas articulações** de mãos e pés (artralgias) são um sintoma quase universal no LES, ocorrendo em cerca de 90% dos pacientes, e podem anteceder outras manifestações por anos. Quando há inflamação manifesta (artrite), a característica clínica é tipicamente uma poliartrite aguda e intermitente. Um ponto de distinção importante é que, na maioria dos casos, esta artrite lúpica não é destrutiva, embora existam formas raras e crônicas que podem levar a deformidades (artropatia de Jaccoud). O envolvimento articular é um critério clínico de peso 6.

3.2. Manifestações Cutâneas Específicas: Eritema Malar

O **Eritema Malar** (ou *rash* em borboleta) é uma das lesões cutâneas específicas de Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo (LECA), ocorrendo em mais de 50% dos pacientes. Clinicamente, apresenta-se como um eritema plano ou ligeiramente elevado sobre as proeminências malares e a ponte nasal, tipicamente poupando os sulcos nasolabiais.

O LECA, diferentemente do lúpus discoide, é uma manifestação de curta duração e não resulta em cicatrizes ou atrofia. Sua patogênese está fortemente associada à exposição à luz ultravioleta (UV), que age como um gatilho ambiental primário. A radiação UV causa danos diretos aos queratinócitos da pele, induzindo a apoptose e expondo o material nuclear que se torna autoantigênico. Histologicamente, as lesões cutâneas específicas do LES, incluindo o eritema malar, são definidas pela presença de **dermatite de interface dermo-epidérmica**. O diagnóstico auxiliar pode ser feito através da Imunofluorescência Direta (IFD), o teste da **Banda**

Lúpica, que revela a deposição de imunocomplexos (IgG, IgM e/ou complemento) na junção dermo-epidérmica.

3.3. Alopecia e Fenômeno de Raynaud

A **Alopecia** (perda de cabelo) é uma manifestação mucocutânea que confere 2 pontos nos critérios de classificação. No contexto do LES sistêmico ativo, a forma mais comum é a alopecia **não cicatricial**, que é geralmente difusa e potencialmente reversível com o tratamento. A Alopecia cicatricial, mais destrutiva, está tipicamente associada ao Lúpus Eritematoso Discoide, uma forma crônica da doença.

O **Fenômeno de Raynaud** (presente em quase metade dos pacientes com LES) é caracterizado por episódios de vasoespasmo transitório nas artérias digitais, arteríolas pré-capilares e *shunts* arteriovenosos cutâneos. O episódio de vasoespasmo é classicamente desencadeado por exposição ao frio ou estresse emocional, manifestando-se como palidez, cianose e, posteriormente, hiperemia reativa.

Embora o Raynaud seja primariamente um evento vasoespástico, sua presença em um contexto de LES indica que é um Fenômeno de Raynaud Secundário. Isso implica uma patogênese mais profunda, que envolve **disfunção endotelial crônica** e vasculopatia microvascular subclínica. A presença de Raynaud, especialmente se grave, pode estar associada à emergência de autoanticorpos específicos (como o anti-RNP em alto título). Assim, a manifestação não é apenas um sintoma incômodo, mas um marcador de risco para complicações isquêmicas periféricas a longo prazo, embora não seja primariamente trombótico.

IV. Abordagem Diagnóstica Laboratorial e Evidências (Tópico 1.3)

Os exames laboratoriais iniciais solicitados pelo reumatologista (Hemograma, VHS, Urina I e FAN) foram essenciais para confirmar a inflamação sistêmica, a autoimunidade e a suspeita de envolvimento de órgãos.

4.1. Correlacionando e Interpretando os Resultados Iniciais

A tabela a seguir correlaciona os resultados da paciente com a sua relevância clínica e patogênica no LES.

Exame (Resultado no Caso)	Motivo da Solicitação	Interpretação e Implicações no LES	Referência Clínica
FAN (Títulos Altos)	Rastreio de autoimunidade (Critério de entrada)	Confirma a elegibilidade para a classificação de LES. FAN em alto título sugere atividade autoimune sistêmica.	Autoimunidade Ativa
VHS (41 mm/hora)	Marcador de inflamação sistêmica e atividade	Elevação acentuada (referência normal $\leq 20 \text{ mm/h}$) é um indicador robusto de	Inflamação Sistêmica

Exame (Resultado no Caso)	Motivo da Solicitação	Interpretação e Implicações no LES	Referência Clínica
		atividade inflamatória da doença (<i>flare</i>).	
Hemoglobina (9,8 g/dL)	Avaliação de citopenias (critério hematológico)	Anemia (classificada como leve a moderada). É um critério de classificação e exige investigação para determinar a etiologia (ACD vs AHAI).	Citopenia/Doença Ativa
Urina I (Proteinúria)	Rastreio de envolvimento renal	Indica dano glomerular. Proteinúria $\geq 0,5 \text{ g/24 horas}$ é um critério para o domínio renal (4 pontos) e levanta forte suspeita de Nefrite Lúpica.	Dano Orgânico Potencial

4.2. Interpretação Detalhada dos Resultados Hematológicos

A anemia (Hb 9,8 g/dL) é uma manifestação hematológica frequente no LES. A investigação subsequente deve distinguir as causas mais prováveis:

1. **Anemia de Doença Crônica (ACD):** É a forma mais comum, diretamente relacionada à inflamação sistêmica crônica, que suprime a eritropoiese e interfere no metabolismo do ferro. O VHS elevado (41 mm/h) suporta a presença de ACD.
2. **Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI):** É mais grave e resulta da produção de autoanticorpos que destroem os eritrócitos. A AHAI é um critério de 4 pontos nos sistemas de classificação. Se esta anemia for confirmada como AHAI (via Teste de Coombs positivo), a implicação prognóstica é significativa.

O diagnóstico de AHAI no LES tem repercussões consideráveis, pois está associado a maior dano aos órgãos e pior prognóstico, incluindo taxas de sobrevivência reduzidas em 10 e 20 anos. A AHAI, quando associada à trombocitopenia e neutropenia, configura a **Síndrome de Evans**, uma condição grave que necessita de tratamento intenso (corticoterapia e, frequentemente, rituximabe) para deter o processo hemolítico. Portanto, a confirmação da etiologia da anemia é vital para ajustar a intensidade da terapia inicial.

4.3. Investigação e Implicações do Envolvimento Renal

A proteinúria evidenciada no exame de Urina I é a principal bandeira de alerta para o envolvimento renal, uma das complicações mais sérias do LES (Nefrite Lúpica).

Para avançar no diagnóstico, o reumatologista solicitou o **perfil imunológico complementar** para monitorar a atividade:

- **Anticorpos Anti-dsDNA:** Aumentos nos títulos de anti-dsDNA estão correlacionados com *flares* da doença e são um teste crucial para prever a recidiva.
- **Níveis de Complemento (C3 e C4):** Níveis baixos (hipocomplementemia) são indicativos de que o sistema de complemento está sendo ativamente consumido pela deposição de

imunocomplexos, sendo, juntamente com o anti-dsDNA, os marcadores mais úteis para a monitoração da atividade.

Se a proteinúria for confirmada como $\geq 0,5$ g/24 horas, este achado é um limiar que, frequentemente, justifica a realização de uma **Biópsia Renal**. A biópsia é indispensável, pois permite:

1. Confirmar o diagnóstico de Nefrite Lúpica.
2. Classificar o tipo histológico de dano (usando a Classificação ISN/RPS), distinguindo, por exemplo, a Nefrite Lúpica Proliferativa Difusa (Classe IV, peso 10, pior prognóstico) da Nefrite Lúpica Membranosa (Classe V, peso 8).
3. Determinar se o dano é inflamação ativa (tratável) ou fibrose crônica (irreversível), o que orienta a escolha do tratamento de indução.

V. Guia de Discussão Clínica (PBL) e Conclusão Integrada

5.1. Discussão do Caso Clínico 13 (Pontuação EULAR/ACR)

O exercício de pontuação é fundamental para confirmar o diagnóstico e dimensionar a gravidade da apresentação, que é crucial para a discussão em um contexto PBL.

Tabela de Pontuação do Caso Clínico 13 (17 Anos) pelos Critérios EULAR/ACR 2019

Domínio Clínico/Laboratorial	Achado no Caso Clínico 13	Peso (Pontos)	Pontuação Aplicada
Critério de Entrada (FAN)	Títulos altos de FAN ($\geq 1:80$)	N/A	Sim (Elegível)
Constitucional	Febre diária	2	2
Hematológico	Anemia (9,8 g/dL)	3 (Estimativa, como Anemia de Doença Crônica/Leucopenia)	3
Musculoesquelético	Dores nas articulações (Artrite/Artralgia)	6	6
Mucocutâneo	Eritema malar (LECA)	6	6
Mucocutâneo	Alopecia	2	2
Renal	Proteinúria ($> 0,5$ g/24h)	4	4
Pontuação Total Mínima			23

Com uma pontuação mínima de 23 pontos (sendo que apenas 10 são necessários para a classificação), o diagnóstico de LES está firmemente estabelecido, e a pontuação alta reflete a intensa atividade da doença (o *flare*).

5.2. Pontos Relevantes para a Discussão em Grupo (PBL)

A discussão clínica em PBL deve focar na integração dos dados e nas decisões terapêuticas consequentes. Os pontos a seguir são cruciais:

1. **Atividade vs Dano Crônico:** A discussão deve contrastar os sinais de **atividade aguda** (febre, VHS elevado, eritema malar), que são reversíveis com o tratamento, com os

sinais de **potencial dano crônico** (proteinúria), que indicam risco de insuficiência renal irreversível se não tratados agressivamente.

2. **Necessidade de Exames Específicos:** Por que o Anti-dsDNA e C3/C4 são mais úteis para monitorar a doença do que o VHS isoladamente? O VHS mede inflamação genérica, enquanto o Anti-dsDNA e a Hipocomplementemia são biomarcadores imunológicos diretos do processo patogênico lúpico e preditores de recidiva.
3. **Indicação e Impacto da Biópsia Renal:** A proteinúria $\geq 0,5 \text{ g/24 horas}$ impõe a necessidade de biópsia. A discussão deve abordar como o resultado histológico (ex: Classe IV ISN/RPS) determina o protocolo de tratamento (indução agressiva) e o prognóstico renal.
4. **Implicações Terapêuticas e Idade:** A paciente é uma adolescente de 17 anos. A discussão deve explorar o equilíbrio entre eficácia do tratamento (especialmente para a Nefrite Lúpica) e a toxicidade a longo prazo. O uso de Micofenolato de Mofetila (MMF) tem sido favorecido sobre a Ciclofosfamida em pacientes jovens, devido ao menor risco de toxicidade gonadal e infertilidade, fator crucial para a qualidade de vida reprodutiva futura.
5. **O Manejo Multidisciplinar:** A natureza sistêmica e crônica do LES, juntamente com manifestações visíveis (alopecia, *rash*) e limitantes (fadiga), exige suporte psicológico e social, enfatizando o papel do tratamento não farmacológico e do suporte multidisciplinar para garantir a adesão e o bem-estar.

5.3. Conclusão Integrada (Síntese do Caso)

O quadro clínico da paciente de 17 anos é consistente com um diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico em **atividade grave** (*flare*). Os achados clínicos (febre, artrite, eritema malar, alopecia) e laboratoriais (FAN positivo, VHS elevado, anemia, proteinúria) colocam a paciente em risco de dano orgânico significativo. A proteinúria indica uma forte suspeita de Nefrite Lúpica, a qual, se confirmada, exige a implementação imediata de um protocolo de tratamento de **indução de remissão** potente, focado em preservar a função renal e controlar a atividade da doença em todo o sistema. A gestão do caso deve integrar terapia imunossupressora direcionada com medidas de suporte essenciais para a qualidade de vida a longo prazo.

VI. Estratégias Terapêuticas (Tópico 1.4): Tratamento para Qualidade de Vida

O tratamento do LES é guiado pela atividade e gravidade da doença, buscando o controle rápido e persistente da inflamação. O objetivo primordial, conforme mencionado pelo médico, é a melhoria contínua da qualidade de vida pelo controle dos sintomas e a prevenção do dano orgânico crônico.

6.1. Terapia de Base e Doença Leve a Moderada

- **Hidroxicloroquina (HCQ):** Este antimalárico é a pedra angular da terapia do LES e deve ser utilizado de forma contínua em **todos os pacientes**. A HCQ ajuda no controle da atividade da doença, previne *flares* e tem efeitos moduladores que reduzem o risco de complicações crônicas.

- **Tratamento Adjuvante:** Para doença leve ou moderada (artralgias, lesões cutâneas leves), os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem ser usados em conjunto com os antimaláricos.

6.2. Tratamento da Doença Ativa Grave e Nefrite Lúpica

Para casos graves, como a Nefrite Lúpica (altamente provável no caso da paciente), são necessários corticosteroides e outros imunossupressores.

- **Corticosteroides:** São a terapia de primeira linha para induzir a remissão em quadros graves e com envolvimento de órgãos. Podem ser administrados por via oral ou em pulsoterapia intravenosa, dependendo da necessidade de supressão inflamatória imediata.
- **Imunossupressores para Nefrite Lúpica:** A Nefrite Lúpica Proliferativa (Classes III e IV) exige um tratamento de indução agressivo para evitar insuficiência renal. Historicamente, a **Ciclofosfamida** (juntamente com corticosteroides) era a primeira linha, levando a uma redução drástica na mortalidade.
- **A Mudança de Paradigma para o MMF:** Atualmente, o **Micofenolato de Mofetila (MMF)** tem demonstrado eficácia comparável ou superior à Ciclofosfamida no controle do dano renal em certos grupos de pacientes, sendo preferível em muitas diretrizes. O MMF tem um perfil de segurança mais favorável, apresentando menor toxicidade gonadal. Esta diferença na toxicidade é um fator determinante para a escolha terapêutica em pacientes jovens, como a adolescente de 17 anos, onde a preservação da fertilidade é uma consideração de alta prioridade para a qualidade de vida futura.
- **Terapias Biológicas:** Outras opções, como o Belimumabe (anticorpo monoclonal que inibe o fator de ativação de linfócitos B), podem ser consideradas para LES ativo, incluindo casos de doença leve a moderada, ou como terapia adjuvante em regimes combinados.

6.3. Medidas Não Farmacológicas e Qualidade de Vida

O foco na qualidade de vida exige uma abordagem holística.

- **Adesão Terapêutica:** A complexidade do LES e de seu tratamento exige que os pacientes jamais modifiquem as doses prescritas por conta própria. O seguimento deve ser frequente (3-6 meses para doença leve, mais frequente para doença ativa ou sob mudança de terapia) para monitorar a atividade (ex: pelo SLEDAI) e possíveis complicações do tratamento.
- **Estilo de Vida e Suporte:** O tratamento multidisciplinar, incluindo aconselhamento e suporte psicológico para o paciente e familiares, é fundamental para estimular a adesão.
- **Restrições de Atividade:** Exercícios físicos aeróbicos são recomendados, mas devem ser estritamente evitados durante períodos de atividade sistêmica importante da doença, como o presente *flare*.
- **Fotoproteção:** Dado que a luz ultravioleta é um dos principais desencadeantes do Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo (Eritema Malar), a proteção solar rigorosa é uma medida preventiva essencial para a gestão das manifestações cutâneas e a redução da atividade da doença.

Referências citadas

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico - Portal Gov.br,
<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/pcdt-lupus-eritematoso-sistemico>
2. Lúpus eritematoso sistêmico (LES) - Distúrbios ósseos, articulares e musculares - Manual MSD Versão Saúde para a Família,
<https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-%C3%B3sseos-articulares-e-musculares/doen%C3%A7as-reum%C3%A1ticas-sist%C3%AAmicas/l%C3%BApus-eritematoso-sist%C3%AAmico-les>
3. Lúpus eritematoso sistêmico (LES) - Distúrbios dos tecidos ...,
<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculosquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-reum%C3%A1ticas-sist%C3%AAmicas/l%C3%BApus-eritematoso-sist%C3%AAmico-les>
4. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO - Portal Gov.br,
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/PCDT_Resumido_Lupus_ES_final.pdf
5. lupus eritematoso sistêmico - RI UFPE,
https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/7046/1/arquivo7942_1.pdf
6. Lúpus Eritematoso Sistêmico: implicações das hormonas sexuais na sua patogénese e prognóstico - Sigarra,
https://sigarra.up.pt/fep/en/pub_geral.show_file?pi_doc_id=16026
7. Estudo da actividade da doença e dano em doentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil - ULisboa,
<https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/58705/1/PatriciaSSilva.pdf>
8. Table: Critérios EULAR/ACR para a classificação do lúpus eritematoso sistêmico[a],
<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/multimedia/table/crit%C3%A9rios-eularacr-para-a-classifica%C3%A7%C3%A3o-do-l%C3%BApus-eritematoso-sist%C3%AAmicoa>
9. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus - PubMed - NIH,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246136/>
10. Type I Interferon in the Pathogenesis of Lupus - PMC - PubMed Central - NIH, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4083591/>
11. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais - SciELO,
<https://www.scielo.br/j/abd/a/zLK4S5BCrWZc77f3vsDK3sM/?lang=pt>
12. FAN positivo! Tenho lúpus? - Sociedade Catarinense de Reumatologia - SCR,
<https://screumatologia.com.br/fan-positivo-tenho-lupus/>
13. Exames para acompanhamento de pacientes com lúpus,
<https://laboratoriovitoria.com.br/glossario/exames-para-acompanhamento-de-pacientes-com-lupus/>
14. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis – the Role of Anti-dsDNA Antibodies - NIH, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4569852/>
15. Lúpus Eritematoso Sistêmico e Anti-Sm. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2016;74(2),
https://cms.amp.org.br/arquivos/artigosrevistasarquivos/artigo-1419-revista-medica-do-parana-74-edicao-02-2016_1689354337.pdf
16. Lúpus eritematoso cutâneo: revisão dos aspectos etiopatogênicos ...,
<https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-lupus-eritematoso-cutaneo-revisao-dos-articulo-S2666275223000504>
17. Alopecia in systemic lupus erythematosus. Relation to disease manifestations - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1941821/>
18. Systemic lupus erythematosus and Raynaud's phenomenon - PMC,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4689071/>
19. Causas e características da anemia em um grupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico | Rev. bras. reumatol - Portal Regional da BVS, <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-308845>
20. RELAÇÃO ENTRE A ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE E O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO DE LITERATURA | Hematology, Transfusion and Cell Therapy,
<https://www.htct.com.br/pt-relacao-entre-a-anemia-hemolitica-articulo-S2531137920303734>
21. Nefrite lúpica - Distúrbios geniturinários - Manuais MSD edição para profissionais,
<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-geniturin%C3%A1rios/doen%C3%A7as-glomerulares/nefrite-l%C3%BApica>
22. PCDT Lúpus Eritematoso Sistêmico - Portal

Gov.br, https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/lupuseritematoso_sistemico-1.pdf 23. Tratamento imunossupressor para nefrite lúpica proliferativa - Tunnicliffe, DJ - 2018 | Cochrane Library, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002922.pub4/pt> 24. O Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico - Sociedade Brasileira de Reumatologia, <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/o-tratamento-do-lupus-eritematoso-sistemico/>