

Lúpus Eritematoso Sistêmico: limitações da classificação atual e perspectivas diagnósticas

Systemic Lupus Erythematosus: limitations of the current classification and diagnostic perspectives

DOI:10.34119/bjhrv5n1-022

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 10/01/2022

Ivan Rosso Zanevan

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

Endereço: Avenida Universitária, 1105, Bairro Universitário - Criciúma, SC,
CEP: 88806-000

E-mail: ivanzanevan@hotmail.com

Ana Carolina Poton de Abreu

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista II - Vila Velha, ES,
CEP: 29102-920

E-mail: ana.carolpoton@hotmail.com

Ana Paula Coelho Marques

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nilton Lins

Endereço: Campus parque das Laranjeiras, Av. Professor Nilton Lins,3259,
Parque das Laranjeiras - Manaus, AM, CEP: 69058-030

E-mail: apcoelhomarques@gmail.com

Délio Guerra Drummond Júnior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB)

Endereço: Rua professor José Seabra de Lemos, 316 Bairro Recanto dos Pássaros -
Barreiras, BA, CEP: 47808-021

E-mail: dedrummond42@gmail.com

Jaqueline Maria de Azevedo Chagas

Graduanda em Medicina

Instituição: UniRV - Universidade de Rio Verde campus Aparecida extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13 Qd. S-06, Lts 08/13, Setor Bela Vista - Goiânia, GO,
CEP: 74823-440

E-mail: jaquelinemachagas@academico.unirv.edu.br

Juliana Visacre Lourenço Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade São Judas Tadeu

Endereço: Rua São Paulo, 328, Jardim São Francisco – Cubatão, SP, CEP: 11500-020

E-mail: jvl.cardiologia@gmail.com

Thiago Pessanha Maciel Lobo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista II - Vila Velha, ES,

CEP: 29102-920

E-mail: tlobo341@gmail.com

Leonardo Soares Prates

Médico graduado pela Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

E-mail: leovasco1974@gmail.com

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca dos atuais métodos para classificação e diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) buscando o estado-da-arte sobre a doença e as perspectivas diagnósticas. O LES ainda é uma doença pouco compreendida que se dá a partir de uma relação complexa entre fatores hormonais, ambientais e genéticos, associados a fenômenos imunológicos. Tanto a classificação quanto o diagnóstico do LES ainda dependem de manifestações clínicas e sorologia autoimune. Mesmo tendo o resultado positivo de anticorpos antinucleares (ANA), o diagnóstico final de LES requer meticoloso julgamento clínico dos médicos assistentes. Para classificação, os critérios da Liga Europeia de Reumatologia (EULAR) em conjunto com o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) - EULAR/ACR 2019 é o padrão-ouro, sendo importante a presença de achados clínicos e imunológicos. O desenvolvimento de escores como o painel de ensaio multianalito (MAP) representa, na atualidade, uma forma de aumentar a confiança no diagnóstico de LES quanto ao tipo de tratamento a ser instituído, entretanto são necessários mais estudos nesse sentido para se aumentar a confiança no diagnóstico.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico, Autoanticorpos, Diagnóstico, Classificação

ABSTRACT

The present study aimed to carry out a literature review on current methods for classification and diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) seeking the state-of-the-art on the disease and diagnostic perspectives. SLE is still a poorly understood disease that arises from a complex relationship between hormonal, environmental and genetic factors, associated with immunological phenomena. Both classification and diagnosis of SLE still depend on clinical manifestations and autoimmune serology. Even with the positive result of antinuclear antibodies (ANA), the final diagnosis of SLE requires meticulous clinical judgment by the attending physicians. For classification, the criteria of the European League of Rheumatology (EULAR) together with the American College of Rheumatology (ACR) - EULAR/ACR 2019 is the gold standard, and the presence of clinical and immunological findings is important. The development of scores such as the multianalyte assay panel (MAP) currently represents a way to increase confidence in the diagnosis of SLE regarding the type of treatment to be instituted, however further studies are needed in this regard to increase confidence in the diagnosis.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic; Autoantibodies, Diagnosis, Classification.

1 INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é definido como uma doença autoimune onde há a perda da autotolerância, com conseqüente formação de autoantígenos nucleares e complexos imunes que resulta na inflamação de diferentes órgãos (DURCAN; O'DWYER; PETRI, 2019). Nos indivíduos acometidos podem ser observadas manifestações sistêmicas, quais sejam: fadiga, perda de peso, febre, artralgia, eritema malar e envolvimento do sistema nervoso central e periférico, rins, coração e pulmões. Por certo, a evolução da doença ocorre de forma heterogênea e individualizada (CANTO et al., 2016).

Nota-se que apesar do acometimento sistêmico provocado pelo LES, é observado que a sobrevivência de 10 anos excede 90% dos pacientes (ARINGER e JOHNSON, 2020). A prevalência de LES é observada em maior grau no sexo feminino e em populações não brancas. As crianças também podem ser afetadas, mesmo que em menor frequência. No Brasil existem aproximadamente 65.000 pessoas convivendo com LES, sendo que uma a cada 1.700 mulheres apresenta a doença (NARVAÉZ, 2020).

A patogenia do LES ainda é desconhecida, mas a manifestação da doença parece ser resultado de múltiplos fatores ambientais, nutricionais, genéticos, epigenéticos, hormonais e imunopatológicos envolvidos, que contribuem para a resposta única da imunidade celular e humoral (MOK, 2018; ISLAM et al., 2020).

O curso da doença normalmente é imprevisível e caracterizado pela alternância de períodos de exacerbação e remissão, que levam à injúria e disfunção progressiva dos órgãos. Pacientes com LES têm uma reduzida qualidade de vida, por causa de inúmeros fatores tais como injúrias aos órgãos, ansiedade e depressão. Muitos pacientes morrem em consequência de infecções, eventos cardiovasculares e malignidades (MOK, 2018).

Para classificação da LES, os critérios da Liga Europeia de Reumatologia (EULAR) em conjunto com o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) - EULAR/ACR 2019 é o padrão-ouro, sendo importante a presença de achados clínicos e imunológicos, mas ainda dependentes do julgamento clínico dos médicos assistentes (ARINGER e JOHNSON, 2020; NARVAÉZ, 2020).

Nesse contexto, este trabalho tem como principal objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca dos atuais métodos para classificação e diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico buscando o estado-da-arte sobre a doença e as perspectivas diagnósticas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O LES é uma doença crônica, multissistêmica e de causa desconhecida. Sabe-se que pode acometer todas as idades, porém é mais comum entre os 15 e 55 anos de idade, com predomínio de acometimento em mulheres (na proporção de 9:1 em relação aos homens), sendo mais frequente em afro-americanos, hispânicos e asiáticos relacionado a fatores genéticos, econômicos e sociais. A maior taxa de mortalidade acomete crianças menores de 15 anos, pois acabam apresentando as formas mais graves da doença, como nefropatia, alteração neurológica e trombo. Já nos pacientes com idade acima de 50 anos ocorre a prevalência de alteração de função pulmonar e artrite (GALINDO; MOLINA; PABLOS ÁLVAREZ, 2017).

Segundo Lima et al. (2018), a incidência no Brasil de LES é em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas, com maior incidência em mulheres jovens, na fase reprodutiva. De acordo com Liu e Ma (2020), o acometimento do LES neonatal é caracterizado como adquirido e, apesar de incomum, o seu aparecimento geralmente é causado pela transferência passiva do autoanticorpo anti-Ro e anti-LA pela placenta, sendo que as mães geralmente têm autoanticorpo não diagnosticado, sendo o risco de LES nas próximas gestações maior (36-49%).

O LES ainda é uma doença pouco compreendida, mas é sabido que ocorre uma relação complexa entre fatores hormonais (hormônios sexuais), ambientais (agentes infecciosos, químicos, poluentes, tabaco, dieta e stress) e genéticos, onde ocorre uma dinâmica relacionada a fenômenos imunológicos incluindo a disfunção de células dendríticas, células B, células T, produção de auto-anticorpos e imunocomplexos (ativando o sistema complemento) e células T reativas (LIMA et al., 2018). A função do sistema imunológico é proteger o organismo de agentes externos e patógenos. Porém, quando uma doença autoimune está instalada, o autorreconhecimento como um antígeno, pode levar a uma inflamação sistêmica, podendo comprometer a integridade de órgãos e suas funções vitais (RODRIGUES et al., 2017).

No LES ocorrem anormalidades nos linfócitos T e B, pela perda de tolerância aos auto-antígenos nucleares. Ocorre também alterações de citocinas interferindo na fagocitose e funções leucocitárias levando a perda da homeostase tecidual predispondo o paciente com LES a infecções oportunistas, alterações autoimunes e inflamações. O sistema complemento está diretamente relacionado à LES, pois relaciona-se à liberação de uma cascata que promove atividade fagocítica e na LES esse sistema é falho, principalmente nos componentes C1q, C1r, C1s, C4, C2 e C3 culminando nas

manifestações clínicas e imunossupressão. Outro ponto a ser abordado é a alteração de uma proteína (lectina ligante de manose) por mutação genética, que aumenta a chance de desenvolver LES (SILVA et al., 2021).

De acordo com Mok (2018) o curso do LES é caracterizado por períodos de remissão e exacerbação que vai levando a danos progressivos em diversos sistemas. Dentre as principais características envolvendo o LES e suas frequências, tem-se: artrite (85%), lúpus cutâneo agudo (71%), *rash malar* (45%), Raynaud (37%), leucopenia (35%), alopecia não cicatrizante (31%), febre (31%), úlceras orais (26%), doença renal (21%), serosite (19%), doença neurológica (18%), trombocitopenia (16%), lúpus cutâneo crônico (11%), livedo reticular (10%), síndrome antifosfolípide (10%), linfadenopatia (9%) e anemia hemolítica autoimune (3%). Já o envolvimento de órgãos principais fora dos critérios detém uma frequência de 19% (FANOURIKIS et al., 2021).

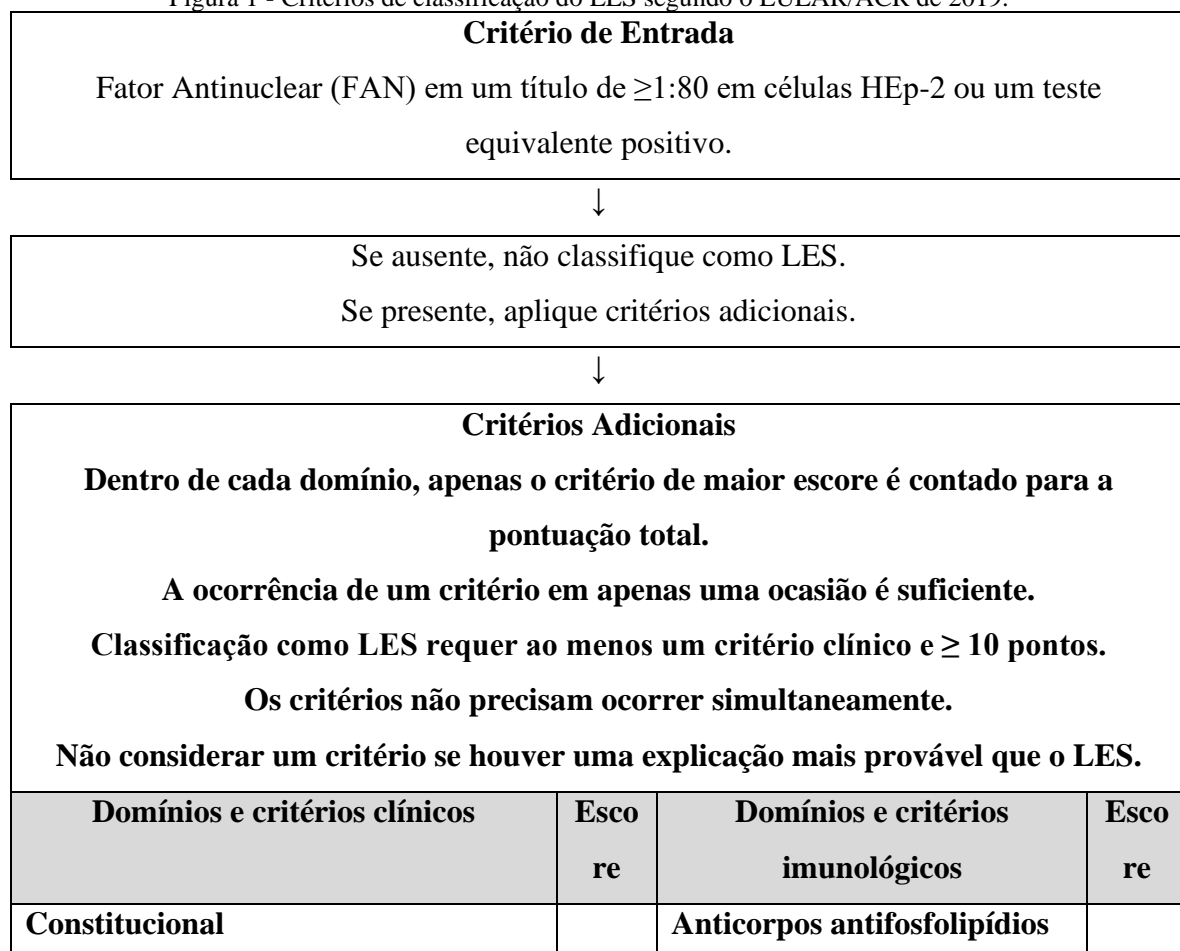
Os critérios de classificação para esta patologia são essenciais para a ciência, além de moldarem os conceitos da doença. A partir disso, em 1982 foram criados os critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology* (ACR), com 11 critérios, dos quais pelo menos quatro deveriam ser positivos para a categorização. Em 1997, esses critérios foram modificados para incluir dois dos três testes padrões atuais para anticorpos antifosfolípidios, ou seja, anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico. O aumento nas informações para a classificação do LES possibilitou o surgimento de novas técnicas, como a medição de rotina dos níveis de complemento sérico e a biópsia renal, que se tornou a abordagem padrão para pacientes com suspeita de nefrite lúpica. Embora úteis, os critérios do ACR não acompanharam uma melhor compreensão das manifestações clínicas e achados laboratoriais no LES. Isso levou à necessidade de novos critérios de classificação (ARINGER; PETRI, 2020).

Publicados em 2012, os critérios SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) aumentaram a sensibilidade, especialmente no início da doença, além de acrescentarem diversos novos itens e enfatizarem que o LES exigia pelo menos uma medida clínica e pelo menos uma medida autoimune. Embora alcançado o objetivo de aumentar a sensibilidade, os critérios do SLICC têm especificidade mais baixa do que os critérios do ACR de 1997. Em 2019, surgem os critérios EULAR/ACR, que enfatizaram a especificidade, levando essa para o alto nível dos critérios revisados do ACR, enquanto ainda aumentava a sensibilidade. Os anticorpos antinucleares (ANA) se tornaram um critério de entrada obrigatório e pesos individuais foram adicionados para todos os itens de critérios (ARINGER; PETRI, 2020; ARINGER et al., 2019).

Dentre os critérios EULAR/ACR, dez domínios (sete clínicos e três imunológicos), consistindo de um total de 22 critérios com pesos distintos, foram identificados com a exigência de um escore total de 10 ou mais para que um paciente atendesse aos critérios de classificação de LES (Figura 1). Os ANA são o biomarcador principal e, como mencionado, o critério de entrada para a classificação. No entanto, esses anticorpos também podem ocorrer em pacientes com doenças autoimunes isoladas (por exemplo, tireoidite, hepatite autoimune) e naqueles em uso de medicamentos específicos (por exemplo, anticonvulsivantes, inibidores do fator de necrose tumoral, antidepressivos) (DÖRNER; FURIE, 2019).

Ainda, alguns pacientes com LES são negativos para os ANA, o que não permite sua classificação através dos critérios EULAR/ACR. No entanto, o diagnóstico de LES continua a ser da competência do médico que avalia o paciente de forma individual. Os critérios não devem ser usados para excluir pacientes de receber a terapia adequada por não se encaixarem totalmente aos parâmetros de classificação (DÖRNER; FURIE, 2019; ARINGER et al., 2019).

Figura 1 - Critérios de classificação do LES segundo o EULAR/ACR de 2019.



Febre	2	Anticorpos anticardiolipina <i>ou</i>	
Hematológico		Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1	
Leucopenia	3	<i>ou</i> Anticoagulante lúpico	2
Trombocitopenia	4	Proteínas do sistema complemento	
Hemólise autoimune	4	C3 baixo <i>ou</i> C4 baixo	3
Neuropsiquiátrica		C3 baixo <i>e</i> C4 baixo	4
Delirium	2	Anticorpos específicos para LES	
Psicose	3	Anticorpo anti-dsDNA <i>ou</i>	6
Convulsão	5	Anticorpo anti-Smith	
Mucocutâneo			
Alopecia não cicatrizante	2		
Úlceras orais	2		
Lúpus cutâneo subagudo <i>ou</i> discóide	4		
Lúpus cutâneo agudo	6		
Serosite			
Derrame pleural <i>ou</i> derrame pericárdico	5		
Pericardite aguda	6		
Musculoesquelético			
Envolvimento articular	6		
Renal			
Proteinúria (> 0,5 g/24 h)	4		
Biópsia renal classe II <i>ou</i> nefrite lúpica classe V	8		
Biópsia renal classe III <i>ou</i> nefrite lúpica classe IV	10		
PONTUAÇÃO TOTAL			

↓

Classifique como Lúpus Eritematoso Sistêmico se pontuação ≥ 10.

Fonte: adaptado de Aringer M et al., 2019.

Através do olhar clínico para as diversas manifestações e características da doença, seu diagnóstico pode ser difícil especialmente em (1) estágios iniciais da doença, na presença de uma quantidade limitada de características; (2) casos negativos de ANA e (3) apresentações de doenças raras, que podem ser graves e exigir tratamento precoce. Semelhante a outras doenças crônicas, muitas vezes os profissionais não conseguem descartar causas não relacionadas ao LES. Entre os muitos mimetizadores do LES, tem-se as infecções virais ou parasitárias, como neoplasias linfóides e leishmaniose, as quais devem ser consideradas também durante o contexto clínico (PISETSKY et al., 2018; FANOURIAKIS et al., 2021).

Algumas propostas para complementar e proporcionar soluções visando melhorar o critério de classificação do EULAR/ACR, diminuindo vieses no diagnóstico de LES, são relatadas na literatura. A classificação do EULAR/ACR, requer um título de ANA, como teste de triagem para LES, e caso negativo, considera-se excluído o diagnóstico. O ANA apresenta alta sensibilidade para LES (> 98%), mas tem baixa especificidade. De 20% a 23% dos indivíduos saudáveis testam positivo para ANA, particularmente mais velhos, e com outras doenças crônicas autoimunes e não autoimunes, tornando-o inadequado se usado como único teste diagnóstico (MOK, 2018).

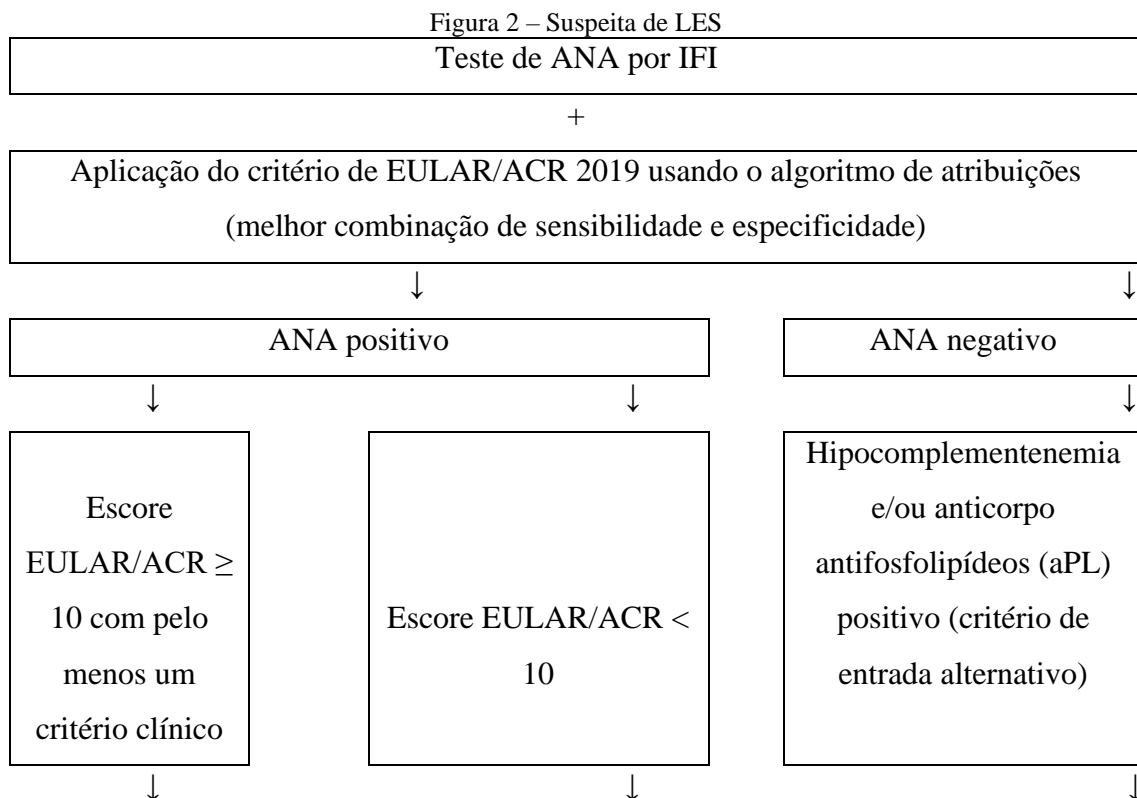
Existe um amplo consenso internacional de que o teste de ANA por imunofluorescência indireta (IFI) em células HEp-2 (IFI-HEp2), constitui o padrão-ouro para detectar os títulos de ANA, sendo este o método mais sensível de detecção de ANA (JEONG et al., 2018).

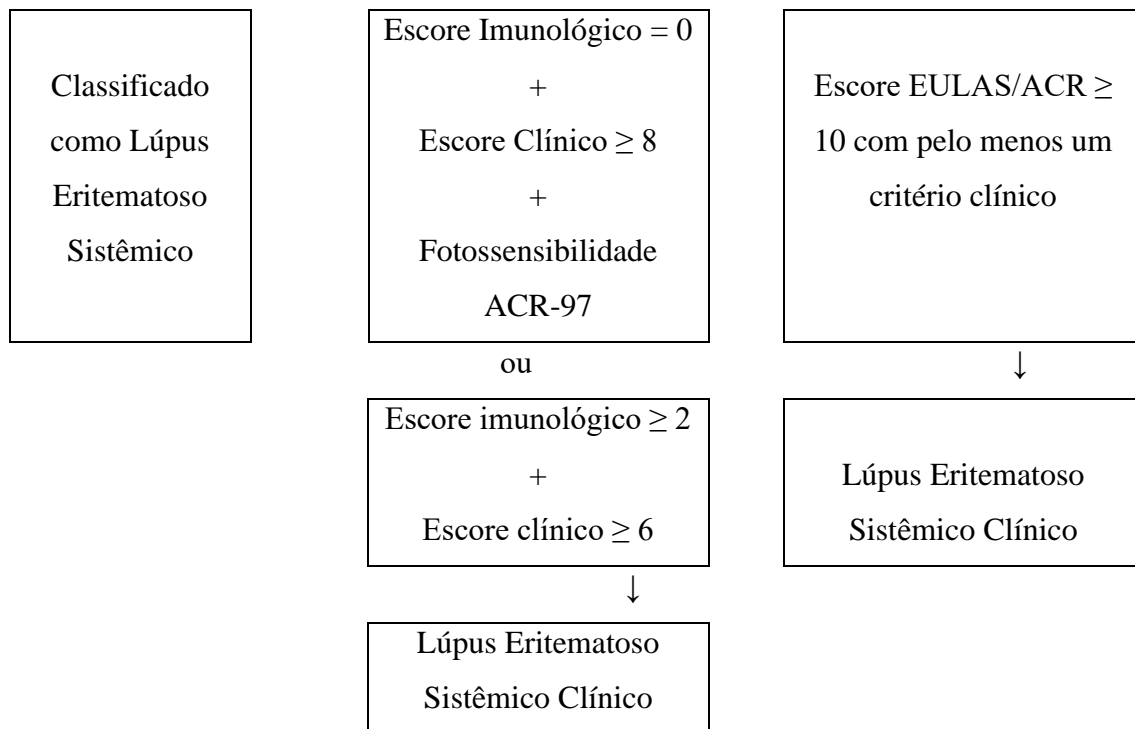
O título de ANA de 1:80 constitui o valor de corte do teste, sendo muito útil quando usado como um critério de entrada para classificação de LES. No entanto, um teste ANA negativo, mas com alta suspeita clínica é um desafio, e entre eles estão (1) a detecção de anticorpos anti-Ro; (2) a técnica do exame do IFI; (3) a repetição do teste de ANA, uma vez já positivo; (4) teste frequente de sorologia em pacientes com doença inativa ou em constante melhora do quadro clínico; (5) omissão de urinálise como exame laboratorial de rotina. Em geral, títulos mais altos de ANA resultam em previsões mais específicas para LES e doenças relacionadas. Portanto, ANA deve ser interpretado com o contexto clínico, e o diagnóstico de LES não deve se basear apenas em um resultado positivo de ANA (MOK, 2018; ARGINGER; JOHNSON, 2020; LEUCTHEN et al., 2017; FANOURIAKIS et al., 2021).

Apesar das recomendações atuais do EULAR/ACR para o uso de IFI-HEp-2, esse método sofre consideráveis variabilidades nos laboratórios, devido às diferenças no

substrato do ensaio e a subjetividade na interpretação dos leitores. Outros testes, como imunoensaio enzimático (ELISA) e ensaio multiplex, são de alto rendimento e com preocupações de resultados falsos negativos, mas esses testes são relativamente baratos e não requerem conhecimento técnico (ALBES, 2016).

O critério de classificação modificado (Figura 2), surge como proposta de aumentar a sensibilidade do diagnóstico, ajudando a ser realizado precocemente e tratar efetivamente pacientes com alta carga de doenças. Essa modificação é composta pela combinação de todos os três conjuntos (ACR-1997, SLICC-2012 e EULAR/ACR-2019) garantindo a captura de grupos de pacientes não sobrepostos. Entre esses critérios de classificação, o EULAR/ACR-2019 apresenta a melhor combinação de sensibilidade e especificidade, mas exige ANA positivo como critério de entrada. No entanto, para o diagnóstico, alguns pacientes podem ser FAN negativos; nesses casos, níveis baixos de complemento e/ou anticorpos antifosfolipídios positivos podem ser usados como um critério de entrada alternativo no algoritmo de classificação. Para pacientes que ficam aquém do limite de classificação (ou seja, pontuação EULAR/ACR <10), a inclusão de fotossensibilidade (definida como nos critérios ACR-1997) ou uma combinação de características imunológicas e clínicas ainda pode ser usada para o diagnóstico de LES (FANOURIKIS et al., 2021).





Fonte: adaptado de Fanouriakis et al., 2021.

Em relação aos marcadores, a dosagem de anti-dsDNA surge como uma forma de garantir maior segurança para diagnóstico de LES dada a sua elevada especificidade, que se mostrou superior a 90%, podendo, portanto, ser utilizado nos critérios EULAR/ACR de 2019. Entretanto é de grande importância que o mesmo seja solicitado diante de sinais sugestivos, embora não exclusivos de LES (ORME et al., 2021).

Para fins de classificação os anticorpos anti-RO, anti-LA e anti-U1 RNP não se demonstraram suficientemente específicos para que pudessem ser introduzidos no grupo de critérios para classificação de LES, porém se mostraram úteis para fins diagnósticos e os testes de rotina demonstraram resultados confiáveis (ARINGER; JOHNSON, 2020).

Dito isso, foi observado que vários dos marcadores atualmente utilizados para classificação do LES apesar da alta sensibilidade apresentam baixa especificidade, como dito anteriormente sobre o FAN. Ao passo que outros autoanticorpos, como por exemplo anti-dsDNA e anti-smith apresentam elevada especificidade, porém com uma baixa sensibilidade, representando, portanto, uma deficiência quanto ao diagnóstico de LES (ALEXANDER et al., 2021).

A medição de C3 e C4 é um importante exame a ser realizado para acompanhamento e monitorização em pacientes portadores de LES, geralmente se refletindo em uma queda dessas proteínas séricas na corrente sanguínea fruto de uma doença com complexo imune ativo, passando C3 e C4 baixos a terem um peso 4 no

diagnóstico da doença na classificação utilizando os critérios EULAR/ACR (ARINGER; JOHNSON, 2021).

Apesar da especificidade da hipocomplementemia, sua frequência no LES é baixa, e a ativação do complemento, quando medida de forma confiável como na avaliação de produtos de ativação do complemento ligados às células (CB-CAPs), especialmente C4d ligado aos eritrócitos (EC4d) e aos linfócitos B (BC4d), podem ser detectadas no LES com maior frequência do que altos níveis anti-dsDNA e hipocomplementemia (RAMSEY-GOLDMAN et al., 2020).

Um escore de painel de ensaio multianálito (MAP) aumentou a sensibilidade dos CB-CAPs. Quando o escore MAP é positivo, especialmente nível 1 e alto nível 2, aumentou a confiança na decisão de LES, enquanto um teste negativo aumentou a confiança do médico de que LES era um diagnóstico improvável. É importante ressaltar que o escore MAP também informou as decisões de tratamento adequadas (ALEXANDER et al., 2021; RAMSEY-GOLDMAN et al., 2020).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto a classificação quanto o diagnóstico do LES ainda dependem de manifestações clínicas e sorologia autoimune. Mesmo tendo o resultado positivo do ANA, o diagnóstico final de LES requer metucioso julgamento clínico dos médicos assistentes. Para classificação, os critérios da EULAR/ACR 2019 é o padrão-ouro, sendo importante a presença de achados clínicos e imunológicos. O desenvolvimento de escores como MAP representa, na atualidade, uma forma de aumentar a confiança no diagnóstico de LES quanto ao tipo de tratamento a ser instituído, entretanto são necessários mais estudos nesse sentido para se aumentar a confiança no diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- Abeles, a. M. Et al. Antinuclear antibody testing: discordance between commercial laboratories. *Clinical rheumatology*. 2016.
- Alexander, r. V. Et al. A multianalyte assay panel with a cell-bound complement activation products demonstrates clinical utility in systemic lupus erythematosus. *Lupus science & medicine*. V. 8: p.1-8, 2021.
- Aringer, m.; johnson, s. R. Classifying and diagnosing systematic lupus erythematosus in 21st century. *Rheumatology*, v. 59: p.4-11, 2020.
- Aringer, m.; petri m. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. V.32, n.6: p.590-596, 2020.
- Aringer, m. Et al. 2019 european league against rheumatism/american college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheumatology*. V.71, n:9: p.1400-1412, 2019.
- Canto, l. Et al. Associação entre o polimorfismo do gene pcd1 e a susceptibilidade ao lúpus eritematoso sistêmico e à artrite reumatoide. *Revista brasileira de reumatologia*. P. 483-489, 2016.
- Dörner, t.; furie, r. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The lancet*. V.393, n.10188: p.2344-2358, 2019.
- Durcan, l.; o'dwyer, t.; petri, m. Management strategies and future directions for systemic lúpus erythematosus in adults. *The lancet*. V.393: p.2332-2343, 2019.
- Fanouriakis, a. Et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. V. 80: p. 14-25, 2021.
- Galindo, m.; molina, r. A.; pablos álvarez, j. L. Lupus eritematoso sistêmico (i). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. História natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine*. V.12, n.25: p.1429-1439, 2017.
- Islam, a. Et al. Immunomodulatory effects of diet and nutrients in systemic lupus erythematosus (sle): a systematic review. *Frontiers in immunology*, v.11: p.2-17, 2020.
- Jeong s. Et.al. Diagnostic value of screening enzyme immunoassays compared to indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. V. 48, n. 2: p. 334-342, 2018.
- Leuchten, n. Et al. Performance of anti-nuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic. *Arthritis care & research*. P. 2-44, 2017.

Lima, p. S. Et al. O lúpus eritematoso sistêmico e seu processo de adoecimento: uma concepção feminina. Revista eletrônica acervo saúde. V.18, p.1-9, 2018.

Liu, w.; ma, d. Neonatal lupus erythematosus. Canadian medical association journal. V.192, e163, p. 192, 2020.

Mok, c. C. Systemic lúpus erythematosus: what should family physicians know in 2018? Hong kong medical journal. V. 24, n. 5: p.501-511. 2018.

Narváez, j. Revisión: lupus eritematoso sistémico. Medicina clínica. V.155, n.11: p.494-501, 2020.

Orme, m. E. Et al. Systematic review of anti-dsDNA testing for systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of the diagnostic test specificity of an anti-dsDNA fluorescence enzyme immunoassay. Autoimmunity reviews. V. 20, n.11: e102943, 2021.

Pisetsky, d. S. Et al. Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE. Annals of the rheumatic diseases. V. 77, n. 6: p.911-913, 2018.

Ramsey-goldman, r. Et al. Complement activation in patients with probable systemic lupus erythematosus and ability to predict progression to American College of Rheumatology–classified systemic lupus erythematosus. Arthritis & rheumatology. V. 72 n.1: p. 78-88, 2020.

Rodrigues, d. D. Et al. Diagnóstico clínico e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico. Revista de patologia do Tocantins. V.4, n.2: p.15-20, 2017.

Silva, h. A. M. Et al. Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento. Brazilian journal of health review. V.4, n.6: p.24074-24084, 2021.