



Uma abordagem geral do Lúpus Eritematoso Sistêmico: revisão de literatura

A general approach to Systemic Lupus Erythematosus: literature review

Abordaje general del Lupus Eritematoso Sistémico: revisión de la literatura

Karina Carvalho Sant'Ana¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). **Revisão bibliográfica:** O LES é uma doença autoimune com uma carga significativa de doença, que ocorre mais frequentemente em mulheres jovens entre a puberdade e a menopausa. É uma doença associada a fenômenos imunológicos como fator antinuclear (FAN), também chamado de anticorpos antinúcleo (ANA) positivo, complementos baixos, DNA fita dupla positivo, antígeno nuclear extraível e anticorpos antifosfolípidos. O acesso limitado aos cuidados de saúde pode atrasar o diagnóstico e o tratamento, aumentando a progressão e a gravidade. No Brasil, fatores socioeconômicos, particularidades do sistema de saúde e poucos especialistas criam barreiras substanciais às opções de diagnóstico e tratamento. **Considerações finais:** O LES é uma doença autoimune, caracterizado pela produção de autoanticorpos contra uma variedade de autoantígenos, incluindo componentes nucleares, formação de imunocomplexos e deposição de imunocomplexos em uma variedade de órgãos, levando à inflamação e danos aos órgãos. Os sintomas clínicos e as manifestações laboratoriais do LES são extremamente diversos. As diretrizes do tratamento são baseadas na terapêutica inicial com hidroxiquina e glicocorticóides antes de passar para imunossupressores e, eventualmente, biológicos como Rituximab ou Belimumab para pacientes refratários.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, Reumatologia, Mulheres.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). **Bibliographic review:** SLE is an autoimmune disease with a significant burden of disease, which occurs most frequently in young women between puberty and menopause. It is a disease associated with immunological phenomena such as antinuclear factor (ANF), also called positive antinuclear antibodies (ANA), low complements, positive double-stranded DNA, extractable nuclear antigen and antiphospholipid antibodies. Limited access to healthcare can delay diagnosis and treatment, increasing progression and severity. In Brazil, socioeconomic factors, particularities of the health system and few specialists create substantial barriers to diagnosis and treatment options. **Final considerations:** SLE is an autoimmune disease, characterized by the production of

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

autoantibodies against a variety of autoantigens, including nuclear components, formation of immune complexes and deposition of immune complexes in a variety of organs, leading to inflammation and organ damage. The clinical symptoms and laboratory manifestations of SLE are extremely diverse. Treatment guidelines are based on initial therapy with hydroxychloroquine and glucocorticoids before moving to immunosuppressants and eventually biologics such as Rituximab or Belimumab for refractory patients.

Key words: Systemic lupus erythematosus, Rheumatology, Women.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). **Revisión bibliográfica:** El LES es una enfermedad autoinmune con una importante carga de morbilidad, que se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes entre la pubertad y la menopausia. Es una enfermedad asociada a fenómenos inmunológicos como el factor antinuclear (FAN), también llamado anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, complementos bajos, ADN bicatenario positivo, antígeno nuclear extraíble y anticuerpos antifosfolípidos. El acceso limitado a la atención médica puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento, aumentando la progresión y la gravedad. En Brasil, los factores socioeconómicos, las particularidades del sistema de salud y la escasez de especialistas crean barreras sustanciales para el diagnóstico y las opciones de tratamiento. **Consideraciones finales:** El LES es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra una variedad de autoantígenos, incluidos componentes nucleares, formación de complejos inmunes y depósito de complejos inmunes en una variedad de órganos, lo que provoca inflamación y daño orgánico. Los síntomas clínicos y las manifestaciones de laboratorio del LES son extremadamente diversos. Las pautas de tratamiento se basan en la terapia inicial con hidroxycloquina y glucocorticoides antes de pasar a inmunosupresores y, finalmente, a productos biológicos como Rituximab o Belimumab para pacientes refractarios.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, Reumatología, Mujeres.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune com uma carga significativa de doença. A Nefrite Lúpica (NL), que está associada a maior gravidade e mortalidade da doença, ocorre em mais da metade dos pacientes com LES. O LES afeta principalmente mulheres em idade fértil. A proporção mulher-homem de cerca de 9:1 sugere um papel dos hormônios sexuais femininos (NAGAFUCHI Y, et al., 2019; KLUMB EM, et al., 2021).

O LES ocorre mais frequentemente em mulheres jovens entre a puberdade e a menopausa. A incidência e gravidade do LES também é desproporcionalmente maior entre certos grupos raciais e étnicos, como pessoas de ascendência africana que vivem na América do Norte ou na Europa (BREWER BN e KAMEN DL, 2018). É uma doença associada a fenômenos imunológicos como Fator Antinuclear (FAN), também chamado de Anticorpos Antinúcleo (ANA) positivo, complementos baixos, DNA fita dupla positivo, antígeno nuclear extraível e anticorpos antifosfolípidos (DALAL DS, et al., 2019).

Uma interação complexa de depuração apoptótica prejudicada, regulação positiva do sistema imune inato e adaptativo, ativação do complemento, complexos imunes e inflamação tecidual culmina em um processo autoimune auto-sustentado. Múltiplos mecanismos patogênicos provavelmente podem convergir para os fenótipos clínicos que chamamos de LES. De fato, enquanto muitos órgãos e tecidos podem ser afetados pelo LES, o padrão de manifestações clínicas e fenômenos autoimunes é heterogêneo entre os pacientes e até mesmo muda ao longo do tempo em pacientes individuais. Por esta razão, o diagnóstico é muitas vezes difícil ou tardio e depende de apurado conhecimento clínico para combinar achados clínicos e imunológicos (FAVA A e PETRI M, 2019).

O acesso limitado aos cuidados de saúde pode atrasar o diagnóstico e o tratamento, aumentando a progressão e a gravidade. No Brasil, fatores socioeconômicos, particularidades do sistema de saúde e poucos

especialistas criam barreiras substanciais às opções de diagnóstico e tratamento (KLUMB EM, et al., 2021). Avanços no diagnóstico e tratamento melhoraram a sobrevivência global dos pacientes com lúpus, mas a mortalidade permanece 3 a 5 vezes maior do que na população geral (ALLEN ME, et al., 2021). O impacto econômico do LES é duplo, incluindo o custo do tratamento e as perdas de produtividade devido a complicações do LES, pois 25-60% dos pacientes desenvolvem doença renal ao longo do tempo e podem exigir tratamentos e procedimentos caros, como diálise e transplante (MIYAZAKI C, et al., 2020).

O Lúpus tem alto impacto negativo na vida individual e alto custo social. Nesse contexto, torna-se essencial o seu estudo com o intuito de oferecer ao paciente correto diagnóstico e tratamento de modo a melhorar a qualidade de vida. O objetivo do estudo foi analisar as características do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

O LES é uma doença autoimune crônica caracterizada por um amplo espectro de sintomas clínicos e conjuntos de autoanticorpos, como ANA e anticorpos anti-DNA de fita dupla (dsDNA) (NAGAFUCHI Y, et al., 2019; PISETSKY DS, 2020). É uma doença inflamatória crônica autoimune e multissistêmica que pode afetar vários órgãos, incluindo pele, articulações, rins, pulmões e sistema nervoso, e é caracterizada por períodos de remissão e exacerbação (ILLESCAS-MONTES R, et al., 2019).

É uma das doenças autoimunes mais comuns, especialmente entre populações afro-americanas, hispânicas e asiáticas. O lúpus é uma doença mundial com uma predileção marcante por mulheres em idade fértil. Os homens compreendem apenas 4 a 18% de todos os pacientes. Em mulheres com idade entre 15 e 44 anos, a proporção entre homens e mulheres é de até 13:1, enquanto é de apenas 2:1 em crianças e idosos (FAVA A e PETRI M, 2019; STOJAN G e PETRI M, 2018; ILLESCAS-MONTES R, et al., 2019; TANAKA Y, 2020).

A idade média de início da doença nas mulheres é de aproximadamente 30 anos, cerca de 10 anos mais cedo do que nos homens, mas geralmente têm apresentação mais grave da doença e piores desfechos entre os pacientes do sexo masculino. Embora presente em todas as etnias, é mais prevalente em não caucasianos (DALAL DS, et al., 2019; ARNAUD L e TEKTONIDOU MG, 2020).

A idade de início da doença tem um impacto significativo na apresentação e no prognóstico da doença. Pacientes com LES de início juvenil têm manifestações clínicas mais frequentemente graves, como Nefrite Lúpica (NL) ou serosite e um maior risco de surtos, danos nos órgãos e efeitos colaterais do tratamento e maiores taxas de mortalidade em comparação com pacientes adultos com LES. A doença de início tardio (início na idade ≥ 50 anos) é descrita em 3-18% dos pacientes com LES com apresentação clínica mais insidiosa, mas muitas vezes com piores desfechos e taxas de mortalidade mais altas do que o LES de início adulto e juvenil, devido ao aumento carga de comorbidade (ARNAUD L e TEKTONIDOU MG, 2020).

Diagnóstico do LES

Os sintomas clínicos e as manifestações laboratoriais do LES são extremamente diversos. O diagnóstico precoce pode ser difícil devido ao início insidioso de sintomas constitucionais predominantemente inespecíficos (por exemplo, fadiga, dores nas articulações e febre baixa). Esse atraso entre o início dos sintomas resultantes da inflamação, o diagnóstico subsequente e o início do tratamento pode resultar no desenvolvimento de danos ao sistema orgânico (BREWER BN e KAMEN DL, 2018).

As manifestações mais comuns entre os pacientes com LES são hematológicas, músculo-esquelético (isto é, artrite), erupção cutânea, fotossensibilidade, sintomas constitucionais (ou seja, febre, fadiga, perda de peso, úlceras orais ou nasais), renal, neuropsiquiátrico, pleurisia, pericardite e o fenômeno de Raynaud (ALLEN ME, et al., 2021).

O anticorpo antinuclear é a marca registrada do LES. Embora este anticorpo apresente extrema sensibilidade para LES (>98%), possui baixa especificidade. Cerca de 20% a 23% dos indivíduos saudáveis normais apresentam resultado positivo para ANA, particularmente indivíduos mais velhos. Outras doenças

crônicas autoimunes e não imunes também geram positividade para o ANA, tornando-o grosseiramente inadequado como único teste diagnóstico. No entanto, o ANA é um excelente teste de triagem para LES, e um resultado negativo por imunofluorescência indireta (IIFA) pode virtualmente excluir o diagnóstico (MOK CC, 2018; ZUCCHI D, et al., 2019).

Quando há suspeita de LES, o ANA deve ser incluído nos exames de sangue de triagem. Se o paciente for positivo para ANA, são necessários testes mais específicos, como anti-dsDNA, anticorpos nucleares dirigidos contra antígenos extraíveis nucleares (anti-ENA), anticorpos antifosfolípidos (por exemplo, anticorpos anticardiolipina) e complementos para confirmar o diagnóstico. Outras investigações relevantes também são necessárias, como análise de urina, contagem de células, testes de função renal e hepática e testes para marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação ou Proteína C Reativa (PCR). O diagnóstico do LES é baseado em uma combinação de características clínicas compatíveis e na presença de anormalidades imunológicas relevantes. Portanto, o LES nunca deve ser diagnosticado apenas por testes de anticorpos anormais (OKU K e ATSUMI T, 2018; MOK CC, 2018; DI BATTISTA M, et al., 2018; YAP DYH e CHAN TM, 2019).

O título de ANA não é útil para monitorar a atividade do LES. O título de anti-dsDNA e os níveis de complemento (C3/4) são os testes sorológicos padrão para avaliação da atividade da doença ("sorologia do lúpus"). Os ENAs incluem vários antígenos citoplasmáticos e nucleares solúveis. Os seis principais antígenos usados para detectar anticorpos anti-ENA são Ro, La, Sm, RNP, Scl-70 e Jo-1. Os anticorpos detectados estão associados a certas manifestações do LES (por exemplo, anti-Ro com lúpus cutâneo e fotossensibilidade) e são relevantes na gravidez (por exemplo, anti-Ro com bloqueio cardíaco congênito e lúpus neonatal). O anti-Sm é específico do LES e é um critério para sua classificação. Como os anticorpos anti-ENA raramente soroconvertem ao longo do tempo, não é necessário repetir os testes durante o acompanhamento de rotina (MOK CC, 2018).

Fisiopatologia e fatores de risco para LES

O LES é caracterizado pela produção de autoanticorpos contra uma variedade de autoantígenos, incluindo componentes nucleares, formação de imunocomplexos e deposição de imunocomplexos em uma variedade de órgãos, levando à inflamação e danos aos órgãos. Supõe-se que fatores ambientais e hormonais influenciam o desenvolvimento do LES em indivíduos geneticamente suscetíveis, induzindo defeitos no sistema imunológico inato e adaptativo. A desregulação imune em pacientes com LES pode ocorrer em nível de citocinas, células T, células B e macrófagos (TSANG-A-SJOE MWP, et al., 2021; OKU K e ATSUMI T, 2018).

O aumento da atividade das células B foi demonstrado no LES. O LES é caracterizado por ativação e diferenciação anormais de células B, bem como eliminação defeituosa de células B autorreativas. O aumento da atividade das células B resulta em hipergamaglobulinemia policlonal e na produção de numerosos autoanticorpos, em particular aqueles que reconhecem antígenos nucleares insolúveis (por exemplo, histonas ou DNA nativo) e solúveis (extraíveis) (ENA, por exemplo, antígeno Smith ou snRNP). A importância das células B na fisiopatologia do LES está relacionada não apenas à sua capacidade de produzir autoanticorpos, mas também à capacidade de apresentar autoantígenos às células T através do BCR (receptor de células B) e secreção de citocinas e modulação da atividade das células dendríticas (DC) (SAMOTJI D e REICH A, 2019).

Fatores genéticos e ambientais contribuem para o aparecimento do LES. Taxas de concordância de 20 a 30% em gêmeos monozigóticos implicam na importância de fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos. A exposição à luz ultravioleta exacerba a doença de pele no LES e pode desencadear o início da doença por indução de apoptose na pele (NAGAFUCHI Y, et al., 2019; PISETSKY DS, 2020; FAVA A e PETRI M, 2019).

Outros fatores ambientais, incluindo tabagismo, produtos químicos como sílica e mercúrio, drogas como medicamentos/suplementos (equinácea, trimetoprima/sulfametoxazol) e infecções (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, retrovírus vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e parvovírus B19), e microbiota intestinal

também podem atuar como gatilhos ambientais para o LES (NAGAFUCHI Y, et al., 2019; FAVA A e PETRI M, 2019; ILLESCAS-MONTES R, et al., 2019).

Manifestações cutâneas do LES

As manifestações cutâneas costumam ser pistas importantes que facilitam o diagnóstico de LES. As três principais categorias de manifestações específicas do LES são LE cutâneo agudo (LEcA), englobando o exantema malar e um exantema maculopapular generalizado, LE cutâneo subagudo (LEE), com suas erupções anulares ou psoriasiformes, e várias formas de LE cutâneo crônico (ARINGER M e JOHNSON SR, 2020).

O LEcA está quase inteiramente associado ao LES. A erupção de Malar, com sua aparência de borboleta devido à preservação nasolabial, é tão típica que levou a símbolos de borboleta para a maioria das fundações de lúpus e associações de pacientes. No entanto, outros problemas de pele, em particular a rosácea, podem ser interpretados erroneamente como erupção cutânea malar. É importante ressaltar que a erupção malar é totalmente plana, sem pápulas ou pústulas e não leva a teleangiectasias (ARINGER M e JOHNSON SR, 2020; OKU K e ATSUMI T, 2018).

Nefrite lúpica

A NL, manifestação orgânica grave do LES, é a causa mais frequente de morbimortalidade da doença. É marcada por uma complexa e ampla gama de lesões renais inflamatórias, com lesão glomerular imunomediada predominante que progride para doença renal terminal (DRT) em 10 anos após o diagnóstico de LES em 5 a 20% dos pacientes (KLUMB EM, et al., 2021). Várias características basais têm sido associadas ao prognóstico a longo prazo em pacientes com NL, incluindo sexo masculino, etnia, hipertensão arterial, insuficiência renal e altos escores de índice de atividade e cronicidade (ARNAUD L e TEKTONIDOU MG, 2020).

Consequências do LES

Pacientes com LES têm um risco aumentado de múltiplas comorbidades que afetam o prognóstico a longo prazo e mortalidade por todas as causas no LES. Complicações cardiovasculares e infecções têm o maior impacto em desfechos difíceis e de longo prazo no LES, como acúmulo de danos e mortalidade (ARNAUD L e TEKTONIDOU MG, 2020).

Os pacientes com LES são caracterizados por um alto risco de desenvolver síndrome metabólica, resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), o que pode contribuir para o aumento do risco de desenvolver comorbidades cardiovasculares, uma das principais causas de morte prematura em pacientes com LES. Isso decorre do fato de que pacientes com LES têm uma inflamação crônica, caracterizada pela ativação de várias vias envolvidas na expressão de citocinas inflamatórias, como Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina (IL)-6. A ativação dessas vias pró-inflamatórias contribui significativamente para a perpetuação da resposta inflamatória, que é pelo menos parcialmente responsável pelas comorbidades graves observadas em pacientes com LES (ISLAM MA, et al., 2020; OKU K e ATSUMI T, 2018).

Pacientes com LES relatam altos níveis de dificuldades cognitivas, depressão, dor e fadiga. Mais de 80% dos pacientes com LES experimentam fadiga e até 90% dos pacientes com LES sentem dor em um ponto durante o curso da doença. Distúrbios psicológicos também são comuns em pacientes com LES. Vários estudos descobriram que a depressão é altamente prevalente no LES, variando de 17 a 75% que é maior do que na população geral. Uma pesquisa demonstrou que até 65% dos pacientes com LES apresentavam transtornos de humor ou ansiedade. Esses fatores desempenham um papel importante no bem-estar psicológico e físico dos pacientes com LES (FANGTHAM M, et al., 2019).

Tratamento

O tratamento do LES visa controlar a atividade da doença, prevenir danos nos órgãos, reduzir a morbidade, melhorar a sobrevida do paciente e a qualidade de vida relacionada à saúde. O padrão atual de atendimento é ditado pelo tipo e gravidade do envolvimento do órgão (ALLEN ME, et al., 2021; HOSOSOKAWA Y e OIWA H, 2020; FANOURIAKIS A, et al., 2021).

O tratamento farmacológico do LES é baseado em quatro tipos principais de medicamentos: anti-inflamatórios não esteroides, antimaláricos para lesões cutâneas e articulares, corticoides anti-inflamatórios e medicamentos citotóxicos e imunossupressores para as formas mais graves da doença. Outras terapias biológicas foram desenvolvidas, visando células B ou T (ILLESCAS-MONTES R, et al., 2019).

A *British Society for Rheumatology* e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomendam iniciar o tratamento do LES com hidroxiquina e glicocorticóides antes de passar para imunossupressores e, eventualmente, biológicos como Rituximab ou Belimumab para pacientes refratários (MIYAZAKI C, et al., 2020).

A necessidade de tratamento do LES, a indicação de glicocorticóides e drogas imunossupressoras e a dose terapêutica inicial são determinadas pela avaliação abrangente da atividade da doença, principais distúrbios de órgãos, complicações como infecção e doenças cardíacas. De acordo com o algoritmo diagnóstico e terapêutico desenvolvido por Hahn, que é considerado como uma diretriz terapêutica padrão, o início imediato da terapia combinada, incluindo altas doses de glicocorticóides e drogas imunossupressoras, é recomendado para pacientes com lesões orgânicas graves (por exemplo, nefrite lúpica e distúrbios do sistema nervoso central) e alta atividade da doença. Os medicamentos imunossupressores, pulsoterapia com ciclofosfamida intravenosa (IV-CY) e micofenolato mofetil (MMF), são recomendados, com a hidroxiquina usada concomitantemente como agente principal padrão (TANAKA Y, 2020).

Na doença renal, persistentemente ativa ou em surto, o tratamento adicional com Belimumabe é recomendado, enquanto rituximabe ou ciclofosfamida podem ser considerados em doença grave, com risco de lesão em órgão ou refratária (TSANG-A-SJOE MWP, et al., 2021; OKU K e ATSUMI T, 2018).

Manejo do LES na gravidez

O LES afeta predominantemente as mulheres em idade reprodutiva. Gestantes com LES apresentam alto risco de morbidades maternas e fetais. O manejo da alta atividade da doença e a prevenção de crises antes da concepção são imperativos. Com os devidos cuidados, as mulheres podem manter uma gravidez saudável com acompanhamento dos sintomas e exames regulares por um reumatologista e uma equipe de obstetria materno-fetal (ALLEN ME, et al., 2021; DALAL DS, et al., 2019).

As principais complicações relacionadas ao LES na gravidez incluem aborto espontâneo, parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia, bloqueio cardíaco congênito e LES neonatal. Mulheres com nefrite lúpica ativa, insuficiência renal, hipertensão arterial pulmonar e síndrome antifosfolípide têm risco aumentado para essas complicações na gravidez (ALLEN ME, et al., 2021).

Os medicamentos geralmente aceitáveis durante a gravidez e amamentação incluem hidroxiquina, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e esteroides e imunoglobulinas intravenosas. A escolha dos medicamentos usados durante a gravidez e amamentação considera a opinião do médico, prevenção da atividade da doença, redução dos danos ao feto e efeitos colaterais adversos limitados em comparação com a doença não tratada. A adesão à hidroxiquina durante a gravidez tem múltiplos benefícios, incluindo uma relação risco-benefício favorável, redução do risco de pré-eclâmpsia, redução da atividade da doença, diminuição das doses de esteroides e limitação do risco de manifestações cardíacas neonatais (DALAL DS, et al., 2019; ALLEN ME, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O LES é uma doença autoimune, caracterizado pela produção de autoanticorpos contra uma variedade de autoantígenos, incluindo componentes nucleares, formação de imunocomplexos e deposição de imunocomplexos em uma variedade de órgãos, levando à inflamação e danos aos órgãos. Os sintomas clínicos e as manifestações laboratoriais do LES são extremamente diversos. As diretrizes do tratamento são baseadas na terapêutica inicial com hidroxiquina e glicocorticóides antes de passar para imunossupressores e, eventualmente, biológicos como Rituximab ou Belimumab para pacientes refratários.

REFERÊNCIAS

1. ALLEN ME, et al. Leveraging Heterogeneity in Systemic Lupus Erythematosus for New Therapies. *Trends Mol Med*, 2021; 27(2): 152-171.
2. ARINGER M, JOHNSON SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*, 2020; 59 (5): 4-11.
3. ARNAUD L, TEKTONIDOU MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*, 2020; 59(5): 29-38.
4. BREWER BN, KAMEN DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018; 44(1): 165-175.
5. DALAL DS, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Brief Review. *J Obstet Gynaecol India*, 2019; 69(2): 104-109.
6. DI BATTISTA M, et al. One year in review 2018: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 2018; 36(5): 763-777.
7. FANGTHAM M, et al. Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2019; 28(6): 703-712.
8. FANOURIAKIS A, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2021; 80(1): 14-25.
9. FAVA A, PETRI M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*, 2019; 96: 1-13.
10. HOSOSOKAWA Y, OIWA H. Continuation Rate, Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Treatment in a Retrospective Cohort of Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Municipal Hospital. *Intern Med*, 2020; 59(20):2485-2490.
11. ILLESCAS-MONTES R, et al. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology*, 2019; 158(3): 153-160.
12. ISLAM MA, et al. Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. *Front Immunol*, 2020; 11:1477.
13. KLUMB EM, et al. The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: An expert panel review and recommendations. *Lupus*, 2021; 30(10): 1684-1695.
14. MIYAZAKI C, et al. Treatment patterns and medical cost of systemic lupus erythematosus patients in Japan: a retrospective claims database study. *J Med Econ*, 2020; 23(7): 786-799.
15. MOK CC. Systemic lupus erythematosus: what should family physicians know in 2018? *Hong Kong Med J*, 2018; 24(5): 501-511.
16. NAGAFUCHI Y, et al. Immune Profiling and Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus. *Cells*, 2019; 8(2): 140.
17. OKU K, ATSUMI T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety. *Mod Rheumatol*, 2018; 28(5): 758-765.
18. PISETSKY DS. Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 2020; 110: 102356.
19. SAMOTJI D, REICH A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed Res Int*, 2019; 2019: 8142368.
20. STOJAN G, PETRI M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*, 2018; 30(2): 144-150.
21. TANAKA Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*, 2020; 23(4): 465-471.
22. TSANG-A-SJOE MWP, et al. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2021; 60(6): 21-28.
23. YAP DYH, CHAN TM. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis-Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(24): 6231.
24. ZUCCHI D, et al. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 2019; 37(5): 715-722.