

Alterações eritrocitárias em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico

Erythrocytic changes in patients with Systemic Lupus Erythematosus

Marília B.P. Matos¹, Eliane P. Dias², Augusto C. Arruda³, Nestor A. Aguiar Junior¹, Marcial F. Galera⁴, Cristhiane A. Leite¹

RESUMO

Objetivo: Determinar as alterações eritrocitárias em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), atendidos no Hospital Geral Universitário (HGU) Cuiabá/MT. **Métodos:** Amostras de sangue de 40 pacientes, do sexo feminino foram coletadas e processadas (automação ABX Pentra 80 – citometria de fluxo). As análises estatísticas descritivas foram feitas com auxílio do software estatístico IBM SPSS 2.0. **Resultados:** Dos 40 pacientes analisados, 42,5% apresentaram anemia. As médias dos valores de hematócrito e dosagem de hemoglobina nos pacientes com anemia foram respectivamente de 29,7% e 9,9 g/dL, ao passo que naqueles nos quais não se observou quadro anêmico a média de hematócrito foi de 41,1% e a de dosagem de hemoglobina 13,7g/dL. A anemia normocítica normocrômica foi a mais encontrada (64,7%) sendo observados, nessa situação, índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM e RDW) dentro dos valores de normalidade. As anemias macrocíticas e microcíticas tiveram a mesma representação percentual (17,6%). Entre as anemias macrocíticas, alterações hematimétricas, tais como, RDW aumentado, policromasia e reticulocitose observadas em alguns pacientes sugerem a possibilidade de processos hemolíticos comumente observados nessa patologia. **Conclusão:** Evidencia-se a necessidade de avaliar cuidadosa e frequentemente os achados do hemograma, pois é uma ferramenta importante na avaliação do paciente e da eficácia do tratamento.

Palavras-chaves: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Hematologia. Anemia. Epidemiologia. Autoimunidade.

ABSTRACT

Objective: We assessed the prevalence of erythrocytic changes in patients with SLE, at Cuiabá University General Hospital (UNIC-HGU). **Methods:** blood samples from 40 female patients were collected and processed (ABX Pentra 80 automation – flow cytometry). Descriptive statistical analyses were performed using IBM SPSS 2.0 statistical software. **Results:** 42.5% of the 40 patients showed lowered concentrations of hemoglobin. The hematocrit and hemoglobin dosage averages of the anemic patients were respectively of 29.7% and 9.9 g/dL, while those without anemia showed 41.1% of hematocrit average and hemoglobin average dosage of 13,7g/dL. Normocytic and normochromic anemia was the most prevalent, founded in 64.7% of the anemic patients, with normal hematimetric indices. In cases of macrocytic anemia, hematimetric changes, such as increased RDW, policromasy and reticulocytosis observed in some patients suggest hemolytic processes, commonly observed in these patients.

1. Docente. Universidade de Cuiabá, Cuiabá - MT, Brasil
2. Docente. Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ, Brasil
3. Aluno de Graduação, Universidade de Cuiabá, Cuiabá - MT, Brasil
4. Docente. Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil.

Correspondencia
Cristhiane Almeida Leite
UNIC Beira Rio - MT.
Avenida Beira Rio , N° 3100.
Cep: 78025-190. Cuiabá - Mato Grosso

Recebido em 05/04/2014
Aprovado em 10/12/2015

Conclusion: Anemia was found in 42% of the patients and careful observation of the erythrocytic changes is an important tool in the follow up of LES patients.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic. Hematology. Anemia. Epidemiologic. Autoimmunity.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, multissistêmica, caracterizada por inflamação em diferentes tecidos e órgãos. Possui etiologia multifatorial que inclui vários fatores que levam à perda da tolerância imunológica, sendo consenso da comunidade científica que, assim como na maioria das doenças sistêmicas mediadas por autoimunidade, a susceptibilidade genética e fatores ambientais estejam relacionados ao seu surgimento.^{1,2} Atinge cerca de 10 a 12 mulheres para cada homem e isso, somado ao fato de manifestar-se com mais intensidade em mulheres em idade fértil, sugere uma influência hormonal.^{2,3,4}

A doença é caracterizada por períodos de exacerbação e remissão, assim como pela produção de autoanticorpos direcionados contra diversas moléculas intracelulares e antígenos de superfície celular. A produção de autoanticorpos contra DNA dupla fita, DNA fita simples e nucleossomos é útil para o diagnóstico da doença e pode estar relacionada à grande diversidade de sintomas.⁵

No Brasil, são diagnosticados anualmente cerca de 14,6 a 122 casos novos a cada 100 mil habitantes, sendo que a cidade de Natal - RN apresenta a maior incidência da doença no país, contando com 8,7 casos novos a cada 100 mil habitantes apenas no ano de 2000.⁶ Estudos norte-americanos indicam uma prevalência menor da doença nos Estados Unidos, tendo variação de 14,6 a 50,8 casos/100.000 habitantes. Apesar de o LES atingir indivíduos de todas as etnias, estudos americanos apontam que a prevalência da doença em mulheres negras é três a quatro vezes maiores do que em mulheres brancas.^{7,8}

Devido à grande variabilidade de manifestações clínicas o diagnóstico do LES constitui-se de critérios clínicos e laboratoriais definidos pela Associação Americana de Reumatologia (ARA), em 1971 e modificado em 1982 e posteriormente em 1997.^{9,10} A abordagem terapêutica da doença dependerá, portanto, dos órgãos e sistemas afetados.¹¹

O LES apresenta um amplo espectro de manifestações hematológicas, sendo a anemia a mais frequente, entre elas a anemia leve ou moderada, com valores de hematócrito 30% abaixo do normal.^{12,13,14} Pode ser classificada em anemia de doença crônica (ADC), sendo a mais comum (60-80%), por deficiência de ferro (ADF), hemolítica autoimune (AHAI) e devida a insuficiência renal crônica.¹⁴ Em uma coorte composta por 132 pacientes com LES, ADC foi encontrada em 37,1% dos casos, ADF em 35%, AHAI em 14,4% e outras causas de anemia em 12,9% dos pacientes.¹⁵

A anemia, cuja intensidade geralmente reflete a atividade do LES, é uma condição comum entre portadores da doença, sendo encontrada em cerca de 57 a 78% dos casos. Comumente, apresenta-se normocítica e normocrômica.^{14,15,16}

Em grande parte dos casos, os pacientes apresentam anemia da doença crônica, que pode ser complicada pela hipoproliferação da medula óssea causada pela redução na produção de eritropoietina desencadeada por comprometimento renal. Em cerca de 10% dos casos, o aumento na destruição dos eritrócitos por meio da ação de autoanticorpos direcionados aos antígenos de superfície dos mesmos acarreta a anemia hemolítica autoimune, que tem se mostrado uma manifestação inicial da doença. Isoladamente ou em associação com as anemias acima descritas é possível a presença de anemia devido à perda sanguínea crônica ou má absorção de ferro, a denominada anemia ferropriva. Este tipo de anemia, caracterizada por hemácias microcíticas e hipocrômicas e é comum em aproximadamente 37% dos casos de LES.^{17,18}

A leucopenia é encontrada em aproximadamente 50% dos casos e pode ser proveniente de neutropenia, linfopenia ou uma combinação de ambas, que podem ser causadas por destruição autoimune ou drogas. Particularmente, a neutropenia pode ser desencadeada por supressão medular ou hiperesplenismo, além dos fatores acima mencionados.^{14,16,17,19}

Trombocitopenia grave ou crônica costuma ocorrer em menos de 15 a 25% dos casos, e estudos sugerem que esteja relacionada ao aumento de mortalidade. Entre as principais causas de trombocitopenia em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 100.000/ml figuram as trombocitopenias hipoproliferativas, distribuição anormal de plaquetas devido esplenomegalia e ainda a destruição periférica das plaquetas.^{14,18,19}

Estudos sugerem que anemia e trombocitopenia são fatores relacionados à mortalidade por LES,²⁰ e portanto, estes parâmetros devem ser continuamente avaliados pela equipe multidisciplinar que acompanha tais pacientes.

A esplenomegalia é ainda um achado importante nestes pacientes (10 a 46%), geralmente devido ao comprometimento da medula óssea, principalmente durante a atividade da doença.^{8,14}

Tendo em vista a importância da avaliação hematológica destes pacientes, este trabalho tem como objetivo avaliar as alterações do eritrograma de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, atendidos no Hospital Geral Universitário de Cuiabá/MT.

Material e Métodos

O presente trabalho foi realizado de acordo com as normas da Resolução 196/98 do Conselho Nacional de Saúde, após a aprovação do Comitê de Ética da Universidade de Cuiabá – UNIC com o re-

gistro nº 061 CEP/UNIC protocolo nº 2010/062, e teve o consentimento livre e esclarecido assinado por todos os participantes.

Amostras de sangue de pacientes, do sexo feminino e diferentes etnias, com diagnóstico prévio de LES atendidos pelo Projeto Lúpus no Hospital Geral Universitário de Cuiabá – HGU foram coletadas e os eritogramas realizados no HGU (automação ABX Pentra 80 – citometria de fluxo). As análises estatísticas descritivas foram feitas com auxílio do software estatístico IBM SPSS 2.0.

Resultados

Foram coletadas amostras de sangue de 40 mulheres diagnosticadas com LES e atendidas pelo Projeto Lupus. A média de idades das pacientes foi 34,17 anos (mínimo de 16 e máximo de 72 anos). Declararam-se brancas quatro pacientes (10%), vinte pardas (50%) e dezesseis pacientes negras (40%). 17 pacientes (42,5%) apresentavam algum tipo de anemia sendo que 23 pacientes não apresentaram alterações na quantidade de hemoglobina (Figura 1).

As médias e desvio padrão dos parâmetros hematimétricos dos pacientes que apresentaram anemia e daqueles nos quais não foi verificada presença de alterações hematológicas da série vermelha estão descritos respectivamente, nas Tabelas 1 e 2.

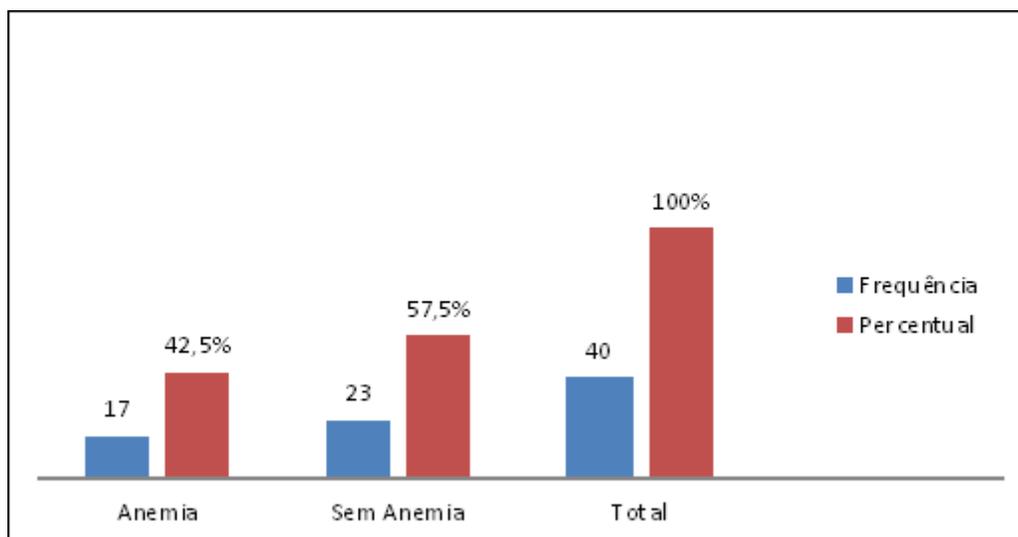


Figura 1. Análise da Frequência e do Percentual de pacientes que apresentaram anemia.

Tabela 1. Distribuição das médias e desvio padrão dos valores hematimétricos e concentrações de hemoglobina encontrados nos 17 pacientes apresentando anemia. Cuiabá, MT, Brasil.

	<i>Hematócrito</i>	<i>Hemoglobina</i>	<i>VCM</i>	<i>HCM</i>	<i>CHCM</i>
Média	29,7	9,9	87,7	29,2	33,2
Desvio padrão	4,7	1,62	17,4	6,24	1,1
Referência	37 - 47%	12 - 14	87± 5	30± 2	34± 2

Tabela 2. Distribuição das médias e desvio padrão dos valores hematimétricos e concentrações de hemoglobina encontrados nos 23 pacientes com valores normais no eritrograma. Cuiabá, MT, Brasil.

	<i>Hematócrito</i>	<i>Hemoglobina</i>	<i>VCM</i>	<i>HCM</i>	<i>CHCM</i>
Média	41,1	13,7	89,1	29,6	33,3
Desvio padrão	2,8	0,86	5,7	1,9	1,1
Referência	37 - 47%	12 - 14	87± 5	30± 2	34± 2

A média da amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos ou red distribution width (RDW), detectadas nos pacientes com presença de anemia e nos quais não apresentaram alterações hematólogicas estão descritos na Tabela 3. O RDW é medido em porcentagem e utiliza-se como referência RDW normal entre 12 e 14,4%. Valores baixos representam população eritrocítica mais homogênea, dentro dos padrões de normalidade, já valores mais altos indicam presença de variação no tamanho das hemácias.²⁰

Tabela 3. Distribuição das médias do tamanho das hemácias. Cuiabá, MT, Brasil.

	<i>Média (%)</i>
Presença de anemia	14,88
Sem anemia	12,64

Dos pacientes que apresentaram anemia, a do tipo normocítica foi a mais comum, sendo encontrada em 64,7% dos pacientes (Figura 2). Em 17,6% foi observada presença de anemia do tipo microcítica e 17,6% mostraram presença de macrocitose.

Em três pacientes nos quais se observou microcitose, os valores de VCM foram 72,4 e 80,5. Dos pacientes que exibiram microcitose e hipocromia, em apenas um foi observado VCM menor que 72 fL (VCM = 54 fL). Dois pacientes com macrocitose o VCM apresentou-se ligeiramente aumentado, com valores de 101,9 e 101,1 fL e em um paciente o VCM foi de 132,8 fL.

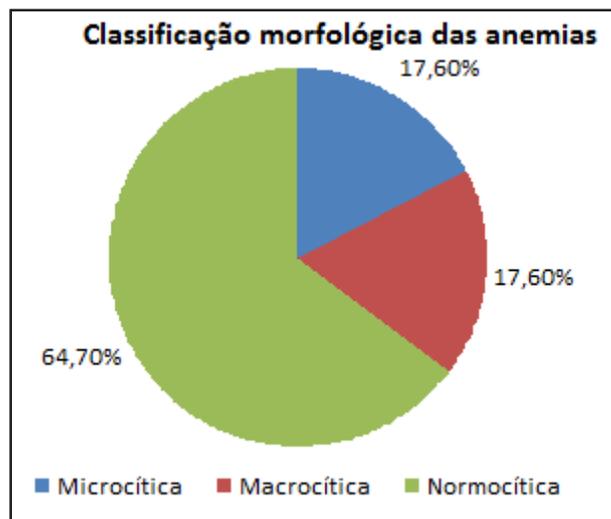


Figura 2. Classificação morfológica das anemias encontradas nos pacientes.

Discussão

Os pacientes com LES que se auto referenciaram pardos perfazem cerca 50% do total do estudo, achado semelhante foi encontrado em um estudo realizado no Brasil⁵ onde o percentual de pardos e brancos foi semelhante, porém vale ressaltar que é difícil a correta classificação racial no nosso país, devido ao alto grau de miscigenação. Difícil ainda é a comparação com outros estudos internacionais por causa da miscigenação de europeus, negros e índios presente em nosso país.^{21,22}

A influência hormonal na etiologia do LES no sexo feminino pode ser justificada por provável ação dos hormônios femininos. A prevalência é descrita considerando estudos os quais ressaltam a grande diferença existente sobre um possível efeito protetor dos hormônios masculinos ou relacionado ao cromossomo X⁹ entre o acometimento de indivíduos do sexo masculino e feminino.^{23,24}

Nossos resultados mostraram que 17 pacientes (42,5%) apresentavam algum tipo de anemia sendo que 23 pacientes não apresentaram alterações na quantidade de hemoglobina (figura 1), o que é semelhante ao estudo de Hochberg¹⁰ que relatou a presença de anemia em 40% dos pacientes estudados.

Entre os pacientes que apresentaram anemia, a do tipo normocítica foi a mais comum, sendo encontrada em 64,7% dos pacientes (Figura 2). Em 17,6% foi observada presença de anemia do tipo microcítica e 17,6% mostraram presença de macrocitose. Estes resultados colaboram com diversas pesquisas que relatam que a anemia normocítica é a mais comum em pacientes com LES, sendo encontrada em pacientes com doenças crônicas e de caráter inflamatório, como é o caso do lúpus.⁶

Os sintomas da anemia estão relacionados com o grau da doença. Considerando a intensidade dos sintomas desencadeados pelo LES, poderá ocorrer um maior grau de anemia. Com o início do tratamento há uma tendência de normalização dos valores da hemoglobina.²⁵

Observa-se que a maioria dos pacientes anêmicos apresentou anemia normocítica, sendo este tipo de alteração que pode ocorrer em mais de 70% dos pacientes acometidos, em algum momento da doença.⁶ Neste ínterim, outro estudo²¹ observou

7,72% de anemia em pacientes portadores de LES em controle terapêutico, sendo que destes, mais de 40% apresentaram anemia de doença crônica isolada ou juntamente com anemia ferropriva ou decorrente de prejuízo da função renal. A anemia microcítica está geralmente relacionada à deficiência de ferro, perda sanguínea^{18,26} ou alterações no metabolismo deste íon, em outros casos pode relacionar-se com talassemias.²⁶

Em mulheres, a deficiência de ferro pode ser devida a perda menstrual. Ademais, existe nos pacientes portadores de LES uma maior susceptibilidade de perda gastrointestinal de ferro, devido ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais.¹⁸

Nos três pacientes no qual se observou microcitose, tais valores podem indicar uma anemia de doença crônica, pois cerca de 20 a 30% dos pacientes com este tipo de anemia apresentam microcitose, que raramente mostra valores de VCM menores que 72.²⁷

A microcitose na anemia de doença crônica se justifica pelo fato de ocorrer uma retenção do ferro nos macrófagos, o que acarreta uma redução na liberação deste íon, e assim, reduzindo a quantidade de ferro disponível para produção de eritrócitos.²⁷

Em três pacientes nos quais se observou microcitose, os valores de VCM foram 72,4 e 80,5. Dos pacientes que exibiram microcitose e hipocromia, em apenas um foi observado VCM menor que 72 fL (VCM = 54 fL), o que apresenta um indício de anemia ferropriva^{27,28} e portanto estaria associada à deficiência de ferro ou perda sanguínea.^{18,26}

Entretanto, estes resultados não permitem um diagnóstico, e devem ser feitos outros exames, tais como dosagem de ferro sérico, ferritina sérica, receptor da transferrina, análise de ferro medular e saturação da transferrina²⁵, para avaliar a presença ou ausência de ferropriva^{29, 28}, e assim seja definida a classificação fisiopatológica da anemia apresentada por estes pacientes e prescritos o tratamento mais adequado para cada um.

Nos pacientes que apresentaram macrocitose o VCM apresentou-se ligeiramente aumentado (101,9 e 101,1 fL), alterações hematimétricas, tais como, RDW aumentado, policromasia e reticulocitose observadas sugerem a possibilidade de processos hemolíticos comumente observados nessa patologia. No paciente que apresentou VCM (132,8

fL), há indício de anemia megaloblástica que pode ser causada por deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, pois ambas apresentam, na maioria dos casos, hemácias macrocíticas com VCM acima de 110 fL²⁸, necessitando de maior investigação.

A deficiência de vitamina B12, neste caso pode ser decorrente de dietas deficientes nestes nutrientes ou da insuficiência na absorção da mesma vitamina B12, causada pela produção de auto-anticorpos anti-fator intrínseco³⁰, responsável pelo transporte da mesma até o local de absorção causando a chamada anemia perniciosa. Estudos apontam que pacientes com LES podem desenvolver anemia perniciosa, entretanto os casos são raros, envolvendo cerca de 3% apenas dos indivíduos acometidos.³⁰

A macrocitose também pode estar presente nas anemias hemolíticas²⁸, apresentando-se, neste caso, discretamente. Assim, deve-se diferenciar a causa da macrocitose presente nos pacientes por meio da realização de exames complementares, tais como dosagem da cobalamina sérica, pesquisa de anticorpos anti-fator intrínseco, mielograma, contagem de reticulócitos e investigação de sinais de hemólise.^{28,30}

Estudos de corte transversal apresentam limitações, por outro lado representam importantes estudos para se avaliar a frequência de determinada doença, visando assim buscar possíveis fatores de risco associados. É importante ainda que destacar que existem poucos estudos nacionais acerca deste assunto, mais especificamente, das alterações eritrocitárias em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico, sendo este o primeiro no Estado de Mato Grosso.

Conclusões

Este trabalho teve como objetivo verificar as alterações eritrocitárias mais comuns nos pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico em nossa região. Trata-se, portanto, de um trabalho inicial prospectivo, a partir do qual serão aprofundados os estudos a respeito das manifestações hematológicas da doença, buscando elucidar suas causas. A anemia figura como um dos principais sintomas hematológicos do LES. Nossos resul-

tados mostram a predominância de normocitose e normocromia. Foram encontradas também, ainda que em menor porcentagem, microcitose e hipocromia assim como presença de macrocitose. Evidencia-se a necessidade de observar cuidadosa e frequentemente os achados do hemograma, pois é uma ferramenta importante na avaliação do paciente e da eficácia do tratamento. Novos estudos mais aprofundados estão sendo agora conduzidos a fim de realizar a classificação etiopatológica da anemia encontrada nos pacientes em estudo, objetivando também oferecer maior subsídio à prática clínica, haja vista a relação já estabelecida entre a gravidade da anemia e a intensidade da doença.

Agradecimentos

Nós gostaríamos de agradecer a todos os pacientes que contribuíram para a elaboração desta pesquisa, bem como o apoio de toda a equipe do Hospital Geral Universitária (HGU/UNIC) que está envolvida com o atendimento destes pacientes (Dr. Vander Fernandes e Dra Christina Paesano Marques Garcia). Esta pesquisa teve como financiamento a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Mato Grosso (FAPEMAT EDITAL UNIVERSAL - MESTRE / FAPEMAT Nº. 009-201 - Nº 753573/2011)

Referências

1. Jimenez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 25:3-11.
2. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am.* 2013; 57:631-55.
3. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;15;61:476-81.
4. Madhok R, Wu O. Systemic lupus erythematosus. *Clin Evid.* 2009;7:1123.
5. Gordon C, Charles KL; Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 2010; 38:73-80.
6. Bezerra ELM; Vilar MJP; Barbosa OFC; Santos SQ; Castro MA; Trindade MC, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Rev Bras Reumatol.* 2005; 45, 339-42.
7. Nakashima CAK, Galhardo AP, Silva JFM, Fiorenzo GR, Santos ABS, Leite, MFS, et al. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51:231-9.

8. Sato EI. (2008). Lúpus eritematoso sistêmico. In: Voltarelli JC. (Org.). *Imunologia Clínica na prática Médica*. (Cap. 29, pp. 651-62). São Paulo: Atheneu.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 25: 1271-7.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.
11. Cavagna L, Scorletti E, Romano M, Cagnotto G, Caporali R. New perspectives in the classification and treatment of systemic lupus erythematosus: the central role of kidney involvement. *G Ital Nefrol*. 2013; 30 (4). pii: gin / 30.4.9.
12. Forte WCN, Almeida RM, Bizuti GSC, Forte DN, Bruno SF, Francisco S, Russo; Lima CAC. Fagocitose por neutrófilos no Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Assoc Med Bras*. 2003; 49: 35-9.
13. Singh A. An uncommon cause of anemia in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:783-5.
14. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2013; 7: 87-95.
15. Voulgarelis M1, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:217-22.
16. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:144.
17. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of hematologic abnormalities in patients with lupus erythematosus. *QJ Med*. 1991; 80: 605
18. Simantov R, Laurence J, Nachman RL. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: *Systemic Lupus Erythematosus*, Ed. Elsevier. 2004.
19. Schur PH, Berliner N. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. USA: Up To Date. 2012.
20. Monteiro L. Valores de referência do RDW-CV e do RDW-SD e sua relação com o VCM entre os pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Recife, PE. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32:34-39
21. Storel AAP, Costallat LTL, Costa SCB, Coimbra IB. Causas e características da anemia em um grupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2001; 41:14-20.
22. Vilar MJP, Rodrigues JM, Sato EI. Incidência de Lúpus Eritematoso Sistêmico em Natal, RN - Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2003; 43: 347-51.
23. Conde SRSS, Marçal AS, Tavares GF, Souza HCB, Vasconcelos VC. Estudo clínico-epidemiológico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, em uma população da Amazônia Oriental. 2009. *Rev Paraense Med*. 2009; 23: 31-5.
24. Figueiró-Filho EA, Silva EAA, Oliveira IMR, Maia MZ, Miranda RCF. Lúpus eritematoso sistêmico e gestação: Série de casos com diferentes evoluções. *Rev Bras Clin Med*. 2010; 8: 170-6.
25. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia de doença crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002; 24: 127-36.
26. Kiely PD, McGuckin CP, Collins DA, Bevan DH, Marchal JC. Erythrocyte aplasia and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995, 4:407.
27. Carvalho MC, Baracat ECE, Sgarbieri VC. Anemia ferropriva e anemia da doença crônica. *Segurança Alimentar e Nutricional*. 2006; 13: 54-63.
28. Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *The Lancet* 2000; 355:1260-68.
29. Lotério AH. Anemias. *Perspect Medicas*. 2001; 12: 5-8.
30. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Baillieres Best Pract Res, Clin Rheumatol*. 2005; 19: 741-66.