



## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, CONSIDERAÇÕES E TRATAMENTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

João Vitor Giovannini Sad Ribeiro<sup>1</sup>, João Vitor Jatobá Barbosa<sup>1</sup>, Jordana de Castro Honorato<sup>1</sup>, Júlia Brunetti Teles de Melo<sup>1</sup>, Laura Drummond de Moura Miguez<sup>1</sup>

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

**Introdução:** O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), é uma doença inflamatória crônica autoimune e multissistêmica, com variadas apresentações clínicas, sendo que acometimentos articulares e cutâneos são os mais comuns, e possui maior frequência em mulheres jovens e de meia idade. **Objetivo:** O presente artigo tem como objetivo resumir e apresentar dados e considerações atuais sobre o LES, com enfoque maior em seus variados tratamentos. **Método:** Foram realizadas pesquisas nas bases de dados Medline, Scielo e LILACS. Critérios inclusivos: artigos escritos em inglês, espanhol ou português e publicados a partir do ano de 2016. Critérios excludentes: artigos que não se relacionavam ao tema proposto e/ou publicados anteriormente à 2016. Ademais, não foram utilizados artigos de revisão para a produção dos resultados. **Resultados:** Os artigos analisados evidenciaram o LES como uma doença oriunda de fatores ambientais e genéticos, com a correspondência de loci para a condição, entretanto a etiologia ainda não é clara. Quanto aos tratamentos, a necessidade de se controlar a resposta imune é evidente e os meios para isso dependem, além da eficácia da medicação, da resposta do paciente e quais efeitos adversos ele suporta. Dentre os tratamentos analisados, seus resultados mostram-se promissores e se faz necessário avaliar individualmente a aplicação de cada um. **Conclusão:** Vale ressaltar a importância de variados tratamentos, escolhendo o melhor para cada tipo de paciente. Contudo, mais estudos são necessários para compreender a condição do LES por inteiro, e tornar cada vez melhor a abordagem do paciente e o tratamento.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico, tratamento, infecções, LES.

## SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, CONSIDERATIONS AND TREATMENTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

### ABSTRACT

**Background:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune and multisystemic inflammatory disease, with varied clinical presentations, with joint and skin involvement being the most common, and is most frequent in young and middle-aged women. **Objective:** This article aims to summarize and present current data and considerations about SLE, with a broader approach to its various treatments. **Methods:** Researches were made on Medline, Scielo and LILACS databases. Articles written in English, Spanish or Portuguese and published since 2016 were considered for this study. Those articles not related to the proposed theme and/or published before 2016 weren't considered. Furthermore, review articles were not used for the results. **Results:** Those analyzed articles pointed SLE as a disease influenced by environmental and genetic factors, but its etiology is not clearly understood. As for treatments, the need to control the immune response is evident and this achievement depends on the effectiveness of the medication, patient's response and what adverse effects they endure. Among those analyzed treatments, the results are promising and it is necessary to individually evaluate the application of each one. **Conclusion:** It is important to highlight the relevance of different treatments, choosing the best one for each type of patient. However, more studies are needed to fully comprehend the condition of SLE and improve patient management and treatment.

**Key-words:** Systemic Lupus Erythematosus, treatment, infections, SLE.

Instituição afiliada – 1- Discente do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 05 de Fevereiro e publicado em 25 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2250-2261>

**Autor correspondente:** Laura Drummond de Moura Miguez - [lmiguez16@gmail.com](mailto:lmiguez16@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **1. INTRODUÇÃO**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune e multissistêmica, podendo acometer diversos órgãos e as mais variadas estruturas do corpo humano, possuindo, portanto, heterogêneas manifestações clínicas. Estas são causadas pela produção de anticorpos auto-reativos, frutos de fragmentos apoptóticos identificados como antígenos, que reagem contra os componentes do núcleo celular (DNA, ribonucleoproteínas, histonas), ativação do complemento e deposição de imunocomplexos<sup>1,2</sup>. A etiologia da doença é ainda uma incógnita, mas o seu desenvolvimento é associado a fatores genéticos, epigenéticos, imunorreguladores, étnicos, hormonais e ambientais, os quais são ditos responsáveis pelo desarranjo na regulação da resposta imunológica desses pacientes.<sup>3</sup>

No que diz respeito à epidemiologia, o LES é uma doença rara, com incidência de aproximadamente 1-10 por 100.000 pessoas-ano e prevalência de 20-200 por 100.000 pessoas-ano<sup>4</sup>. Pode-se iniciar em qualquer idade, mas acomete predominantemente mulheres jovens e mulheres de meia-idade. Além disso, é relatado uma maior incidência em populações asiáticas (especialmente chinesas), africanas e hispânicas. Dentre estas, as duas últimas populações estão especialmente associadas à alta atividade da doença e repercussões negativas<sup>5</sup>.

A doença é caracterizada por momentos de remissão e exacerbação com períodos prolongados de atividade subclínica. Nas versões mais brandas, as articulações e a pele são os principais locais afetados. Entretanto, quando o coração e os rins passam a ser afetados, a doença torna-se letal<sup>5</sup>. O diagnóstico é realizado com base na combinação de manifestações clínicas típicas e sorologias positivas. Os critérios do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), por serem mais sensíveis e abrangentes, são muito úteis no diagnóstico. Estes incluem um exame físico, um critério imunológico, além de um critério “autônomo” de nefrite lúpica. Todavia, ressalva-se a existência de outros critérios para seu diagnóstico, como o do American College of Rheumatology (ACR) e do European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>6</sup>.

É importante ressaltar que embora não haja cura para o LES, existem tratamentos, os quais dependem principalmente dos órgãos e sistemas afetados e so importantíssimos para a manutenção da qualidade de vida do paciente. Estes têm como objetivo manter baixa a atividade da doença, usando imunomoduladores e imunossupressores de modo apropriado, prevenir

danos aos órgãos em que ele está ativo, reduzir comorbidades secundárias ao LES e seu tratamento, especialmente aquelas, de grande letalidade, relacionadas ao sistema cardiovascular, além de tratar a fadiga e a dor<sup>6,7</sup>. Sob essa perspectiva, vale salientar que quatro tipos principais de medicamentos são utilizados no tratamento farmacológico do LES: anti-inflamatórios não esteroides, antimaláricos para lesões cutâneas e articulares, corticosteroides anti-inflamatórios e medicamentos citotóxicos ou imunossupressores para as formas mais graves da doença<sup>1</sup>.

Sendo assim, essa revisão tem por objetivo avaliar algumas das formas de tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico, com seus benefícios e limitações, além de realizar considerações sobre o cenário geral da doença. Destaca-se a importância de prosseguir com estudos sobre a fisiopatologia da doença, atualmente pouco esclarecida, o que contribuirá para tratamentos mais eficazes no futuro.

## 2. METODOLOGIA

Para a confecção dessa revisão integrativa, foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS. Os descritores utilizados para essa busca foram: Lúpus Eritematoso sistêmico, tratamento, infecção, LES. Como critérios de inclusão foram inseridos artigos escritos em inglês, espanhol ou português e publicados a partir do ano de 2016 até o ano atual (2024). Como critérios de exclusão, foram descartados artigos que não se relacionavam ao tema proposto e/ou que haviam sido publicados anteriormente à 2016. Ademais, por se tratar de uma revisão integrativa, não foram utilizados artigos de revisão para a produção da tabela de resultados. Por fim, foram escolhidos 16 artigos como bases principais para o referido trabalho, sendo que 8 foram selecionados para a produção da tabela de resultados.

## 3. RESULTADOS

<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados</b>
Wallace, Daniel J. 2018	Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do baricitinib oral (2 mg ou 4 mg) uma vez ao dia em pacientes com lúpus sistêmico ativo	O tratamento oral com baricitinib 4mg diário foi superior ao grupo placebo em relação aos sintomas de LES ativo. Também melhorou a proporção de pacientes com artrite.

		Eritematoso, que já recebiam terapia de plano de fundo.	
He J, Zhang R, Shao M. 2019	Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Avaliar a segurança e eficácia da terapia com IL-2 de baixa dose.	Comparado com o grupo controle, pacientes com LES tiveram melhora ativa mais rapidamente quando estavam sob tratamento com baixas doses de IL-2; 65.52% dos pacientes do grupo IL-2 chegaram à resposta SRI-4 em comparação com 36.67% dos controle; 76.92% dos pacientes alcançaram remissão parcial da doença após o tratamento com IL-2, pela semana 12. Além de também terem sido vistos redução da proteinúria e aumento dos níveis séricos de albumina.
Chatham, W. Winn. 2020	Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study.	Investigar a segurança e tolerabilidade a longo prazo do anifrolumab, um anticorpo monoclonal humano para o subunidade 1 do receptor de interferon tipo I (IFN), em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave.	Aproximadamente 69,7% dos pacientes relataram $\geq 1$ efeito adverso (AE) durante o primeiro ano de tratamento de extensão aberto. A frequência e os padrões de AEs graves e AEs de interesse especial ao longo de 3 anos foram consistentes

			<p>com os relatados para 1 ano de tratamento no RCT. Assim, poucos pacientes (6,9%) descontinuaram o tratamento devido a AEs; A neutralização das assinaturas gênicas de IFN tipo I foi mantida na população com alto IFN, e C3, C4 e DNA anti-dupla fita mostraram tendências de melhora sustentada.</p>
Yin, Xianyong. 2020	Meta-analysis of 208370 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus .	Detectar novos locus de lúpus eritematoso sistêmico.	<p>113 loci de risco foram identificados, sendo 46 novas regiões para LES; Heterogeneidade alélica em vários desses loci, sendo observados riscos relacionados à doença em efeito dos genes AHNAK2, CSK, IKBKB, IRAK1, NCF2, OAS1, TYK2 e WDFY4 (loci conhecidos) e CDH23 e LRRK1 (loci novos); Também foi vista correlação genética entre LES e a proporção albumina/globulina (menor em pacientes</p>

			acometidos) e de proteínas não-albumínicas (maior concentração sérica). Esses achados podem refletir nas complicações renais comumente vistas em pacientes com LES.
Lima, Patrícia dos Santos. 2018	O Lúpus eritematoso sistêmico e seu processo de adoecimento: uma concepção feminina.	Relatar a concepção de portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico do momento do diagnóstico ao decurso do tratamento.	Foram entrevistadas 14 pacientes. Cerca de 57,1% reclamam das manifestações clínicas, porém 42,9% não buscam novas alternativas de tratamento e apenas 14,3% frequentam grupos de apoio; Ao receber o diagnóstico 92,9% das mulheres reagiram de forma negativa, o que desencadeou problemas emocionais, como baixa autoestima e depressão; Atualmente, com o início do tratamento, 64,3% acreditam na cura para a doença.
Brunner, Hermine I. 2020	Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial.	Avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética do uso Belimumab intravenoso na infância em portadores de lúpus eritematoso sistêmico.	Pela semana 52, foi visto que maiores proporções de pacientes que receberam Belimumab tiveram a mesma eficácia primária do SRI4; O estudo demonstrou que houve melhora na qualidade de vida e no bem-estar geral das crianças sob ação do Belimumab em comparação com as que receberam placebo.

Chen, L. Y. 2018	Systemic lupus erythematosus with and without a family history: a meta-analysis.	Investigar a associação de manifestações clínicas e parâmetros laboratoriais entre Lúpus eritematoso sistêmico familiar e esporádico.	Fotosensibilidade, trombocitopenia, envolvimento renal foram negativamente associados com lúpus eritematoso sistêmico familiar. A nefrite lúpica classe V é menos comum em casos de lúpus eritematoso sistêmico familiar. Pacientes masculinos: envolvimento renal, serosite, pleurisia, trombocitopenia. Pacientes femininos: alopecia, fotosensibilidade, úlceras orais, artrite, irritações na pele e baixos de C3.
Morand, Eric F. 2020	Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus.	Avaliar a eficácia da aplicação de Anifrolumab no tratamento de pacientes com LES ativo.	Anifrolumab, em dose de 300mg endovenosa a cada 4 semanas, em pacientes com LES ativo, foi superior ao placebo na resposta à doença, assim como na redução da dose de glicocorticóides e severidade das doenças de pele.

#### 4. DISCUSSÃO

Com o objetivo de se discutir acerca dos resultados obtidos por meio dos artigos utilizados, deve-se retomar o conceito de que o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) consiste em uma doença inflamatória de Hipersensibilidade do Tipo III, crônica, autoimune e multissistêmica que pode acometer diversos órgãos e variadas estruturas do corpo humano, podendo causar heterogêneas manifestações clínicas. Com isso, a partir desse conceito e da coleta de resultados dos artigos, é possível estabelecer uma discussão sistemática e integrativa sobre alguns tratamentos e considerações sobre o LES.



É válido ressaltar que o LES envolve fatores genéticos e ambientais, sendo influenciado também por anormalidades imunológicas adaptativas e inatas. Alguns aspectos, como fotossensibilidade, trombocitopenia, nefrite lúpica e envolvimento renal costumam ser mais comuns no LES não familiar, não podendo ser relacionados a esse fator<sup>8</sup>. Paralelamente, artigo recente feito com base no desequilíbrio de ligação evidencia a existência de 26379 variantes genéticas relacionadas ao LES distribuídos em 113 loci, 46 recentemente identificados. O estudo também ressaltou a maior prevalência dessas variantes indicativas de LES no leste asiático quando comparados com a população europeia, além mostrar heterogeneidade da doença em diferentes etnias, alguns achados, como a frequência do menor alelo (MAFs) das variantes serem maiores para os asiáticos, especificamente em 2 novos loci, podem ajudar a explicá-las<sup>9</sup>.

Em relação ao acometimento entre sexos, a doença se mostra mais frequente no sexo feminino, prevalentemente de meia idade 42 a 50 anos (42,9%) e fora do período de menopausa (57,1%). Para essa população em estudo, a maioria relatou se incomodar com as manifestações clínicas (57,1%), mas não procuram novas alternativas de tratamentos, que geralmente são feitos com corticóides e imunossuppressores. Ademais, informaram o abalo emocional causado pela notícia do diagnóstico de LES<sup>10</sup>.

Em relação ao tratamento do LES, existem estudos a respeito de 4 abordagens possíveis. O uso de 300 mg intravenoso a cada 4 semanas de Anifrolumab aumenta em 16,3% a resposta do tipo Composite Lupus Assessment (BICLA), que requer redução de qualquer atividade da doença de forma moderada a grave e sem piora em nenhum dos 9 órgãos do índice BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), mostrando também uma resposta 17,3% e 11,2% maior em pacientes com alta e baixa assinatura nos níveis de interferon, respectivamente. Porém, houveram alguns efeitos adversos como bronquite e infecções de vias aéreas superiores<sup>11</sup>. Por fim, é possível observar que houve pouca descontinuação de tratamento devido a esses eventos, que se mantêm consistentes mesmo com o aumento do período de tratamento de 1 para 3 anos, mas que é possível observar melhoria no SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) durante todo o período do uso da droga<sup>12</sup>.

Já o uso de Baricitinib oral, com dosagem de 4 mg diário, resultou uma melhora de sinais e sintomas de LES ativos, principalmente para dores gerais e nas articulações, entretanto não houveram melhoras nos sintomas relacionados a pele e foi observada considerável taxa de

descontinuação do tratamento e eventos adversos, além de aumento significativo nos níveis de plaquetas, HDL e colesterol total<sup>13</sup>.

Outra opção é o uso de IL-2, que beneficia a proliferação, sobrevivência e diferenciação de células T, que levou 28,8% pacientes a mais a ter uma resposta SRI-4 (SLE Responder Index-4), gerando melhora em várias manifestações, com lesões de pele e articulações, febre, nefrite e permitindo a diminuição das doses de corticóides. Ademais, 76.9% dos pacientes que fizeram uso do medicamento alcançaram remissão parcial da doença, redução da proteinúria, e aumento dos níveis séricos de albumina. Um efeito complementar desse tratamento é a evolução no quadro de 7 a cada 12 pacientes com alopecia e resolução completa em 11 de 13 casos de lesão de pele. É observado que o IL-2 pode expandir o número de células Treg e células NK, sendo a segunda prejudicial em portadores de LES, já que elas regulam o controle das respostas autoimune, principalmente inibindo a proliferação de células T, inibindo a expressão de citocinas imunossupressoras, além de aumentar a produção de IFNgama, NKp46 e NKG2D<sup>14</sup>.

A respeito do tratamento de crianças, o Belimumab, que já é usado em adultos com LES ativo, aplicado 10 mg/kg a cada 4 semanas se mostrou com a mesma eficácia primária SRI-4, sendo observada melhora na qualidade de vida dos pacientes em comparação àqueles que não foram tratados, e possuindo o mesmo cenário risco-benefício que quando usado em adultos<sup>15</sup>.

## **5. CONCLUSÃO**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é, portanto, uma doença autoimune rara que acomete principalmente a população feminina jovem e de meia-idade e é causada pela produção de anticorpos auto reativos que reagem contra os componentes do núcleo celular, ativação do complemento e deposição de imunocomplexo. A etiologia da doença ainda foi pouco elucidada, mas o seu desenvolvimento é associado a fatores genéticos, epigenéticos, imunorreguladores, étnicos, hormonais e ambientais, os quais são ditos responsáveis pelo desarranjo na regulação da resposta imunológica desses pacientes. Este artigo objetivou reunir e analisar estudos presentes na literatura relacionados ao LES, especialmente acerca das diferentes formas de tratamento e suas respectivas eficácias. As análises acerca do uso do Belimumab, do Anifrolumab, da IL-2, entre outros, demonstram avanços significativos no campo de pesquisa do LES, mas que ainda necessita de mais esclarecimento acerca da fisiopatologia da doença, de forma a contribuir com a ampliação da eficácia de tratamentos novos e também dos já existentes. Por fim, é necessário frisar a importância e necessidade de se continuar a produção



de estudos sobre o LES a fim de melhorar o entendimento geral da doença, bem como a abordagem dos pacientes.

**REFERÊNCIAS**

1. Illescas-Montes, Rebeca, et al. “Infectious Processes and Systemic Lupus Erythematosus.” *Immunology*, vol. 158, no. 3, 30 Aug. 2019, pp. 153–160, 10.1111/imm.13103.
2. Rivas-Larrauri, Francisco, and Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada. “Systemic Lupus Erythematosus: Is It One Disease?” *Reumatología Clínica (English Edition)*, vol. 12, no. 5, Sept. 2016, pp. 274–281, 10.1016/j.reumae.2016.01.002. Acesso em 13 Junho 2022.
3. Trentin, Francesca, et al. “One Year in Review 2021: Systemic Lupus Erythematosus.” *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 39, no. 2, 1 Mar. 2021, pp. 231–241, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33843578/. Acesso em 13 Junho 2022.
4. Oku, Kenji, and Tatsuya Atsumi. “Systemic Lupus Erythematosus: Nothing Stale Her Infinite Variety.” *Modern Rheumatology*, vol. 28, no. 5, 3 Sept. 2018, pp. 758–765, 10.1080/14397595.2018.1494239. Acesso em 13 Junho 2022.
5. Ali, Asad, et al. “Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Disease Pathology and Its Management.” *Cureus*, vol. 10, no. 9, 11 Sept. 2018, 10.7759/cureus.3288.
6. Fava, Andrea, and Michelle Petri. “Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management.” *Journal of Autoimmunity*, vol. 96, Jan. 2019, pp. 1–13, 10.1016/j.jaut.2018.11.001.
7. Costi, Luisa Ribeiro, et al. “Mortalidade Por Lúpus Eritematoso Sistêmico No Brasil: Avaliação Das Causas de Acordo Com O Banco de Dados de Saúde Do Governo.” *Revista Brasileira de Reumatologia*, vol. 57, no. 6, Nov. 2017, pp. 574–582, 10.1016/j.rbr.2017.05.007.
8. Chen, L. Y., et al. “Systemic Lupus Erythematosus with and without a Family History: A Meta-Analysis.” *Lupus*, vol. 27, no. 5, 1 Apr. 2018, pp. 716–721, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29087262/, 10.1177/0961203317739133. Acesso em 13 Junho 2022.
9. Yin, Xianyong, et al. “Meta-Analysis of 208370 East Asians Identifies 113 Susceptibility Loci for Systemic Lupus Erythematosus.” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 80, no. 5, 3 Dez. 2020, pp. 632–640, 10.1136/annrheumdis-2020-219209. Acesso em 13 Junho 2022.
10. Lima, Patrícia dos Santos, et al. “O Lúpus Eritematoso Sistêmico E Seu Processo de Adoecimento: Uma Concepção Feminina.” *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, vol. 18, no. e115, 18 Dec. 2018, 10.25248/reas.e115.2019. Acesso em 13 Junho 2022.
11. Morand, Eric F., et al. “Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus.” *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 3, 16 Jan. 2020, pp. 211–221, 10.1056/nejmoa1912196. Acesso em 13 Junho 2022.
12. Chatham, W. Winn, et al. “Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase 2 Open-Label Extension Study.” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 73, no. 5, 22 Nov. 2020, 10.1002/art.41598. Acesso em 13 Junho 2022.
13. Wallace, Daniel J, et al. “Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial.” *The Lancet*, vol. 392, no. 10143, Jul. 2018, pp. 222–231, 10.1016/s0140-6736(18)31363-1. Acesso em 13 de Junho 2022.
14. He J, Zhang R, Shao M, et al. “Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lúpus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.” *Clinical Science*, vol. 79, Set. 2019, pp141-149. 10.1136. Acesso em 13 de Junho 2022.
15. Brunner, Hermine I, et al. “Safety and Efficacy of Intravenous Belimumab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Randomised, Placebo-Controlled Trial.” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 79, no. 10, 22 July 2020, pp. 1340–1348, 10.1136/annrheumdis-2020-217101. Acesso em 13 Junho 2022.



16. Zucchi, D. et al. “One year in review 2019: systemic lúpus erythematosus.” *Clinical and experimental Rheumatology*, vol 37, 1 Jul 2019, pp. 715-722. Acesso em 13 Junho 2022.