

## FATORES DE RISCO PARA O LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO DA LITERATURA

Eliana Regina Pezzole<sup>1</sup>, Gleidson Brandão Oselame<sup>2</sup>

### RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, inflamatória, que atinge órgãos e tecidos, sendo dez vezes mais comum em mulheres. Desta forma, este estudo teve como objetivo descrever os fatores de risco que atuam na gênese do LES. Realizou-se um estudo de revisão entre os dias 18 e 23 de fevereiro de 2013 na base de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e pelo buscador Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores “Lupus” and “fator” and “risco”. Os resultados mostram os principais fatores de risco para o desenvolvimento do LES, como: predisposição genética, presença de autoanticorpos, desregulação dos linfócitos T e deficiência de vitamina D. De forma geral, o conhecimento sobre os fatores envolvidos na autoimunidade tem evoluído muito nos últimos anos, inúmeros marcadores genéticos têm sido descobertos e outros tantos foram revistos. Pode-se afirmar que é conhecida uma série de fatores que estão envolvidos na gênese do LES, embora ainda, não se possa apontar para uma causa específica.

**Palavras-chave:** Lupus Eritematoso Sistêmico; Fatores de Risco; Sistema Imunológico.

### ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune, inflammatory disease that affects organs and tissues, being ten times more common in women. Thus, this study aimed to describe the risk factors that act in the genesis of SLE. a review study was conducted between 18 and 23 February 2013 in the database of the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Scholar using the descriptors: “Lupus” and “factor” and “risk”. The results show the main risk factors for the development of SLE, i.e.: genetic predisposition, presence of autoantibodies, dysregulation of T lymphocytes and vitamin D. In general disability, knowledge of the factors involved in autoimmunity has evolved greatly in recent years, many genetic markers have been discovered and many others have been revised. It can be stated that it is known a number of factors that are involved in the pathogenesis of SLE, although no one can point to a specific cause.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Risk Factors; Immune System.

1. Enfermeira. Centro Universitário Campos de Andrade. Curitiba, Paraná. E-mail: [elianapezzole@yahoo.com.br](mailto:elianapezzole@yahoo.com.br)

2. Docente do curso de Enfermagem. Centro Universitário Campos de Andrade. Curitiba, Paraná.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de origem autoimune, com apresentação variável e presença de diversos autoanticorpos. Estima-se que a prevalência global do LES seja de (1:1000) indivíduos. Acomete em média 10 vezes mais mulheres jovens que homens e é aproximadamente três vezes mais frequente nos afrodescendentes que nos brancos<sup>1</sup>.

No LES o sistema imunológico se volta contra os tecidos do próprio organismo, como pele, articulações, fígado, coração, pulmão, rins e cérebro<sup>2</sup>. De acordo com Bonfá<sup>3</sup> essa variedade de formas de manifestações clínicas podem confundir ou retardar o diagnóstico.

Conforme descreve Valente<sup>4</sup> ocorre uma alteração imunológica com a presença de linfócitos B hiper-reativos e linfócitos T-supressor deficientes, que modificam a imunorregulação do organismo e promovem a formação de autoanticorpos. A presença desses anticorpos pode causar reação inflamatória nos mais diversos órgãos e sistemas, fazendo com que a manifestação da doença seja polimorfa e a evolução muito variada.

Outro fator que influencia na gênese do LES é a atuação da vitamina D no organismo. A vitamina D é alvo de pesquisas desde a década de 30 devido a sua interferência no processo imunológico<sup>5</sup>. A interação da vitamina D com o sistema imune parece associar-se por sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como os linfócitos T, B e macrófagos, células fundamentais no funcionamento do sistema imunológico<sup>6</sup>.

A etiologia do LES permanece desconhecida. Apresenta manifestações polimórficas, onde predominam períodos de agravos e remissões. Várias teorias foram descritas sobre sua etiologia, que vão desde fatores genéticos, processos virais, uso de drogas, fatores hormonais e ambientais, como exposição à radiação ultravioleta<sup>7</sup>.

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi descrever os fatores de risco que atuam na gênese do LES por meio de busca eletrônica na base de dados do *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Realizou-se um estudo de revisão entre os dias 18 e 23 de fevereiro de 2013 na base de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e pelo buscador Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores “Lupus” and “fator” and “risco” na base de dados do SciELO. Na opção de refinamento de busca selecionaram-se todos os índices. Resultaram da busca inicial 22 artigos, que após a leitura integral com o intuito de identificar fatores de risco restaram 10 estudos. Outras fontes como livros foram utilizados para compor a revisão.

Para a análise dos estudos optou-se pela fundamentação articulada das abordagens quantitativa e qualitativa, uma vez que as duas perspectivas se completavam na aproximação de uma realidade.

Do ponto de vista da abordagem quantitativa, levaram-se em consideração as seguintes variáveis: ano da publicação, palavras-chave, tipos de fatores de risco e a metodologia utilizada pelo autor. Maior ênfase foi dada aos artigos que continham dados de pesquisa de campo em relação aos fatores de risco.

A análise dos artigos na abordagem qualitativa baseou-se em duas modalidades: Temática e Caso a caso. Para Chizzotti<sup>8</sup>, na revisão temática, os documentos temáticos são identificados pelo autor e não se dá grande relevo a um único estudo em particular. Já uma revisão caso a caso, ainda segundo o autor, envolve uma avaliação mais detalhada de cada estudo e estes são agrupados por temas, onde os vários resumos são interligados.

Optou-se pela junção das duas modalidades pelo entendimento que uma completava a outra. Na classificação quanto à metodologia foi dada preferência aos artigos de Ensaio (estudos que se baseiam na experiência do autor), Estudo de caso clínico e Estudo epidemiológico (que aborda a distribuição de determinado fenômeno de saúde/doença em determinado local, espaço de tempo e grupo populacional).

O passo seguinte foi a organização do material resultante do levantamento, para isso foram percorridos os seguintes passos: a identificação das idéias centrais, os conceitos sobre o assunto trazido por cada artigo, a comparação entre esses conceitos e a discussão dos resultados encontrados em cada estudo.

## RESULTADOS

A partir dos artigos selecionados foi constatada a predominância de oito fatores de risco para o LES. A Tabela 1 ilustra a predominância destes fatores de risco nos artigos analisados.

**Tabela 1.** Fatores de risco para LES emergidos da revisão de literatura

Fator de risco	Artigos (n)
Vacinas	1
Medicamentos	2
Gestação	3
Vitamina D	6
Predisposição genética	6
Desregulação das células T	9
Autoanticorpos	10
Alterações hormonais	7

Destaca-se que os fatores de risco desregulação das células T e autoanticorpos são os mais citados nos estudos analisados.

## DISCUSSÃO

Ainda não existe uma causa definida para o LES, mas acredita-se que uma combinação de fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais seja responsável por seu desenvolvimento, sendo chamado de “Mosaico da Autoimunidade”<sup>9</sup>.

Estudos mais recentes demonstram uma ligação estreita do LES com deficiência nas células T reguladoras e linfócitos B. Em relação às causas hormonais, não só o estrogênio e o androgênio estão ligados ao LES, mas também a prolactina e a vitamina D desempenham papel importante na autoimunidade<sup>7</sup>. Desta forma, dividiu-se o texto a seguir de maneira a abordar especificamente os principais fatores de risco para o LES.

## Vacinas e Medicamentos

A relação entre vacinas e doenças autoimunes é uma rua de duas vias. De um lado, as vacinas previnem o surgimento de quadros infecciosos, impedem o desenvolvimento de diversas doenças, inclusive as autoimunes de origem infecciosa. Por outro lado, há diversos casos descritos na literatura de doenças autoimunes que foram desencadeadas após a vacinação sugerindo que o processo autoimune tenha sido desencadeado pelo antígeno da vacina que causa um aumento na resposta imune do indivíduo<sup>2</sup>.

Contudo, os casos de reações após vacina giram em torno de 0,01% de todas as doses aplicadas e essas reações são rápidas e autolimitadas<sup>7</sup>.

A lista de medicamentos envolvidos na etiologia do LES é grande. O LES induzido por medicação pode surgir logo no início do tratamento ou anos após. Sinais como *rash* malar, fotossensibilidade, úlceras orais, alopecia e distúrbios neurológicos e renais são mais raros<sup>7</sup>.

Entre os fármacos que podem induzir o LES estão alguns anticonvulsivantes, penicilinas, sulfonamidas, tetraciclina, metildopa, bloqueadores Beta, contraceptivos orais, estreptomicinas, tiazidas, estatinas e terbinafina<sup>2</sup>.

## Gestação

Nos últimos anos a relação entre a gravidez e a indução ou exacerbação do LES foi mais precisamente definida. A gravidez depende de uma adaptação do sistema imune materno que se torna tolerante aos antígenos fetais de origem paterna. Uma das mais importantes alterações imunológicas que ocorrem durante a gravidez consiste na substituição de células Th1 por células Th2 ao nível da barreira feto-placentária e da circulação materna<sup>10</sup>.

Em condições normais, os estrogênios estimulam tanto a resposta imune celular como a humoral (citocinas Th1 e Th2). Porém, em concentrações mais altas, como durante a gestação, os estrogênios inibem a resposta mediada pelas células Th1 e induzem a produção de anticorpos Th2. Por esta razão, as doenças mediadas por células Th2, como o LES, tendem a ter uma piora durante a gravidez<sup>11</sup>.

## Vitamina D

A vitamina D e sua ação no organismo já vêm sendo estudada há vários

anos. Sua interação com o sistema imunológico parece associar-se por sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos T e B que participam de forma fundamental na formação de anticorpos<sup>6</sup>.

Nos linfócitos as principais ações da vitamina D são alteração na secreção de citocinas pró-inflamatórias, aumento da produção de IL-4, IL-5 e IL-10, além de causar uma mudança de fenótipo T helper 1(Th1) para Th2, o que leva a uma maior tolerância imunológica<sup>12</sup>.

A vitamina D também afeta os linfócitos Th17. Esses linfócitos secretam as citocinas IL-17 que participam da fisiopatogenia de doenças autoimunes<sup>6</sup>. Os efeitos da vitamina D sobre o LES é alvo de cada vez mais estudos. Vários autores têm evidenciado maior prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com LES quando comparados com pacientes saudáveis. Sugere-se que as alterações imunológicas causadas pela redução de vitamina D levam a uma diminuição da tolerância imunológica, permitindo o desenvolvimento de doença autoimune em indivíduos que já tem uma predisposição genética<sup>10</sup>.

Um estudo brasileiro desenvolvido por Pereira et al.<sup>12</sup> com 36 pacientes com LES e 26 controles saudáveis demonstrou a relação entre a deficiência da vitamina D com a doença. De acordo com os valores do índice de atividade da doença, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Index* (SLEDAI), os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 com SLEDAI médio de 22 (14-27) e grupo 2 com SLEDAI médio de 1,7 (0-3). Os pacientes com LES apresentaram uma alta prevalência de deficiência de vitamina D e esse fato foi associado negativamente com a atividade da doença.

Em outro estudo transversal descrito por Marques et al.<sup>5</sup> com 92 pacientes com LES evidenciou insuficiência de vitamina D (menor que 30ng/ml) em 75% dos pacientes e (menor que 10ng/ml) em 45%. Esse estudo demonstra que a deficiência de vitamina D é comum em pacientes com LES e pode associar-se ao fato da não exposição ao Sol.

Em seu estudo, Valente<sup>4</sup> encontrou níveis críticos de vitamina D, abaixo de 10ng/ml em 22 dos 123 pacientes com LES analisados, o que reforça a ligação da vitamina com a doença. Com o forte indício de ligação entre a vitamina D e o LES, outra investigação foi realizada em 2006 a procura por anticorpos anti-vitamina D. Porém, apenas 4% de 171 pacientes analisados apresentaram tal anticorpo<sup>1</sup>.

Apesar da baixa frequência de anticorpos encontrados no estudo, os pesquisadores acreditam que esses anticorpos desempenham um papel importante na deficiência da vitamina, mas é necessário mais estudos para confirmar essa tese<sup>12</sup>.

### **Predisposição genética**

Vários genes contribuem para uma susceptibilidade ao LES, dificilmente um único gene é responsável pelo desenvolvimento da doença e sim um conjunto de genes como: genes da classe II de Histocompatibilidade (HLA, DR2 e DR3); autoanticorpos como anti-SM (proteína ribonuclear pequena); anti-Ro, anti-La e anti-DNA<sup>4</sup>.

Deficiências hereditárias nos componentes do complemento C1q, C2 ou C4 também tem influencia na doença. Segundo estudos, filhos de pacientes lúpicos têm de 15 a 25 vezes mais chances de ter a doença. Cerca de 10% dos pacientes tem parentes de 1º, 2º ou 3º graus afetados e as mutações estão alojados no braço curto do cromossomo 6<sup>13</sup>.

A Imunoglobulina A (IgA) é o segundo anticorpo mais comum, desempenhando um papel importante na proteção imune. Estudos demonstram que 5,2% das crianças e 2,6% dos adultos com LES tem o anticorpo SIgAD. Acredita-se que pessoas com esse anticorpo apresentam excessiva absorção de antigênios que ultrapassa a capacidade de eliminação levando a uma reação cruzada com os autoantígenos. Porém, essa teoria não explica porque apenas alguns doentes com SIgAD desenvolvem uma doença autoimune<sup>1</sup>.

A outra teoria relacionada ao SIgAD é que várias doenças autoimunes compartilham fatores genéticos (HLA, B8, DR3). Estes podem causar alterações no sistema imune, sobretudo nas células T reguladoras, que levam à SIgAD e à autoimunidade<sup>7</sup>. O que se tem de concreto é que doenças autoimunes ocorrem com mais frequência em indivíduos com SIgAD do que na população em geral<sup>13</sup>.

### **Desregulação das células T**

O entendimento do que são as células T é imprescindível para a compreensão da patogênese do LES. Os linfócitos T ou células T são um glóbulo branco e o principal efetor da chamada imunidade celular<sup>7</sup>.

Cada linfócito T tem um receptor na superfície com a capacidade de interagir com um antígeno em particular associado a uma molécula MHC na superfície da célula apresentadora de antígeno (APC). Apenas a apresentação do complexo antígeno-MHC não é suficiente para estimular a célula T, é necessário que se estabeleça uma interação molecular entre o linfócito T e a APC (coestimulação). As citocinas liberadas pela célula T atuam sobre a célula B promovendo a divisão celular, a troca de IgM por IgG e causam alterações na sequência molecular do anticorpo que permitem que este estabeleça uma ligação mais forte com o antígeno. Desta forma, os linfócitos T tornam possível a produção de autoanticorpos IgG de elevada afinidade. Este tipo de anticorpos está fortemente associado à lesão de tecidos no LES<sup>9</sup>.

As células B e T específicas do autoantígeno que interagem para produzir autoanticorpos estão ausentes em pessoas saudáveis<sup>4</sup>. A investigação clínica tem mostrado que os anticorpos IgG com maior afinidade de ligação ao DsDNA (DNA de cadeia dupla) estão mais associados à lesão do que os anticorpos IgM ou IgG de baixa afinidade. Quanto maior a afinidade das imunoglobulinas para o antígeno, maior a estimulação e proliferação celular<sup>1</sup>.

Diversos estudos abordam o papel dos linfócitos T no LES e todos relatam que uma desregulação das respostas de LT helper (Th) resulta em níveis anormais de várias citocinas relacionadas à patogênese do LES<sup>1</sup>.

A produção de autoanticorpos depende das células Th2 que são produtoras das citocinas IL4 e IL10 cujos níveis aparecem elevados na presença do LES. As respostas imunes de perfil Th1 também se encontram desreguladas na fase sintomática da doença<sup>2</sup>.

A verdade é que a fisiopatologia do LES além de não totalmente esclarecida é muita complexa e depende de várias subpopulações de linfócitos e das citocinas por elas secretadas.

## **Autoanticorpos**

De acordo com Cruz et.al.,<sup>10</sup> a produção de autoanticorpos constitui o distúrbio imunológico central no LES. O principal é o Fator Antinuclear (FAN). Na verdade, FAN é uma sigla para um grupo de autoanticorpos descobertos na década de 1940. Como o próprio nome sugere, os FAN são anticorpos contra os núcleos



das células do organismo. Existem vários tipos de FAN, cada um associado a um tipo de doença autoimune diferente. É importante salientar que nem todos os indivíduos com FAN positivo têm ou irão desenvolver uma doença autoimune, porém, 98% dos pacientes diagnosticados com LES têm FAN positivo.

Na presença de um FAN positivo, associado a um quadro clínico sugestivo de doença autoimune, solicita-se a pesquisa de outros autoanticorpos para definir exatamente de qual doença autoimune se trata, uma vez que o FAN positivo sugere a presença de um autoanticorpo, mas sem definir qual<sup>10</sup>.

Entre os autoanticorpos presentes no LES estão: Anti-DNA que acometem o material genético das células e encontram-se fundamentalmente no LES e valores elevados evidenciam a atividade da doença; Anti-SM que são altamente específicos para o LES e sua presença está associada ao acometimento do SNC.

Citam-se ainda os autoanticorpos: Anti-RNP, que não é específico para o LES, mas aparece com mais frequência na doença induzida por medicação; Anti-SSa/Ro, que são autoanticorpos contra o antígeno Ro, uma proteína citoplasmática pequena ligada ao RNA e cuja função é ainda desconhecida. Anti-SSB/La, que também são autoanticorpos contra partículas proteicas do RNA; Anti-Histoma, presente em 96% dos pacientes com lúpus induzido por drogas e em torno de 30% em LES; Anti-Fosfolípido, que não é específico para o LES, porém, quando presente ocorre maior risco de coagulação, perda fetal e trombocitopenia; Anti-plaquetário, muito associado à trombocitopenia e o Anti-Ribossômico e que está associado à depressão ou psicose devido ao acometimento do SNC<sup>10</sup>.

## **Hormônios**

O LES é nove vezes mais freqüente em mulheres em idade reprodutiva que em homens. Além disso, os períodos de exacerbação da doença ocorrem com mais freqüência durante a gestação, enquanto que as remissões ocorrem na menopausa ou quando da falência ovariana<sup>14</sup>.

Os estrogênios e a prolactina (PRL) são hormônios imunomoduladores que intervêm no processo da autoimunidade. Esses hormônios interferem na maturação das células B e conseqüentemente na produção de anticorpos<sup>2</sup>.

A PRL é uma proteína que desempenha dupla ação: como hormônio devido à produção hipofisária e é considerada uma citocina por ser secretada por células

imunológicas<sup>14</sup>.

O papel fundamental da PRL no sistema imunológico ainda não foi totalmente confirmado, o que se sabe é que ele é um fator importante na imunomodulação. A observação que a maioria das doenças autoimunes incide sobre o sexo feminino e de que pode haver piora da atividade dessas doenças na gestação e no período periparto, sugere que o estrógeno e a prolactina possam modular a atividade imunológica<sup>7</sup>.

Há diversas evidências da inter-relação entre os hormônios, especialmente a PRL e o sistema imunológico: citocinas como a interleucinas (IL1 e 2) influenciam a secreção hipofisária, como a PRL, as células do sistema imune apresentam receptores para PRL, dentre outros hormônios, a prolactina ativa a proteína quinase C, essencial para a proliferação de células T, induz a expressão do receptor de IL-2 e estimula a produção de INF gama através do fator de regulação do INF 1 (IRf-1) que por sua vez regula a maturação e diferenciação das células T e B<sup>14</sup>.

Em dois estudos conduzidos por Tiskievicz et al.,<sup>14</sup> um índice elevado de PRL foi observada nos pacientes com LES, entre 20 e 33% apresentaram hiperprolactinemia. O tratamento com bromocriptina melhorou significativamente a atividade da doença e reduziu a taxa de exacerbação. Porém, com a suspensão da medicação foi seguida pela exacerbação da doença.

O panorama completo das funções da PRL na regulação imunológica ainda é controverso. Existem evidências de que níveis fisiológicos de PRL são necessários para manter a competência imunológica.

### **Outros fatores agravantes para o LES**

Entre alguns agravantes para o LES está a radiação solar, especialmente a UVB que é um fator bem conhecido na indução e exacerbação da doença. Essa radiação induz a apoptose dos queratinócios humanos, levando à formação de bolha constituída por antigénios nucleares e citoplasmáticos, que aderem à superfície das células. Assim, os autoantígenos ficam expostos ao sistema imune, podendo provocar uma resposta autoimune<sup>2</sup>.

O tabagismo também tem sido associado ao desenvolvimento da autoimunidade. O tabaco induz a lesão dos tecidos e um aumento da apoptose através da geração de radicais livres. Esses radicais podem interagir com o DNA e

causar mutações genéticas e ativação de genes responsáveis pelo desenvolvimento de doenças autoimunes<sup>9</sup>.

Outro agravante é o estresse. Tanto o estresse físico quanto mental tem sido implicado no desenvolvimento ou no agravamento das doenças autoimunes. Uma série de estudos evidencia que uma grande proporção de doentes (em torno de 80%) foi exposta a algum tipo de estresse antes do início da doença, o que o torna um fator de risco. Em contrapartida, não só o estresse atua no desenvolvimento da doença, mas a doença causa um nível de estresse elevado no paciente criando assim um círculo vicioso<sup>15</sup>.

Os hormônios liberados durante o estresse (epinefrina, norepinefrina, acetilcolina, entre outros) levam a uma desregulação do sistema imune e a um aumento da produção de citocinas, resultando no desenvolvimento das doenças autoimunes ou ainda na diminuição das defesas do organismo, o que também deixa o indivíduo susceptível<sup>9</sup>.

## **CONCLUSÕES**

O conhecimento sobre os fatores envolvidos na autoimunidade tem evoluído muito nos últimos anos. Inúmeros marcadores genéticos têm sido descobertos e outros tantos foram revistos. Pode-se afirmar que é conhecida uma série de fatores que estão envolvidos na gênese do LES, embora ainda, não se possa apontar para uma causa específica.

Em relação aos fatores imunológicos sabe-se que defeitos nas células T reguladoras é fator decisivo na formação de autoanticorpos. Outro ponto é que existe um curso previsível, com a acumulação progressiva dos autoanticorpos antes do início clínico da doença.

Em relação à vitamina D, evidências sugerem que ela tenha um grande potencial na regulação da resposta imunológica e que a sua deficiência está presente em diversas doenças autoimunes, em especial no LES. Porém, são necessários mais estudos para encontrar respostas, especialmente para compreender se realmente a vitamina D é um fator predisponente ou uma consequência nas doenças autoimunes.

Apesar da constatação da relação da deficiência da vitamina D com a gênese

do LES, não está definido que a suplementação ou recuperação dos níveis da vitamina no organismo pode repercutir na atividade da doença. Em relação à prevenção, o indivíduo predisposto à doença pode atuar em relação aos agravantes, mas em relação aos fatores genéticos e hereditários ainda não existe uma forma de intervenção.

## REFERÊNCIAS

1. Mantovani APF, Monclaro MP, Skare TL. Prevalence of IgA deficiency in adult systemic lupus erythematosus and the study of the association with its clinical and autoantibody profiles. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):273-82.
2. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48(4):196-207.
3. Brenol J, Santiago M, Szajubok J, Rachid-Filho A, Barros R, Vasconcelos M. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Acometimento cutâneo articular. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(6):375-88.
4. Valente PMB. Novas evidências na terapêutica baseada na depleção de células B em doenças auto-imunes [Dissertação]. Porto, Portugal: Universidade do Porto; 2011.
5. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):67-80.
6. Teixeira TM, Costa CL. The role of vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Revista de Nutrição.* 2012;25(4):531-8.
7. Smeltzer SC, Bare BB. Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. 11ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2007.
8. Chizzotti A. Pesquisa Qualitativa em Ciências Humanas e Sociais. Petrópolis: Editora Vozes.
9. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: medicina interna, 15ª edição; *Harrisons' s principles of internal medicine*: McGraw-Hill; 2002.
10. Cruz BA. Atualização em lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípide e gravidez. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(3):169-73.
11. Carvalho JF, Viana VST, Cruz RdBP, Bonfá E. Neonatal lupus syndrome. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(3):153-60.
12. Pereira AC, Jesús NR, Lage LV, Levy RA. Immunity in the normal pregnancy and in the patient with systemic lupus erythematosus (SLE). *Revista Bras de Reumatol.*

2005;45(3):134-40.

13. Sato E, Bonfá E, Costallat L, Silva N, Brenol J, Santiago M, et al. Lúpus eritematoso sistêmico: tratamento do acometimento sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44(6):458-63.

14. Tiskievicz F, Mallmann ES, Xavier RM, Brenol JCT. Prolactina e macroprolactina no lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(3):191-4.

15. Bauer ME. Estresse: como ele abala as defesas do corpo? *Ciência Hoje.* 2002; 3(179):20-5.

