

**MICROORGANISMO NO DESENCADEAMENTO DO LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO NA LITERATURA**

**MICROORGANISM IN THE TRIGGERING OF SYSTEMIC LÚPUS  
ERYTHEMATOSUS: A LITERATURE REVIEW**

Anna Gabriela dos Santos Novaes<sup>1</sup>, Maria Eduarda Batista dos Santos<sup>1</sup>, Guilherme Galdino de Araújo Palácio Cavalcante<sup>1</sup> e Ana Cecília Cavalcanti de Albuquerque<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudantes do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita).

<sup>2</sup> Docente do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita).

## RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma disfunção autoimune onde existe o acometimento de diversos sistemas e a produção de diversos auto-anticorpo. A etiologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ainda não é totalmente conhecida, sabe-se que diversos fatores contribuem para o seu desenvolvimento, entre eles a interferência de microrganismos. O objetivo do estudo é avaliar o envolvimento dos microrganismos no desencadeamento do LES. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de buscas de artigos indexados nas bases de dados da saúde como *National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), de acordo com os descritores: *Epstein-Barr Virus*, *Lúpus Eritematoso Sistêmico*; *Mimetismo Molecular*; *Interações entre Hospedeiros e Microrganismo*; *antígenos virais*. O LES pode ser desencadeado após infecções em indivíduos geneticamente vulneráveis, devido ao mimetismo molecular. A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) é a que apresenta maior relação com o LES, devido à semelhança molecular do antígeno 1 nuclear do EBV com proteínas presentes nas células dos seres humanos. Observa-se, portanto, que o LES pode estar atrelado a vários fatores, todavia a infecção pelo EBV é fortemente associada, devido ao processo de mimetismo molecular.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistêmico, mimetismo molecular, interações entre hospedeiros e microrganismos, antígenos virais.

## ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune dysfunction where there is an involvement of several systems and the production of several autoantibodies. The Systemic Lupus Erythematosus (SLE) etiology is not yet fully known, it is known that several factors contribute to its development, including the interference of microorganisms. The aim of the study is to evaluate the involvement of microorganisms in triggering SLE. The bibliographic survey was carried out by searching for articles indexed in health databases such as *National Library of Medicine* (PubMed) and *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), according to the descriptors: *Epstein-Barr Virus*, *Systemic Lupus Erythematosus*; *Molecular mimicry*; *Interactions between Hosts and Microorganisms*; *viral antigens*. SLE can be

triggered after infections in genetically vulnerable individuals, due to molecular mimicry. Infection by the Epstein-Barr virus (EBV) is the one with the greatest relationship with SLE, due to the molecular similarity of the EBV nuclear antigen 1 with proteins present in human cells. It is observed, therefore, that SLE can be linked to several factors, however, EBV infection is strongly associated, due to the process of molecular mimicry.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, molecular mimicry, interactions between hosts and microorganisms, viral antigens.

## INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, envolvendo diferentes órgãos no organismo humano. É caracterizado pela formação de autoanticorpos contra antígenos nucleares, deposição de imunocomplexos e oclusão de pequenos vasos em órgãos variados, fazendo com que o sistema imune ataque as próprias células e tecidos do corpo, resultando em inflamação e dano tecidual. A evolução desta doença é imprevisível. A doença apresenta manifestações polimórficas juntamente com períodos de exacerbações e remissões, e estão associados a fatores genéticos, ambientais, hormonais, biológicos, uso de drogas e radiação ultravioleta<sup>1 2 3</sup>.

A infecção por microrganismos tem sido largamente estudada como um provável fator etiológico ou etiopatogênico do LES. Essa associação vem do mimetismo molecular, que é quando ocorre uma reação cruzada entre antígenos do hospedeiro e resposta imunológica frente a um microrganismo, pois algumas proteínas de células humanas são semelhantes às proteínas de microrganismos, fazendo com que os anticorpos previamente formados para determinado microrganismo reconheçam parte de uma célula, ocorrendo a apoptose celular<sup>4</sup>.

Em relação ao desencadeamento do LES, estudo sugere a participação do vírus Epstein-Barr (EBV) na imunopatogênese da doença. Nesta hipótese, a associação do EBV com o LES é apoiada no achado de que os auto-antígenos responsáveis pelo desencadeamento da doença autoimune, apresentam sequências proteicas semelhantes a antígenos específicos do vírus, capazes de gerar anticorpos correspondentes aos primeiros autoanticorpos, observados na doença. Essa reatividade cruzada demonstra um papel crítico na indução da autoimunidade observada no LES<sup>4</sup>.

Apesar do LES ser multifatorial, a sua etiopatogênese está fortemente associado com agentes etiológicos, por meio do mimetismo molecular<sup>5</sup>, portanto é relevante apontar e elucidar aspectos relacionados aos agentes etiológicos, como vírus, bactérias e fungos mais frequentes no desenvolvimento do LES, dessa forma o objetivo do trabalho é avaliar o envolvimento dos microrganismos no desencadeamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

## **METODOLOGIA**

O estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura narrativa, onde foram avaliados artigos científicos publicados em periódicos, no período de 2003 a 2019. A coleta de dados foi realizada a partir de uma pesquisa nas bases de dados do Scientific Eletronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) utilizando os descritores: Epstein-Barr Virus, Lúpus Eritematoso Sistêmico; Mimetismo Molecular; Interações entre Hospedeiros e Microrganismo; antígenos virais, de acordo com os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MESH), utilizando os operadores booleanos AND e/ou OR. Foram realizados cruzamentos como: LES and Mimetismo Molecular; Microrganismos and LES; Epstein-Barr and LES.

Foram utilizados artigos que abordassem a relação entre fatores predisponentes e o LES e excluídos àqueles que falavam do diagnóstico e tratamento para o LES.

Após a leitura crítica dos artigos foram observados e reunidos informações e dados que demonstravam os fatores implicados no desencadeamento do LES, como a interferência de um microrganismo e os mesmos foram utilizados para o desenvolvimento do presente estudo.

## RESULTADOS

### FATORES ASSOCIADOS AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O Lúpus Eritematoso Sistêmico ou comumente conhecido como LES, é uma doença inflamatória crônica autoimune do tecido conjuntivo, multissistêmica, e que não tem uma causa conhecida. Apresenta um padrão heterogêneo de manifestações clínicas e sorológicas e é caracterizada pela presença de autoanticorpos. Possui manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. Apesar de não ter uma etiologia totalmente conhecida, sabe-se que tem vários fatores, em conjunto, que favorecem o desenvolvimento desta doença como: à predisposição genética e fatores ambientais, como a luz ultravioleta, alguns medicamentos, infecções virais, substâncias químicas, hormônios sexuais e fatores emocionais. Conhecida por ser uma doença rara, acometendo mais frequentemente mulheres jovens, em fase reprodutiva. A doença pode ocorrer em todas as etnias e em todas as partes do mundo<sup>6 7 8</sup>.

A produção de autoanticorpos auxilia no desenvolvimento do LES pela indução de células imunes mediadas por hipersensibilidade do tipo III, tipo II e citotoxicidade dependente de anticorpos. Esta deposição pode instruir células imunes inatas para a produção de citocinas como o IFN- $\alpha$ , fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas. Um outro aspecto fundamental para o LES é a participação dos linfócitos B na atividade da doença, que regulam outros linfócitos B, linfócitos T e células dendríticas, além de produzir diversas citocinas. Apesar deste envolvimento não ser totalmente conhecido, estima-se que sua participação é fundamental na imunopatogenia da doença<sup>6 9</sup>.

A combinação dos fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais são necessários para o desenvolvimento do LES<sup>10</sup>.

Vários genes podem contribuir para o desenvolvimento da doença, em alguns casos (menos de 5%), um único gene pode ser responsável. Alguns genes da classe II do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) foram associados a uma maior susceptibilidade ao LES, em diferentes etnias (genes HLA DR2 e DR3). A presença de alguns autoanticorpos como anti-Sm (pequena proteína ribonuclear nuclear), anti-Ro, anti-La, anti-nRNP (proteína ribonuclear nuclear) e anticorpos

anti-DNA e a deficiência hereditária de componentes do complemento (C1q, C2 ou C4), também estão ligados a essa suscetibilidade. Vários genes não-MHC (TNF  $\alpha$ , TCR, CR1, IL 6, Fc $\gamma$ RIIA, Fc $\gamma$ RIIIA e genes que codificam a proteína de ligação à manose) possuem ligação com o LES<sup>11</sup>.

O LES tem maior prevalência em mulheres férteis, o que indica que fatores hormonais femininos estão ligados ao seu aparecimento. Há indicações de que estrogênios, progesterona e androgênios possuem efeito modulador nas respostas imunes humoral e celular, esses efeitos acontecem pela interação imuno-neuroendócrina. O polimorfismo do gene de Receptores Estrogênicos aumenta o risco do desenvolvimento do LES. Foi demonstrado também que os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) em doentes com LES eram baixos, assim, sugerindo que a deficiência da vitamina D é um fator de risco no desenvolvimento do Lúpus<sup>12 13</sup>.

Vários fatores ambientais estão associados ao desenvolvimento do LES como por exemplo a radiação ultravioleta (UV), o tabagismo, uso de alguns fármacos, o estresse e as infecções. As radiações UVA e UVB são um fator habitual na indução e exacerbação do LES, por que a radiação UV leva à apoptose dos queratinócitos humanos, causando a formação de bolhas que contêm antígenos nucleares e citoplasmáticos, onde os autoantígenos ficam expostos ao sistema imune, podendo provocar a autoimunidade<sup>14</sup>.

O LES pode aparecer durante ou após o uso de alguns fármacos, sendo os mais associados: agentes anticonvulsivantes, penicilamina, sulfasalazina, bloqueadores  $\beta$ , tiazidas, estatinas, terbinafina, entre outros. O tabagismo induz a lesão tecidual e aumenta a apoptose por meio da liberação de radicais livres e metaloproteinases e indução da expressão Fas na superfície linfocitária. Os radicais livres causam interações com o DNA, o que pode causar mutações genéticas e ativar genes que são responsáveis por doenças autoimunes. Foi identificado que portadores de LES fumantes possuem mais casos de pleurite e peritonite, que os não fumantes<sup>15</sup>

O LES pode ser desencadeado após infecções em indivíduos geneticamente vulneráveis, por meio do processo de Mimetismo Molecular, onde antígenos de microrganismos são semelhantes a antígenos celulares<sup>17</sup>.

## **MIMETISMO MOLECULAR**

O mimetismo molecular é considerado um mecanismo patogênico de doenças reumáticas, caracterizado por epítopos tanto do agente infeccioso, quanto do tecido humano, gerando uma resposta imune celular ou humoral contra os próprios tecidos do organismo. Um exemplo de mimetismo molecular, é a doença cardíaca reumática que está relacionada com as proteínas estreptocócicas e proteínas do tecido cardíaco, no envolvimento de moléculas HLA. Isso se deve à semelhança encontrada entre epítopos da proteína M dos estreptococos (*S. pyogenes*) e proteínas do tecido cardíaco, em um processo conhecido como reação cruzada, favorecendo a ligação dos anticorpos produzidos ou células T reativas contra os antígenos da bactéria, no tecido cardíaco. Portanto, no caso da febre reumática, o mimetismo molecular influencia no desencadeamento da doença, pois há ligação de anticorpos ou células T específicas no tecido cardíaco<sup>18</sup>.

O sistema HLA não só influencia na patogênese e susceptibilidade da doença, como também no tipo de manifestação clínica que o paciente irá apresentar e a proteção contra elas. Os antígenos do HLA de classe I, exercem um papel imunomodulatório sobre as células T citotóxicas e células NK. Estas associações, estão influenciadas pela distribuição de alelos HLA entre as diversas etnias, por desequilíbrios de ligação entre os genes HLA e diferenças nos antígenos de superfície dos microrganismos causais<sup>19</sup>.

A indução da resposta imune e subsequente liberação de citocinas pró-inflamatórias é crítica para eliminação do vírus. No entanto, uma resposta pró-inflamatória sustentada contra tecidos específicos do hospedeiro ocorre quando há uma homologia de sequência ou estrutura entre antígenos estranhos e autoantígeno. Apesar deste conceito ter sido associado à autoimunidade, existem casos em que a reatividade cruzada fornece proteção ao hospedeiro, denominada imunidade heteróloga. A reatividade cruzada ou o mimetismo entre várias cepas do



vírus, comprovam que a imunidade protetora surge em certos indivíduos, mesmo na ausência de exposição prévia a um patógeno emergente<sup>20</sup>.

## **MICROORGANISMOS X LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)**

Entre os patógenos mais prováveis do LES, as infecções virais têm sido amplamente estudadas. Os vírus desempenham um papel importante nas doenças autoimunes, sendo o mais citado o vírus Epstein-Barr (EBV), que causa ou agrava as doenças autoimunes. O EBV é um vírus do herpes que pode infectar mais de 90% da população mundial e é o patógeno da mononucleose infecciosa. O ciclo do vírus no hospedeiro inclui um período de incubação e um período de virulência. O vírus pode aparecer em grandes números para causar estimulação imunológica<sup>5</sup>.

Vários autores descreveram a associação entre a infecção por EBV e o LES, e a reação cruzada de anticorpos contra o vírus e componentes de proteínas humanas. A descoberta de altos títulos de anticorpos anti-EBV em pacientes com LES, e a descoberta de que a infecção por EBV ocorre antes das alterações autoimunes no LES, fortalecem a suspeita dessa associação<sup>5 21 22</sup>.

Por meio de estudos sorológicos e detecção direta do genoma viral, a infecção por Epstein-Barr foi associada ao LES durante o início e a atividade da doença. O mecanismo pelo qual o vírus interfere no aparecimento e na atividade da doença pode ser explicado pela simulação molecular da proteína viral EBNA 1 e do antígeno Ro de lúpus e pela incapacidade dos linfócitos T CD8 + de controlar os linfócitos B infectados pelo vírus. Essa associação foi relatada em diversos estudos por meio de evidências sorológicas e moleculares. Por exemplo, em pacientes com essa doença, a taxa de soroconversão para EBV é mais rápida e a carga viral é maior em comparação com indivíduos infectados com o vírus sem LES<sup>22</sup>.

Pacientes com LES têm uma resposta imune humoral mais ampla ao EBNA-1 e epítomos humorais mais específicos. A região de reação fora da sequência de repetição comum de glicina-alanina é reativa com epítomos de autoantígenos iniciais comuns e é um alvo potencial para simulação molecular. Além disso, outras populações também apresentam respostas imunes humorais exclusivas do SLE ao EBNA-1. O EBV atua por meio de diferentes TLRs, levando à produção de interferon, à apresentação anormal de antígeno, à ativação de linfócitos T, à produção de

citocinas e à perda de tolerância. O EBV também possui um homólogo viral de IL-10, que pode induzir ativação insuficiente de APC, e um homólogo bcl-2, que pode inibir a apoptose de células infectadas<sup>23</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Existem fortes evidências de que o Vírus Epstein-Barr está associado ao desencadeamento do LES, devido ao processo de mimetismo molecular. Portanto, as infecções são fatores ambientais que devem ser levadas em consideração para o entendimento das doenças autoimunes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Vianna R, Inforzato HCB. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. Revista Ceciliana [Internet]. 2010 Jun 04 [cited 2019 Sep 27];2(1):1-3. Available from: [https://sites.unisantabr/revistaceciliana/edicao\\_03/1-2010-1-3.pdf](https://sites.unisantabr/revistaceciliana/edicao_03/1-2010-1-3.pdf)
2. Pezzole ER, Oselame GB. FATORES DE RISCO PARA O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO DA LITERATURA. Revista UNIANDRADE [Internet]. 2014 [cited 2020 Sep 27];15(1):65-77. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/275254948\\_Fatores\\_de\\_Risco\\_para\\_o\\_Lupus\\_Eritematoso\\_Sistêmico\\_Revisao\\_da\\_Literatura/fulltext/57bce07008ae6c703bc52759/Fatores-de-Risco-para-o-Lupus-Eritematoso-Sistêmico-Revisao-da-Literatura.pdf](https://www.researchgate.net/publication/275254948_Fatores_de_Risco_para_o_Lupus_Eritematoso_Sistêmico_Revisao_da_Literatura/fulltext/57bce07008ae6c703bc52759/Fatores-de-Risco-para-o-Lupus-Eritematoso-Sistêmico-Revisao-da-Literatura.pdf)
3. Canto LM do, Farias TDJ, Medeiros MD, Coêlho CC, Sereia AFR, Back LKFC et al . Associação entre o polimorfismo do gene PDCD1 e a susceptibilidade ao lúpus eritematoso sistêmico e à artrite reumatoide. Rev. Bras. Reumatol. [Internet]. 2016 Dez [citado 2020 Jun 29] ; 56(6): 483-489. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.07.008>
4. Pesquisa do DNA do vírus Epstein-Barr em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico [Dissertação on the Internet]. [place unknown]: UFPE; 2011 [cited 2019 Sep 27]. Available from: [https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/7112/1/arquivo1145\\_1.pdf](https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/7112/1/arquivo1145_1.pdf)
5. Kosminsky S, Menezes RC, Coêlho MRCD. Infecção pelo vírus Epstein-Barr em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Dez 09] ; 52( 5 ): 352-355. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000500025>.
6. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF et al . Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. Rev. Bras. Reumatol. [Internet].

- 2008 Aug [cited 2020 Sep 29] ; 48( 4 ): 196-207. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042008000400002>.
7. Santos LMO, Vilar MJ, Maia EMC. Mulheres com lúpus eritematoso sistêmico, sintomas depressivos e apoio social. *Psic., Saúde & Doenças* [Internet]. 2017 Abr [citado 2020 Sep 19] ; 18(1): 39-54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180104>.
  8. Freire EAM, Souto LM, Ciconelli RM. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras.Reumatol* [internet]. 2011; 51(1): 70-80. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n1/v51n1a06>
  9. Machado RIL, Scheinberg MA, Queiroz MY, Brito DC, Guimarães MF, Giovelli RA et al . Utilização do rituximabe como tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico: avaliação retrospectiva. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2014 Mar [cited 2020 Abr 23] ; 12( 1 ): 36-41. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014AO2706>.
  10. Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, et al. The mosaic of autoimmunity: Prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases - 2008. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(1):13–9. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/5551014\\_The\\_mosaic\\_of\\_autoimmunity\\_Prediction\\_autoantibodies\\_and\\_therapy\\_in\\_autoimmune\\_diseases\\_-\\_2008](https://www.researchgate.net/publication/5551014_The_mosaic_of_autoimmunity_Prediction_autoantibodies_and_therapy_in_autoimmune_diseases_-_2008)
  11. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.*2003;56(7):481-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.56.7.481>
  12. De Medeiros SF, Maitelli A, Nince APB. Efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o sistema imune. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2007;29(11):593–601. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032007001100008](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007001100008)
  13. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5(2 SPEC. ISS.):114–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997205000935?via%3Dihub>
  14. Sheshelovich D, Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune diseases: additional aspects of the mosaic of autoimmunity. *Lupus*

2006;15(3):183-190.

Available

from:

<https://doi.org/10.1191/0961203306lu2274rr>

15. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Laccarino L, Doria A. Environment and systemic lupus erythematosus: An overview. *Autoimmunity* 2005;38(7):465-472. Available from: <https://doi.org/10.1080/08916930500285394>
16. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what we can learn from epidemiology? *Lupus* 2006;15(11):737-745. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F0961203306069344>
17. Mendes ASL. Factores predisponentes ao desenvolvimento do lúpus eritematoso sistêmico e sua importância na prática clínica [Tese on the Internet].: Núcleo de estudos de doenças auto-imunes hospital de S. António - ICBAS; 2009-2010 [cited 2019 Oct 28]. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/52775/2/Ana%20Sofia%20Lzaro%20Mendes%20%20Tese%20de%20Mestrado%20%20Factores%20Predis.pdf>
18. De Amicis K, Santos N, Guilherme L. Febre reumática – patogênese e vacina. *Rev. Med. (São Paulo)* [Internet]. 18 dez 2012 [citado 28 out 2019];91(4):253-60. Available from: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/58994>
19. Alves C, Meyer I, Toralles MBP, Santiago MB. Complexo Principal de Histocompatibilidade: sua participação na patogênese das doenças reumáticas auto-imunes. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde* [Internet]. 2006; 19 (3): 155-163. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=40819306>
20. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* [Internet] 2012 Feb [cited 2020 Jun 25];42(1):102-11. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266166/pdf/12016\\_2011\\_Article\\_8294.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266166/pdf/12016_2011_Article_8294.pdf).
21. Fonseca SB. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Causas, Mecanismos Patológicos E Alvos Terapêuticos Futuros. 2009;41. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/21131/2/LESTese.pdf>
22. Costa LM, Coimbra CCBE. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Incidência e Tratamento em mulheres. *Revista UNINGÁ Review* [Internet]. 2014 Sep 15

[cited 2019 Sep 27];20(1):81-86. Available from:  
<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1562/1173>

23. Cooper G, Gilbert K, Greidinger E, James J, Pfau J, Reinlib L et al . Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2009 Dec [cited 2020 Jul 04] ; 14(5): 1865-1876. Available from:  
<https://doi.org/10.1590/S1413-81232009000500028>.