



## Lúpus eritematoso sistêmico: revisão de literatura e atualização dos critérios de classificação

### Systemic lupus erythematosus: literature review and update of classification criteria

Caio B. Abreu<sup>1\*</sup>, Patrick R. José<sup>2</sup>, Pâmella G. G. Fontenelle<sup>1</sup>, João L. S. S. Ferreira<sup>1</sup>, Arthur A. N. Aboud<sup>1</sup>, Ellem T. S. Weimann<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Roraima, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Geral de Roraima. Boa Vista, Roraima, Brasil.

<sup>3</sup>Hospital da Criança Santo Antônio, Boa Vista, Roraima, Brasil.

#### RESUMO

**Introdução:** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma enfermidade autoimune sistêmica que desenvolve focos inflamatórios nos mais diversos órgãos e tecidos do corpo, com um amplo número de manifestações clínicas. Este estudo pretende reforçar o conhecimento que existe sobre a doença e atualizar sobre os critérios determinados em 2018 pelo American College of Rheumatology (ACR) e pela European League Against Rheumatism (EULA). **Métodos:** O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão da literatura disponível na Scientific Electronic Library Online e Institutos Nacionais de Medicina dos EUA da National Library of Medicine Bancos de dados de Saúde. **Desenvolvimento:** O mau funcionamento do sistema imunológico e a consequente produção de autoanticorpos são de suma importância na patogenia e na apresentação dos sinais e sintomas clínicos, porém a etiopatogenia do LES não está totalmente elucidada. O diagnóstico do LES é dificultado devido à grande variedade de apresentações sistêmicas e à baixa especificidade de vários sintomas, que diversas vezes se confunde com outras doenças. Em 2018, critérios atualizados foram desenvolvidos pelo ACR e pela EULA. Os regimes de tratamento atuais consistem em drogas antimaláricas, corticosteróides e imunobiológicos. **Conclusão:** O LES é uma doença de importante complexidade, devido ao não conhecimento completo de sua etiopatogenia. Suas manifestações clínicas se confundem com a de diversas doenças, o que dificulta seu rápido diagnóstico e início do tratamento. Estudos para a descoberta de novas terapias para uso no LES estão sendo realizados em todo o mundo, com o intuito de diminuir a mortalidade desses pacientes.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistêmico, critérios de classificação, sorologia, sistema imunológico e tratamento.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease that develops inflammatory foci in the most diverse organs and tissues of the body, with a large number of clinical manifestations. This study aims to reinforce the knowledge that exists about the disease and to update on the criteria determined in 2018 by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULA). **Methods:** The present study was carried out by means of a review of the literature available in the Scientific Electronic Library Online and National Institutes of Medicine of the US National Library of Medicine Health databases. **Development:** Malfunction of the immune system and consequent production of autoantibodies are of paramount importance in the pathogenesis and presentation of clinical signs and symptoms, but the etiopathogenesis of SLE is not fully elucidated. The diagnosis of SLE is hampered by the wide variety of systemic presentations and the low specificity of various symptoms, which are often mistaken for other diseases. In 2018, updated criteria were developed by the ACR and the EULA. Current treatment regimens consist of antimalarial, corticosteroid and immunobiological drugs. **Conclusion:** SLE is a disease of considerable complexity due to the lack of complete knowledge of its etiopathogenesis. Its clinical manifestations are confounded with that of several diseases, which hinders its rapid diagnosis and initiation of treatment. Studies on the discovery of new therapies for use in SLE are being carried out worldwide, with the aim of reducing the mortality of these patients.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, classification criteria, serology, immune system and treatment.

\*Autor correspondente (corresponding author): Caio B. Abreu  
Curso de Medicina, Universidade Federal de Roraima.  
Avenida Capitão Ene Garcez, 2413, Aeroporto, Boa Vista, Roraima, Brasil.  
CEP 69310-000  
e-mail: abreubcaio@gmail.com  
Recebido (received): 30/10/2018 / Aceito (accepted): 16/11/2018

## 1. INTRODUÇÃO

Como o principal representante das colagenoses, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma enfermidade autoimune crônica que desenvolve focos inflamatórios nos mais diversos órgãos e tecidos do corpo, com um amplo número de manifestações clínicas. O LES afeta principalmente mulheres jovens (em uma relação de 9:1, quando comparado aos homens), desde a adolescência até a quarta década de vida. Entretanto também há relatos em crianças e em idosos. Sendo observado, ainda, predileção pelas etnias afro-americanas, asiáticas e hispânicas (ALVES et al., 2015; PONS-ESTEL et al., 2010).

No Brasil, dados epidemiológicos são escassos e os poucos existentes são, na maioria das vezes, antigos, dificultando a determinação da incidência e da prevalência nos Estados brasileiros. Os principais estudos epidemiológicos de LES são realizados nos EUA e na Inglaterra (NAKASHIMA et al., 2011). Estudos internacionais demonstram incidência entre 1,15 e 9,3 casos/100.000 habitantes/ano. Analisando o Estado brasileiro de Natal/ RN, no ano de 2000, foi determinada uma incidência de 8,7 casos/100.000 habitantes/ano, bem superior às estimativas mais otimistas internacionais e ao realizado em Cascavel/PR, que concluiu uma incidência de 4,8 casos/100.000 habitantes/ano, de 2008, o que levou ao questionamento sobre o papel da maior incidência de raios ultravioletas em Natal/ RN na manifestação da doença (NAKASHIMA et al., 2011; VILAR, SATO, 2002). Porém é notável a necessidade de estudos que analisem a epidemiologia de LES no Brasil, objetivando a realização de melhores análises para uma melhor compreensão da doença.

Com uma etiologia ainda não totalmente elucidada, o estudo e diagnóstico do LES se complica ainda mais pelo fato de ser uma doença rara, complexa e com uma grande variedade de manifestações clínicas (SILVA et al., 2013).

O sistema imunológico tem a incumbência de interagir com uma grande diversidade de microrganismos, reagindo e gerando respostas de defesa. Em uma atividade normal, o sistema imunológico não reage contra antígenos próprios. Porém, com as falhas nos mecanismos de tolerância central e periférico, a produção de linfócitos autorreativos é viabilizada e antígenos próprios passam a reagir com esses linfócitos e gerar imunocomplexos, que serão a base da patogenia de diversas doenças. Essas falhas nesses mecanismos tornam o indivíduo suscetível a agressões dos tecidos pelo próprio sistema imunológico, essas reações são conhecidas como autoimunidade, e são a base das doenças autoimunes (ABBAS et al., 2012).

O mau funcionamento do sistema imunológico ocasionado pela falha dos mecanismos de tolerância e a conseguinte produção de linfócitos autorreagentes, chamados ainda de autoanticorpos ou de anticorpos autorreagentes, resultam na patogenia e na apresentação dos sinais e sintomas clínicos, pois a falta de remoção dos imunocomplexos, produzidos pela reação entre esses autoanticorpos e antígenos próprios, da circulação culminam em se depositar nos diversos tecidos, provocando um processo inflamatório. Dentre os diversos mecanismos sugeridos para a produção dos autoanticorpos, podemos especificar uma preponderante resposta dos linfócitos T, que contêm um defeito quanto às funcionalidades efetora e sinalizadora, corroborando com a supressão da tolerância imunológica (WANG et al., 2018),

até um defeito na apoptose (CHEN et al., 2011).

A falha na tolerância imunológica, a desestabilização da resposta imunológica e o estabelecimento do LES são consequências de alterações epigenéticas - a evidência atual indica que a contribuição ambiental é mediada pela desmetilação do DNA das células T - e de eventos aleatórios que ocorrem no sistema imunológico, como as recombinações genéticas aleatórias existentes durante a seleção dos receptores de células T e de imunoglobulinas (COOPER et al., 1998; COOPER et al., 2002; RICHARDSON, 2012).

Porém a etiopatogenia do LES ainda não está totalmente elucidada. Até o Belimumab, em 2011, a Food and Drug Administration (FDA) não havia aprovado por um período de 50 anos qualquer medicamento direcionado especificamente para o tratamento de LES, demonstrando o pouco avanço no estudo sobre essa doença (LO, TSOKOS, 2012).

Em sua grande maioria, o LES apresenta evolução variável em padrão de surto-remissão. A apresentação crônica é possível, a qual apresenta melhor diagnóstico nos casos de acometimento dos tecidos musculoesquelético e cutâneo e pior diagnóstico na presença de doença renal e acometimento do sistema nervoso central (KASITANON et al., 2006).

O amplo espectro de apresentações clínicas inclui manifestações mucocutâneas, musculoesqueléticas, hematológicas e dos sistemas cardiopulmonar, renal e nervoso central. A nefrite lúpica e o lúpus neuropsiquiátrico são considerados as formas mais graves de envolvimento de órgãos e resultam em uma redução significativa na expectativa de vida. Isso levou ao reconhecimento da necessidade de imunossupressão intensiva precoce, baseada em uma terapia com altas doses de esteróides contínuas por longos períodos de tempo (SHAIKH et al., 2017)

O diagnóstico do LES é dificultado devido à grande variedade de apresentações sistêmicas e à baixa especificidade de vários sintomas, que diversas vezes se confunde com outras doenças. Dessa forma, o diagnóstico é determinado a partir da análise e combinação de critérios clínicos e laboratoriais (HARTMAN et al., 2018). O American College of Rheumatology (ACR), em 1997, revisou os critérios de classificação do LES que tinha proposto em 1982 e estabeleceu uma atualização, com uma estrutura relativamente simples, apresentando alta especificidade, mas com uma sensibilidade menor (ARINGER, DÖRNER, 2018; PETRI et al., 2012; TIAO et al., 2016). Em 2012, o Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) revisou e melhorou a sensibilidade dos critérios do ACR, a qual atingiu 92% na coorte de derivação e 99% na coorte de validação (92% -99%) contra os 77% -91% garantidos anteriormente, mas com uma perda na especificidade, que caiu para 74% -88% abandonando o intervalo de 91% -96% (ARINGER, DÖRNER, 2018; HOCHBERG, 1997; TIAO et al., 2016). Em 2018, critérios atualizados foram desenvolvidos pelo ACR e pela European League Against Rheumatism (EULAR) com o intuito de melhorar a pesquisa e não com finalidade diagnóstica. Esses novos critérios atingiram sensibilidade de 96 -98% e especificidade de 93 -96% (ARINGER, DÖRNER, 2018).

Os regimes de tratamento atuais consistem em drogas antimaláricas, corticosteróides e imunobiológicos. No entanto, terapias convencionais não conseguem suprimir adequadamente a atividade da doença em proporção

significativa dos pacientes e terapias direcionadas estão sendo desenvolvidos para atender a essa necessidade (SHAIKH et al., 2017).

Dada a importância da doença na prática clínica e a falta de uma etiopatogenia esclarecida do LES, este estudo pretende reforçar o conhecimento que existe sobre a doença e atualizar sobre os critérios determinados em 2018 pelo ACR e pela EULA, estabelecidos inicialmente com o objetivo de melhorar a especificidade e a sensibilidade dos estudos relacionados ao LES.

## 2. MÉTODOS

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão da literatura disponível na Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Institutos Nacionais de Medicina dos EUA da National Library of Medicine Bancos de dados de Saúde (PUBMED). Para pesquisar as publicações, os seguintes descritores foram usados: Systemic lupus erythematosus, Pathogenesis, Etiology, Autoantibodies, Immune system dysregulation, Serology, Criteria classification e Treatment. O critério de inclusão do estudo foi artigos publicados entre 1993 e 2018. Após a seleção, uma leitura completa de cada material foi realizada para observar a adequação e relevância do tema.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### 3.1. Etiologia

Embora não exista um agente causador isolado, a doença surge por meio de uma interação complexa entre genética, epigenética e desencadeantes ambientais, apesar de não ter sua etiologia totalmente compreendida. Modificações epigenéticas mediam o efeito do ambiente sobre as respostas imunológicas, levando a uma doença inflamatória, autoimune e multissistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos e lesão tecidual (GERGIANAKI, BERTSIAS, 2018). Estudos de ampla associação genômica identificaram mais de 60 locos de risco envolvidos na suscetibilidade do LES (TERUEL, ALARCÓN-RIQUELME, 2016).

Estudos com gêmeos monozigóticos mostram concordância incompleta no desenvolvimento do LES, indicando que existem outras influências na suscetibilidade (JAVIERRE et al., 2010). Epigenética, alterações herdadas na expressão gênica, além de alterações na sequência de Bases de DNA que afetam o fenótipo, também influenciam o risco de desenvolvimento do LES. Isso inclui metilação do DNA, regulação por microRNA e modificação pós-traducional das histonas (DRYGLEWSKA et al., 2018).

Fatores genéticos isolados são insuficientes para explicar o início do LES e é provável que haja uma interação com o meio ambiente para que a doença se desenvolva em um grupo geneticamente suscetível individual (MICHALSKI, KODNER, 2010).

Evidências epidemiológicas sugerem que o aumento do risco de LES está associado à exposição à sílica cristalina, tabagismo, uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal pós-menopausa e endometriose, enquanto há uma associação inversa com o consumo de álcool (BARBHAIYA, COSTENBADER, 2016; GERGIANAKI, BERTSIAS, 2018). Associações menos consistentes foram relatadas para exposição a solventes, pesticidas, metais pesados e poluentes atmosféricos, enquanto dados sobre outros fatores ambientais ou fatores desencadeantes como luz ultravioleta, infecções, vacinações, obesidade e fatores perinatais

ainda são inconclusivos (GERGIANAKI, BERTSIAS, 2018). Algumas drogas, especialmente aquelas que sofrem acetilação, como hidralazina procaína, podem causar lúpus induzido por drogas, que é geralmente autolimitado e regride na retirada do medicamento. A maioria desses pacientes não desenvolve LES (SHAIKH et al., 2017).

### 3.2. Apresentação clínica

A sua variedade de manifestações e a sua semelhança a outras doenças são características marcantes do LES que dificultam seu diagnóstico. As principais manifestações são erupções malares, lesões discoides, fotossensibilidade, úlceras mucocutâneas, alopecia, edema pedioso, nefrite, artrite poliarticular e serosite na forma de pleuropéricardite com derrame pleural e pericárdico. O lúpus neuropsiquiátrico, na maioria das vezes, se dá nos primeiros 10 anos após o diagnóstico de doença. Em homens, o LES, apesar de apresentar menor prevalência e incidência, tem evolução mais agressiva, com maior mortalidade quando comparado a mulheres (BULTINK et al., 2014; MOLINA et al., 1996).

Na evolução do LES, pode ocorrer uma fase pré-clínica, na qual os autoanticorpos são encontrados no soro na ausência de quaisquer sintomas clínicos. Tais pacientes não requerem nenhum tratamento específico, enquanto não desenvolverem qualquer manifestação clínica da doença. O desenvolvimento de múltiplos autoanticorpos é frequentemente seguido por inflamação em um ou mais órgãos. Erupções recorrentes ocasionadas pela atividade da doença inflamatória acarreta o acúmulo de danos, o que resulta em aumento da morbimortalidade. A longo prazo, comorbidades se desenvolvem - em particular, aterosclerose acelerada, osteoporose, infecções e malignidades (BALLOCA et al., 2015; REES et al., 2016).

### 3.3. Resposta imunológica no LES

O sistema imunológico, com sua função de interagir com uma grande diversidade de microrganismos, reagindo e gerando respostas de defesa, garante a defesa do organismo e, em uma atividade normal, possibilita que esse sistema não reaja contra antígenos próprios. O precursor linfóide, que está presente na medula óssea, origina linfócitos imaturos. Enquanto os linfócitos B irão amadurecer na medula óssea, os linfócitos T irão amadurecer no timo. Nesses locais, os linfócitos imaturos, por meio de mecanismos chamados de tolerância central, são apresentados a uma grande variedade de antígenos próprios. Quando se reconhece algum com grande afinidade, esse linfócito receberá um sinal que ocasionará: deleção, impedindo que esse linfócito saia do órgão gerador; edição de receptor de superfície, especificamente nos linfócitos B, a qual ocasionará mudanças no receptor de forma que não reconheçam mais antígenos próprios, mas reconhecendo antígenos estranhos, podendo ser liberado do órgão gerador; ou se desenvolver em linfócitos T reguladores – restrito às células T CD4+. Ainda assim, alguns linfócitos autorreativos podem amadurecer e atingir os tecidos periféricos. Mecanismos de tolerância periféricos ocorrerão em resposta a esses linfócitos: anergia, que é um estado de inativação, pois esse linfócito não apresentará co-estímulo para ser ativado; apoptose no órgão periférico; ou supressão por uma célula reguladora. Se falhas nesses mecanismos ocorrem o indivíduo torna-se alvo das agressões dos tecidos pelo próprio sistema imunológico, ocasionando a autoimunidade, e assim, as

doenças autoimunes (ABBAS et al, 2012).

O LES é o resultado de múltiplos defeitos, tanto a nível do sistema imunológico inato quanto do sistema imunológico adaptativo, com tolerância imunológica alterada; hiperativação das células T e B; formação de células apoptóticas e de imunocomplexos, produzidos pela reação entre autoanticorpos e antígenos próprios, que com suas não remoções da circulação culminam em depositar-se na pele, nas articulações, nos vasos sanguíneos e nos glomérulos renais, provocando um processo inflamatório; e o fracasso nos múltiplos mecanismos reguladores dentro do sistema imunológico (FAIRHURST et al., 2006; WANG et al., 2018).

Há uma liberação anormal de antígenos intracelulares, por exemplo, por causa do acúmulo de células apoptóticas. A perda de tolerância imunológica pelas células B resulta em uma produção excessiva de autoanticorpos que desencadeiam reações de hipersensibilidade do tipo III (citotoxicidade mediada por imunocomplexos). A deposição de imunocomplexos nos tecidos induz a ativação do sistema complemento, recrutamento de células inflamatórias e causa dano tecidual. As células que participam da resposta inatas, como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células natural killer (NK), são recrutadas e produzem citocinas, incluindo interferon alfa (IFN-  $\alpha$ ), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1(IL-1) (SHAIKH et al., 2017).

Células B, além de produzirem anticorpos, também estão envolvidas na apresentação de antígeno, ativação de células T e modulação de células dendríticas (SABAHI, ANOLIK, 2006).

As células T também contribuem para a autoimunidade no LES, com defeitos associados às células T CD8 + e à função da célula T reguladora, ocorrendo juntamente com uma expansão de células T CD3 +, CD4 - e CD8 - (SHAIKH et al., 2017).

### 3.4. Os autoanticorpos

O LES tem como uma de suas características fundamentais elevados títulos de autoanticorpos direcionados a constituintes nucleares, citoplasmáticos, superficiais da membrana e até a moléculas solúveis, como a IgG, e a fatores de coagulação. Dessa forma, a reposta humoral, que tem como função principal a produção de anticorpos que atacam o DNA de dupla hélice (dsDNA), é o principal marcador de atividade da doença (ZHAO et al., 2015).

Os anticorpos antinucleares, base da cadeia que norteia a autoimunidade, compreende diversas subpopulações de anticorpos com variadas especificidades. Como o LES é uma doença heterogênea, estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de analisar a hipótese de que os diversos fenótipos do LES possam estar combinados a subespecificidades distintas de anticorpos antinucleares, como anti ds-DNA (antígeno DNA de dupla hélice), anti- Sm (antígeno Smith), anti-RNP (antígeno ribonucleoproteínas), anti-Ro (antígeno SSA – antígeno síndrome de Sjögren tipo A)/ anti La (antígeno SSB – antígeno síndrome de Sjögren tipo B) e anti-histonas, e muitos deles têm demonstrado que existe correlação entre o padrão de cada subpopulação desses autoanticorpos e as manifestações clínicas do LES (SEELIG et al., 2016), como será discutido adiante.

Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP são de indiscutível interesse na atividade clínica. Entre 5 a 30% dos pacientes

com LES são detectados autoanticorpos anti-Sm, com maior prevalência nas pessoas de etnia negra. Devido à alta especificidade desse anticorpo, sua análise é de extrema importância e está inclusa como variável analisada nos critérios sorológicos que auxiliam no diagnóstico e se tem observado que a sua ocorrência indica atividade e severidade do acometimento renal, envolvimento hematológico e hipocomplementemia. Entre 25 a 47% dos pacientes com LES estão presentes autoanticorpos anti-RNP, com maior prevalência nos que apresentam fenômeno de Raynaud, que é um distúrbio que apresenta vasoespasm das artérias digitais causando palidez com cianose e/ou rubor, e com associação a acometimento renal e à doença mista do tecido conjuntivo (HOCHBERG et al., 1997; HORÁK et al., 1997; POPE, 2007; SEELIG et al., 2016). Pesquisas indicam que o imunocomplexo antiSm/ snRNP tem maior incidência em serosites do que o imunocomplexo anti-Ro/ anti La (MOK, LAU, 2003). Estudos referem também que os pacientes com anti-dsDNA e/ou anti-Sm apresentam uma probabilidade acrescida em manifestar acometimento renal e eritema malar, também conhecido como asa de borboleta. Registram, ainda, que a apresentação de anti-dsDNA está associada a serosite e aos acometimentos renal e hematológico (ARBUCKLE et al., 2003; TOMPSON et al., 1993). Já a doença cutânea e o eritema discoide estão relacionados ao imunocomplexo anti-Ro/anti-La (CHETRIT, 1993). Além disso, observa-se a produção de autoanticorpos anti-histonas, no lúpus induzido por drogas (MOTA et al., 2007).

Anticorpos anti-fosfolípidos podem ocorrer em conjunto com o LES, ou de forma independente, e fazem parte dos critérios de classificação para o LES (HARTMAN et al., 2018). Esses anticorpos estão presentes em pacientes que apresentam a síndrome antifosfolípido (SAF). No LES, os anticorpos antifosfolípidos se apresentam em um número maior que 33% dos pacientes, mas a síndrome clínica não se manifesta em todos os pacientes (SANTAMARIA et al., 2005).

### 3.5. Sorologias

A pesquisa da presença de anticorpos antinucleares, também conhecidos como fator antinuclear (FAN), é a principal característica sorológica do LES, com a maioria (> 95%) dos pacientes com um FAN positivo em algum momento durante o curso da doença. Portanto, o FAN é um teste de rastreamento útil para o LES. Existe um forte consenso de que a presença de autoanticorpos é essencial para fazer um diagnóstico de LES. Os testes imunoenzimáticos (ELISA - Enzyme Linked Immunosorbent Assay) são cada vez mais utilizados para testar os anticorpos antinucleares, mas esse teste tem um risco aumentado de um resultado falso negativo. Pacientes com forte suspeita clínica de LES com um FAN negativo no ELISA devem ser submetidos a detecção de anticorpos antinucleares por imunofluorescência indireta em linhagem celular epitelial humana originária de epiteloma humano tipo 2 (HEp-2). É improvável que os pacientes com FAN negativo apresentem positividade para a pesquisa de antígenos nucleares extraíveis (ENA), que é utilizado para o reconhecimento do anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, por exemplo (LORA et al., 2007; PEENE et al. 2000). Essa pesquisa pode ser realizada por diversos métodos, como imunofluorescência indireta (IFI) e Elisa, porém a contra-immunoeletoforese (CIE) apresentou melhores especificidade (100%) e sensibilidade (70%)



(BRUDER et al, 2004).

Resultados FAN falso positivos são comuns quando secundários à infecção ou a outra doença autoimune. Títulos de FAN moderadamente elevados podem ser vistos em indivíduos sem doença discernível (ABELES, ABELES, 2013). Portanto, um FAN positivo deve mostrar anticorpos anti-dsDNA e anticorpos para ENAs específicos, tais como anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP. Os anticorpos anti-Ro e anti-La ocorrem em torno de 30% e 20% dos pacientes com LES, respectivamente, embora são mais comuns na síndrome de Sjögren. Os períodos de ativação da doença são frequentemente associados ao aumento dos títulos de anticorpos anti-dsDNA e diminuição nos níveis de complemento. Investigações que levem em consideração a combinação de FAN com anti-dsDNA, ENA e a hipocomplementemia detectarão de maneira mais eficaz a maioria dos pacientes com LES (SHAIKH et al., 2017).

Constituintes do sistema complemento são comumente usados como marcador de atividade da doença no LES. No período de doença ativa, os níveis séricos do complemento são geralmente reduzidos. Uma redução nos níveis de componentes da via clássica (C1q, C2, C4) é geralmente visto, assim como diminuição correspondente nos níveis de C3. Em alguns pacientes, entretanto, componentes individuais do complemento podem flutuar ligeiramente durante a atividade da doença e C4 também pode permanecer baixo durante a remissão. Isso pode ser devido às taxas relativas de síntese do complemento e catabolismo: o hipercatabolismo de C3 pode estar associado ao aumento ou diminuição das taxas sintéticas. Pacientes com persistente hipocomplementemia podem ter uma deficiência de complemento e, com isso, estão em maior risco de desenvolver infecção grave por organismos encapsulados, como Pneumonia por *Streptococcus* e *Neisseria meningitidis*. A hipocomplementemia causa opsonização defeituosa e fagocitose local, mas também reduz a depuração esplênica desses organismos, os tornando pacientes "funcionalmente asplênicos". Antibióticos profiláticos podem ser considerados para uso em tais pacientes (RAMSEY-GOLDMAN et al., 2017).

### 3.6. Critérios de classificação

Os critérios do ACR de 1997 (Tabela 1), que trata-se de uma mudança dos critérios de classificação do LES, proposto em 1982, com o acréscimo da análise do anticorpo antifosfolípideo em algumas situações e do espectro de medicamentos do lúpus induzido por drogas (LID), incluindo medicamentos não comuns na indução da doença, especificava 11 critérios que ocorrem no SLE. Para ser classificado com o LES, pelo menos quatro deveriam estar presentes (PETRI et al, 2012; TIAO et al., 2016).

**Tabela 1. Mudança do critério de classificação do LES de 1982 pelo ACR.**

Critério	Definição
Rash Malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a poupar as dobras nasolabiais.
Rash discoide	Manchas eritematosas elevadas com descamação ceratótica aderente e tamponamento folicular; cicatrização atrófica pode ocorrer em lesões mais antigas.

Fotossensibilidade	Erupção cutânea como resultado de reação incomum à luz solar, pela história do paciente ou pela observação médica.
Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada pelo médico.
Artrite não erosiva	Artrite envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por sensibilidade, inchaço ou edema.
Serosite	a) Pleurite - história convincente de dor ou fricção pleurítica auscultada por um médico ou evidência de derrame pleural b) Pericardite - documentada por eletrocardiograma ou esfregaço ou evidência de derrame pericárdico.
Acometimento renal	a) Proteinúria persistente superior a 0,5 gramas por dia ou maior que 3+, se quantificação não for executada b) Modelos celulares - podem ser hemácias, hemoglobina, granulocitos, tubulares ou mistos.
Acometimento neurológico	a) Convulsões - na ausência de drogas convulsivas ou desequilíbrios metabólicos conhecidos, por exemplo: uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico b) Psicose - na ausência de drogas psicóticas ou distúrbios metabólicos conhecidos, por exemplo: uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico.
Acometimento hematológico	a) Anemia hemolítica - com reticulocitose b) Leucopenia <4.000/mm <sup>3</sup> , em duas ou mais ocasiões c) Linfopenia <1.500/mm <sup>3</sup> , em duas ou mais ocasiões d) Plaquetopenia - menos de 100.000/mm <sup>3</sup> , na ausência de drogas trombocitopênicas.
Acometimento imunológico	a) Pesquisa de células LE positivas b) Anti-DNA com título anormal c) Presença de Anti-Sm d) Achado positivo de anticorpo antifosfolípideo em: i) um nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina (IgG ou IgM) ii) um resultado de teste positivo para anticoagulante lúpico usando um método padrão iii) teste sorológico falso positivo para sífilis sabidamente positivo por pelo menos 6 meses e confirmado por teste de imobilização do treponema ou teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente.
Anticorpo antinuclear positivo	Um título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou ensaio equivalente, em qualquer ocasião, e na ausência de medicamentos.

Tabela adaptada de ACR, 1997.

LES: Lúpus eritematoso sistêmico; ACR: American College of Rheumatology.

Em 2012, o SLICC propuseram uma nova atualização (Tabela 2), a qual requer que o paciente preencha pelo

menos quatro de 17 critérios, incluindo pelo menos um dos 11 critérios clínicos e pelo menos um dos seis critérios imunológicos, ou ter nefrite lúpica comprovada por biópsia na presença de FAN positivo ou anticorpos anti-dsDNA. Os critérios do SLICC demonstram maior sensibilidade, mas menor especificidade do que os critérios de 1997 do ACR, mas, mesmo assim, pode ainda não classificar alguns pacientes com a doença. Ambos critérios de classificação foram projetados para serem altamente específicos para fins de pesquisa, e não como uso na prática clínica, embora sejam amplamente utilizados, dado que um diagnóstico de LES baseia-se no julgamento clínico e reconhecimento de padrões de sinais e sintomas em conjunto com testes sorológicos e após exclusão de outros diagnósticos (IGHE et al., 2015; TIAO et al., 2016).

**Tabela 2. Critério de classificação do SLICC para o LES.**

Critério	Definição
<b>Critérios clínicos</b>	
Lúpus cutâneo agudo	Rash malar, lúpus bolhoso, rash fotossensível, necrólise epidérmica tóxica variante do LES.
Lúpus cutâneo crônico	Rash discoide, hipertrófico ou paniculite lúpica.
Úlceras orais ou nasais	Palato, boca, língua, ou úlceras nasais.
Alopecia não fibrótica	Desgaste difuso ou fragilidade capilar com pelos quebrados visíveis, na ausência de outras causas como alopecia areata, drogas, deficiência de ferro e alopecia androgenética).
Sinovite envolvendo duas ou mais articulações	Caracterizado por inchaço ou edema ou sensibilidade em duas ou mais articulações e trinta minutos ou mais de rigidez matinal.
Serosite	Dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; ou dor pericárdica típica por mais de um dia ou edema pericárdico ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite.
Manifestações renais	Relação entre proteína e creatinina urinárias, ou proteinúria de 24 horas, com mais de 500 mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos.
Manifestações neurológicas	Convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo.
Anemia Hemolítica	Causada pelo aumento da destruição dos eritrócitos pelos autoanticorpos anti-eritrocitários (GO et al, 2017).
Leucopenia ou linfopenia	<4.000/ mm <sup>3</sup> ou linfopenia <1.000/ mm <sup>3</sup> , na ausência de outra causa conhecida.
Plaquetopenia	<100.000 mm <sup>3</sup> pelo menos uma vez (na ausência de outras causas conhecidas, como drogas, hipertensão portal e TTP).
<b>Critérios imunológicos</b>	
FAN	Acima do intervalo de referência do laboratório. Maior igual a 1:160 (BRITO et al., 2014).

<b>Anti-DNA de dupla hélice (Anti-dsDNA)</b>	Acima da faixa de referência do laboratório, por ensaio de quimioluminescência: não reagente < 20 UI/mL, zona cinza 20-25 UI/mL e reagente > 25 UI/mL (CALLADO, 2013).
<b>Anti-Sm</b>	Se apresenta somente em 30% dos casos. Por fluorimetria: não reagente < 7,0 U/mL; inconclusivo 7,0 a 10,0 U/mL; e reagente: > 10,0 U/mL (LABORATÓRIOALVARO, 2018).
<b>Anticorpos Antifosfolípideo</b>	Se apresenta em 50% dos casos. Anticardiolipina IgG >40 GPL ou Anti-Beta-2 glicoproteína IgG >40 unidades ou anticoagulantes lúpicos (ARINGER, DÖRNER, 2018).
<b>Hipocomplementemia</b>	Baixo: C3 (valor de referência para normalidade entre 90,0 a 180,0 mg/dL), C4 (valor de referência para normalidade entre 10,0 a 40,0 mg/dL) ou CH50 (valor de referência para normalidade entre 60 a 144 U CAE) (LABORATÓRIOROCHA, 2017).
<b>Coombs direto positivo</b>	Na ausência de anemia hemolítica.

Tabela adaptada de PETRI et al., 2012.

LES: Lupus eritematoso sistêmico; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, U CAE: Atividade do complemento; IgG: Imunoglobulina G; GPL: Unidades fosfolípídicas IgG; UI: Unidades internacionais; U: Unidades.

Em 2018, a atualização nos critérios desenvolvida pelo ACR e pela EULA garante uma melhor certeza na classificação dos doentes com LES, para fins de estudo. Essa nova classificação (Tabela 3) utiliza um sistema de pontos que atribui peso variável a cada um dos 22 critérios. Os 22 critérios agrupam-se em sete domínios clínicos separados e três domínios imunológicos diferentes. Os valores dos pontos atribuídos a cada critério variam de 2 a 10 pontos. Para ser classificado com LES, um paciente precisa pontuar no mínimo 10 pontos desses critérios, e todos os pacientes classificados com LES também devem ter um título de FAN de pelo menos 1:80 nas células Hep-2 ou um teste positivo equivalente (ARINGER, DÖRNER, 2018). Na classificação proposta, a febre, sem explicação ou sem causa infecciosa determinada, se destaca por não ter aparecido nas classificações anteriores.

**Tabela 3. Critério de classificação do ACR e da EULA.**

Critérios	Pontos	
<b>Critérios clínicos</b>		
<b>Manifestação constitucional</b>	Febre.	2
<b>Manifestações cutâneas</b>	Alopécia não fibrótica.	2
	Úlceras orais.	2
	Lúpus discoide.	4
	Lúpus cutâneo agudo.	6
<b>Manifestações artríticas</b>	Sinovite envolvendo duas ou mais articulações ou sensibilidade em pelo menos duas articulações e trinta minutos ou mais de rigidez matinal.	6

Manifestações neurológicas	Convulsão.	2
	Psicose.	3
	Delírio.	5
Serosite	Edema pleural ou pericárdico.	5
	Pericardite aguda.	6
Acometimento hematológico	Anemia hemolítica.	4
	Leucopenia: <4.000/ mm <sup>3</sup> , na ausência de outra causa conhecida.	3
	Plaquetopenia: <100.000 mm <sup>3</sup> .	4
Acometimento renal	Proteinúria >0,5g /24 horas.	4
	Lúpus nefrítico classe II ou V.	8
	Lúpus nefrítico classe III ou IV.	10
<b>Critérios Imunológicos</b>		
Anticorpo antifosfolípideo	Anticardiolipina IgG >40 GPL ou Anti-Beta-2 glicoproteína IgG >40 unidades ou anticoagulantes lúpicos	2
Complemento	C3 baixo (valor de referência para normalidade entre 90,0 a 180,0 mg/dL) ou C4 baixo (valor de referência para normalidade entre 10,0 a 40,0 mg/dL) (LABORATÓRIOROCHA, 2017).	3
	C3 baixo e C4 baixo.	4
Anticorpos altamente específicos	Reagente para anticorpo anti-dsDNA. Por ensaio de quimioluminescência: não reagente < 20 UI/mL, inconclusivo 20-25 UI/mL e reagente > 25 UI/mL (CALLADO, 2013).	6
	Reagente para anticorpo anti-Sm. Por fluorimetria: não reagente < 7,0 U/mL; inconclusivo 7,0 a 10,0 U/mL; e reagente: > 10,0 U/mL (LABORATÓRIOALVARO, 2018).	6

Tabela adaptada de ARINGER e DÖRNER, 2018.

ACR: American College of Rheumatology; Eula: European League Against Rheumatism; IgG: Imunoglobulina G; GPL: Unidades fosfolípídicas IgG; UI: Unidades internacionais; U: Unidades.

### 3.7. Critérios de classificação

O tratamento do LES inclui o uso de drogas antimaláricas, corticosteroides, imunossupressores convencionais com imunossupressores sintéticos, bem como terapias biológicas e a detecção e gestão de comorbidades. Os objetivos de tratamento são induzir a remissão das crises de doença, e manter essa remissão. O tratamento específico adotado depende da gravidade da doença e do sistema envolvido. LES leve podem ser tratado com antimaláricos (como a hidroxicloroquina), mas, muitas vezes, imunossupressores agressivos são necessários. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são frequentemente considerados contraindicados por causa do aumento dos riscos cardiovasculares, mas o uso

por um período de tempo definido pode ser aceitável. O tratamento da nefrite lúpica baseia-se na detecção precoce e diagnóstico seguido de tratamento geralmente com micofenolato mofetil ou ciclofosfamida. Uma compreensão crescente da patogênese do LES e o envolvimento de células B, através de mecanismos dependentes e independentes de anticorpos, destacou a importância da perda da auto-tolerância de células B na condução da autoimunidade no LES. Isso mudou o foco de tratamento para novas terapias direcionadas (SHAIKH et al., 2017).

Os corticosteróides são usados como base no tratamento em manifestações agudas da doença e são úteis neste contexto. Frequentemente, os pacientes iniciam a terapia com altas doses contínuas de esteróides por longos períodos de tempo. No entanto, seu uso é associado a efeitos colaterais significativos e, a fim de limitá-los, esteróides devem ser usados na menor dose efetiva e pela menor duração de tempo possível. As complicações mais comuns são lesões musculoesqueléticas, como fraturas osteoporóticas, e dano ocular, como catarata, e estes também estão entre as primeiras complicações a ocorrer. Com o intuito de diminuir cada vez mais os efeitos colaterais das elevadas doses de corticosteroide e de possibilitar manejo satisfatório do processo inflamatório, indica-se que a metilprednisolona seja administrada na dose de 0,5 a 1g/IV (intravenoso)/dia para adultos por três dias e de 10-30 mg/kg/dia para pacientes em idade pediátrica por três dias, conservando-se prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia por três a quatro semanas, seguindo com diminuição progressiva da dose, com o objetivo de, em seis meses, atingir doses de 5-10 mg/dia. Pacientes com LES de pior prognóstico, como a ocorrência de necrose ou aqueles com elevados níveis de creatinina, têm indicação de doses mais elevadas de prednisona: 1,0 mg/kg/dia (KLUMB et al., 2015; RUIZ-ARRUZA et al., 2015; ZAHN et al., 2013).

As terapias imunossupressoras convencionais são baseadas em combinações de corticosteróides com azatioprina, micofenolato mofetil ou ciclofosfamida. Embora haja uma base substancial de evidências para seu uso em múltiplos ensaios clínicos, especialmente na nefrite lúpica, seu uso pode ser limitado por efeitos adversos que acometem a medula óssea, o sistema gastrointestinal e o fígado e sua incapacidade de suprimir de forma satisfatória a doença em alguns pacientes (LAN et al., 2012). Terapia de primeira linha para todos os pacientes e a base do tratamento para muitos pacientes com LES são antimaláricos como a hidroxicloroquina. Esses agentes têm efeitos benéficos na redução da frequência e gravidade das erupções da doença e eventos trombóticos, e também influenciam diminuindo o risco de doença cardiovascular (PONTICELLI, MORONI, 2017; RAINSFORD et al., 2015). Metotrexato é frequentemente usado para tratar a doença quando envolve pele e articulações. A doença de pele também pode se beneficiar de tratamentos tópicos, como esteróides tópicos e agentes tópicos imunossupressores, tais como tacrolimus ou pimecrolimus. Pacientes com LES também devem ser encorajados a evitar a exposição solar e o uso de protetores solar com alto fator de protetor (FPS 50+), pois isso ajuda na redução da fotossensibilidade e nas erupções cutâneas, apesar de estudos epidemiológicos recentes questionarem o papel da fotossensibilidade na manifestação da doença (GERGIANAKI, BERTSIAS, 2018; PONTICELLI, MORONI, 2017).



Uma maior compreensão do conhecimento molecular e da biologia celular do LES levou a terapias direcionadas, como as terapias com imunobiológicos. O belimumab foi o primeiro medicamento a ser licenciado pela Food and Drug Administration dos EUA para LES em 60 anos. Belimumab é um anticorpo monoclonal humano que inibe as citocinas estimuladoras de linfócitos B ou de fator ativador de célula B (BLyS / BAFF) e o ligante indutor de proliferação (APRIL), visando as células B. Em dois grandes ensaios clínicos fases III, BLISS 52 e BLISS 72, o belimumab demonstrou eficácia em pacientes com manifestações leves a moderadas de LES, nomeadamente doença musculoesquelética e mucocutânea (FURIE et al., 2011; KANDALA et al., 2013). Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico de camundongo / humano para CD20, um antígeno de superfície de células B. CD20 é uma fosfoproteína glicosada ativada expressa na superfície de células B (cerca de 95%), mas não por plasmócitos. Embora exista uma grande base de evidências apoiando o uso de rituximabe no LES, de forma não esperada, dois grandes ensaios clínicos em lúpus renal e em lúpus não renal falhou em atender seus pontos de extremidade primários. Apesar disso, há uso difundido de rituximabe, particularmente naqueles com doença resistente. Existem muitos casos de boa resposta que suporta o uso de rituximabe (LAN et al., 2012; LINDHOLM et al., 2008). Ensaios clínicos randomizados de rituximabe no LES estão sendo atualmente desenvolvidos (LAN et al., 2012; LINDHOLM et al., 2008; SHAIKH et al., 2017).

#### 4. CONCLUSÃO

O LES é uma doença de importante complexidade, devido ao restrito conhecimento de sua etiopatogenia. Suas manifestações clínicas se assemelham à diversas doenças, o que dificulta seu rápido diagnóstico e início do tratamento. Novos modelos de critérios de classificação são criados com o intuito de melhorar especificidades e sensibilidade da classificação, como o desenvolvido pela ACR e pela EULA em 2018, que, apesar de ser desenvolvido com finalidades de estudo, corrobora no auxílio de uma melhor classificação na prática clínica. O rápido diagnóstico e início da terapia adotada é essencial para o bom prognóstico do paciente. Estudos para a descoberta de novas terapias para uso no LES estão sendo realizados em todo o mundo, com o intuito de diminuir a mortalidade desses pacientes, que podem apresentar várias comorbidades.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

#### REFERÊNCIAS

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, Elsevier, 2012.

Abeles A.M., Abeles M., 2013. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *The American Journal of Medicine*, 126(4), 342-348.

Alonso, M. D., Martinez-Vazquez F., Teran T.D., Miranda-Filloo J.A., Dierssen T., Blanco R., Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Gonzalez-Gay M.A., 2012. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 21(10), 1135-1148.

Alves V.L.P., Carniel A.Q., Costallat L.T.L., Turato E.R., 2015. Significados do adoecer para pacientes com lúpus

eritematoso sistêmico: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 55(6), 522-527.

American College of Rheumatology, 1997. 1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology Revised Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/1997%20Update%20of%201982%20Revised.pdf> (accessed: 25/09/2018).

Arbuckle M.R., McClain M.T., Rubertone M.V., Scofield R.H., Dennis G.J., James J.A., Harley J.B., 2003. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 349(16), 1526-1533.

Aringer M., Dörner T., 2018. Systemic Lupus Erythematosus (SLE)-New Classification Criteria. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 143(11), 811-814.

Ballocca F., D'Ascenzo F., Moretti C., Omedè P., Cerrato E., Barbero U., Abbate A., Bertero M.T., Zoccai G.B., Gaita F., 2015. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(11), 1435-1441.

Barbhaiya M., Costenbader K.H., 2016. Environmental Exposures and the Development of Systemic Lupus Erythematosus. *Current opinion in rheumatology*, 28(5), 497-505.

Brito F.A., Santos S.M.E., Ferreira G.A., Pedrosa W., Gradiisse J., Costa L.C., Neves S.P.F., 2014. Detection of anti-nuclear antibodies by indirect immunofluorescence on HEp-2 cells: setting the appropriate screening dilution for the diagnosis of autoimmune rheumatic diseases. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 54(1), 13-20.

Bruder R.C.S., Prudente I.M.C., Silva M.I.C., Defaveri J., 2004. A importância da contra-imunoeletoforese na detecção de antígenos nucleares extraíveis para o diagnóstico de doenças reumáticas sistêmicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 40(1), 15-19.

Bultink I.E., Harvey N.C., Lalmohamed A., Cooper C., Lems W.F., van Staa T.P., Vries F., 2014. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study in the United Kingdom. *Osteoporosis International*, 25(4), 1275-1283.

Callado M.R.M., Lima J.R.C., Barroso M.N.A., Pinheiro A.T.M., Neto M.F.C., Abreu M.A.L., Vieira W.P., 2013. Utilidade da triagem dos anticorpos anti-dsDNA por quimioluminescência, seguida de confirmação por imunofluorescência indireta. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 53(5), 412-418.

Chen X.W., Shen Y., Sun C.Y., Wu F.X., Chen Y., Yang C.D., 2011. Anti-class a scavenger receptor autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients impair phagocytic clearance of apoptotic cells by macrophages in vitro. *Arthritis Research & Therapy*, 13(1), R9.

Chetrit B., 1993. The molecular basis of the SSA/Ro antigens and the clinical significance of their autoantibodies. *British Journal of Rheumatology*, 32(5), 396-402.

Cooper G.S., Dooley M.A., Treadwell E.L., St Clair E.W., Parks C.G., Gilkeson G.S., 1998. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 41(10), 1714-1724.

Cooper G.S., Dooley M.A., Treadwell E.L., St Clair E.W., Gilkeson G.S., 2002. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis & Rheumatism*, 46(7), 1830-1839.



- Dryglewska M., Kolarz B., Majdan M., 2018. Epigenetic disturbances in systemic lupus erythematosus. *Wiadomości Lekarskie*, 71(1), 32-39.
- Fairhurst A.M., Wandstrat A.E., Wakeland E.K., 2006. Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Advances in Immunology*, 92, 1-69.
- Furie R., Petri M., Zamani O., Cervera R., Wallace D.J., Tegzová D., Sanchez-Guerrero J., Schwarting A., Merrill J.T., Chatham W.W., Stohl W., Ginzler E.M., Hough D.R., Zhong Z.J., Freimuth W., van Vollenhoven R.F.; BLISS-76 Study Group, 2011. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 63(12), 3918-3930.
- Gergianaki I., Bertsias G., 2018. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Frontiers in Medicine*, 5, 161.
- Go R.S., Winters J.L., Kay N.E., 2017. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, 129(22), 2971-2979.
- Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE, 2018. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 17(3), 316-322.
- Hochberg M.C., 1997. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 40(9), 1725.
- Horák P., Hermanová Z., Faltýnek L., Pospíšil Z., Scudla V., 1997. The autoantibody profile and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Vnitr Lek*, 43(10), 639-644.
- Ighe A., Dahlström Ö., Skogh T., Sjöwall C., 2015. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Research & Therapy*, 17(3), 1-8.
- Javierre B.M., Fernandez A.F., Richter J., Al-Shahrour F., Martin-Subero J.I., Rodriguez-Ubreva J., Berdasco M., Fraga M.F., O'Hanlon T.P., Rider L.G., Jacinto F.V., Lopez-Longo F.J., Dopazo J., Forn M., Peinado M.A., Carreño L., Sawalha A.H., Harley J.B., Siebert R., Esteller M., Miller F.W., Ballestar E., 2010. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Research*, 20(2), 170-179.
- Kandala N.B., Connock M., Grove A., Sutcliffe P., Mohiuddin S., Hartley L., Court R., Cummins E., Gordon C., Clarke A., 2013. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 3(7), pii: e002852.
- Kasitanon N., Magder L.S., Petri M., 2006. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 85(3), 147-156.
- Klumb E.M., Silva C. A. A., Lanna C.C.D., Sato E.I., Borba E.F., Brenol J.C.T., Albuquerque E.M.N., Monticeli O.A., Costallat L.T.L., Latorre L.C., Sauma M.F.L.C., Bonfa E.S.D.O., Ribeiro, F.M., 2015. REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 55(1), 1-21.
- Laboratório Alvaro, 2018. Menu de exames: ANTI-SM. <http://www.alvaro.com.br/laboratorio/menu-exames/SM> (accessed: 12/11/2018).
- Laboratório Rocha, 2017. Menu de exames: complemento C3. <http://www.laboratoriorocha.com/exame/complemento-c3-247> (accessed: 11/11/2018).
- Laboratório Rocha, 2017. Menu de exames: complemento C4. <http://www.laboratoriorocha.com/exame/complemento-c4-248> (accessed: 11/11/2018).
- Laboratório Rocha, 2017. Menu de exames: complemento CH50. <http://www.laboratoriorocha.com/exame/complemento-total-ch50-249> (accessed: 11/11/2018).
- Lan L., Han F., Chen J.H., 2012. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 13(9), 731-744.
- Lindholm C., Börjesson-Asp K., Zendjanchi K., Sundqvist A.C., Tarkowski A., Bokarewa M., 2008. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 35(5), 826-833.
- Lo M.S., Tsokos G.C., 2012. Treatment of systemic lupus erythematosus: New advances in targeted therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1247(1), 138-152.
- Lora P.S., Laurino C.C.F.C., Freitas A.E., Brenol J.C., Montecielo O., Xavier R.M., 2007. Antinuclear antibodies (ANA) immunofluorescent patterns in HEp-2 cells on samples positive for anti-SSA/Ro. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 47(1), 4-9.
- Michalski J.P., Kodner C., 2010. Systemic lupus erythematosus: safe and effective management in primary care. *Primary Care*, 37(4), 767-778.
- Mok C.C., Lau C.S., 2003. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pathology*, 56(7), 481-490.
- Molina J.F., Drenkard C., Molina J., Cardiel M.H., Uribe O., Anaya J.M., Gomez L.J., Felipe O., Ramirez L.A., Alarcon-Segovia D., 1996. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*, 75(3):124-130.
- Mota L.M.H., Haddad G.P., Lima R.A.C., Carvalho J.F., Junqueira M.I.M., Neto L.L.S., Lima F.A.C., 2007. Drug-induced lupus – from basic to applied immunology. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 47(6), 431-437.
- Nakashima, C.A.K., Galhardo A.P., Silva J.F.M., Fiorenzano G.R., Santos A.B.S., Leite M.F.S., Nogueira M.A., Menolli P.V.S., Menolli R.A., 2011. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 51(3), 231-239.
- Peene I., Van Ael W., Vandenbossche M., Vervaeke T., Veys E., De Keyser F., 2000. Sensitivity of the HEp-2000 substrate for the detection of anti-SSA/Ro60 antibodies. *Clinical Rheumatology*, 19(4), 291-295.
- Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N., Isenberg D., Wallace D.J., Nived O., Sturfelt G., Ramsey-Goldman R., Bae S.C., Hanly J.G., Sánchez-Guerrero J., Clarke A., Aranow C., Manzi S., Urowitz M., Gladman D., Kalunian K., Costner M., Werth V.P., Zoma A., Bernatsky S., Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Jacobsen S., Buyon J.P., Maddison P., Dooley M.A., van Vollenhoven R.F., Ginzler E., Stoll T., Peschken C., Jorizzo J.L., Callen J.P., Lim S.S., Fessler B.J., Inanc M., Kamen D.L., Rahman A., Steinsson K., Junior A.G.F., Sigler L., Hameed S., Fang H., Pham N., Brey R., Weisman M.H., Junior G.M., Magder L.S., 2012. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 64(8), 2677-86.

- Pons-Estel G.J., Alarcón G.S., Scofield L., Reinlib L., Cooper G.S., 2010. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 257-268.
- Ponticelli C., Moroni G., 2017. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(3), 411-419.
- Pope J.E., 2007. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs*, 67(4), 517-525.
- Rainsford K.D., Parke A.L., Clifford-Rashotte M., Kean W.F., 2015. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*, 23(5), 231-269.
- Ramsey-Goldman R., Li J., Dervieux T., Alexander R.V., 2017. Cell-bound complement activation products in SLE. *Lupus Science & Medicine*, 4(1), e000236.
- Rees F., Doherty M., Grainge M.J., Lanyon P., Davenport G., Zhang W., 2016. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999-2012. *Rheumatology (Oxford)*, 55(5), 854-860.
- Richardson B., 2012. Epigenetics and lupus. *Arthritis Research & Therapy*, 2012; 14(3), A1.
- Ruiz-Arruza I., Barbosa C., Ugarte A., Ruiz-Irastorza G., 2015. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmunity Reviews*, 14(10), 875-879.
- Sabahi R., Anolik J.H., 2006. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus. *Drugs*, 66(15), 1933-1948.
- Santamaria J.R., Badziak D., Barros M.F., Mandelli F.L., Cavalin L.C., Sato M.S., 2005. Síndrome antifosfolípide. *Anais brasileiros de dermatologia*, 80(3), 225-239.
- Vilar M.J.P., Sato E.I., 2002. Estimating of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*, 11(8), 528-532.
- Seelig C.A., Bauer O., Seelig H.P., 2016. Autoantibodies Against DFS70/LEDGF Exclusion Markers for Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases (SARD). *Clinical Laboratory*, 62(4), 499-517.
- Shaikh M.F., Jordan N., D'Cruz D.P., 2017. Systemic lupus erythematosus. *Clinical Medicine*, 17(1), 78-83.
- Silva, A.C.S., Amorim E.C., Silva G.G., Silva J.S., Correia D.S., 2013. Lúpus: efeitos nos cuidados de si e nas relações familiares. *Psicologia em revista*, 19(1), 30-42.
- Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J.G., Talal N., Winchester R.J., 1982. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 25(11), 1271-1277.
- Teruel M., Alarcón-Riquelme M.E., 2016. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *Journal of Autoimmunity*, 74, 161-175.
- Tiao J., Feng R., Carr K., Okawa J., Werth V.P., 2016. Using the American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria to Determine the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 862-869.
- Tompson D., Juby A., Davis P., 1993. The clinical significance of autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2(1), 15-19.
- Wang Y., Yuan J., Dai D., Liu J., Xu J., Miao X., Wang H., Mao C., Xiao Y., 2018. Poly IC pretreatment suppresses B cell-mediated lupus-like autoimmunity through induction of Peli1. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 50(9), 862-868.
- Zahr Z.A., Fang H., Magder L.S., Petri M., 2013. Predictors of corticosteroid tapering in SLE patients: the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*, 22(7), 697-701.
- Zhao L., Ye Y., Zhang X., 2015. B cells biology in systemic lupus erythematosus-from bench to bedside. *Science China Life Sciences*, 58(11), 1111-1125.