

# Índice de comorbidades de Charlson no lúpus eritematoso sistêmico em pacientes brasileiras

*Charlson's coordinity index in systemic lupus erythematosus in brazilian patients*

Fernando **FILIPINI**<sup>1</sup>, Giulli **ANDRETTA**<sup>1</sup>, Thiago Alberto dos **SANTOS**<sup>1</sup>, Thelma L **SKARE**<sup>1</sup>, Ronaldo Mafia **CUENCA**<sup>2</sup>, Orlando Jorge Martins **TORRES**<sup>3</sup>, Nelson Adami **ANDREOLLO**<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O índice de comorbidades de Charlson (ICC) avalia as chances de sobrevida de uma pessoa nos próximos 10 anos. No lúpus eritematoso sistêmico (LES) múltiplas comorbidades e complicações afetam a sobrevida.

**Objetivo:** Verificar as variáveis que influem no ICC de um grupo de mulheres com LES.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de 100 pacientes lúpicas para o ICC, variáveis clínicas, epidemiológicas e sorológicas.

**Resultados:** Nenhuma variável epidemiológica interferiu no ICC. Quanto à clínica, pacientes com glomerulonefrite tiveram pior ICC do que os sem ( $p < 0,0001$ ) e os com manifestações de sistema nervoso central tiveram tendência para pior ICC ( $p = 0,09$ ). Portadores de anticorpos anti-Ro ( $p = 0,02$ ) e fator reumatoide (FR;  $p = 0,002$ ) se associaram com ICC menor.

**Conclusões:** A presença de glomerulonefrite se associa com menor sobrevida, e a dos anticorpos anti-Ro e FR com maior sobrevida no LES.

**PALAVRAS-CHAVE:** Lúpus eritematoso sistêmico. Sobrevida. Índice de comorbidades de Charlson. Prognóstico.

## Mensagem Central

O índice de comorbidades de Charlson avalia as chances de sobrevida de uma pessoa nos próximos 10 anos, e no lúpus eritematoso sistêmico múltiplas comorbidades e complicações afetam a sobrevida. Assim, verificar as variáveis que influenciam este índice no lúpus é importante para estimar-se o prognóstico estratificado potencial de vida baseado no número de indicadores que as pessoas apresentam.

## Perspectiva

Conhecendo e estabelecendo as variáveis epidemiológicas, clínicas e/ou sorológicas que podem afetar o índice de comorbidades de Charlson, esta amostra de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico pode contribuir a estimar a sobrevida dos portadores dessa doença e auxiliar na conduta médica a ela aplicada.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Charlson comorbidities index (CCI) assesses a person's chances of survival over the next 10 years. In systemic lupus erythematosus (SLE), multiple comorbidities and complications affect patient survival.

**Objective:** Analyze the variables that influence the CCI of a group of females with SLE.

**Methods:** Retrospective study of medical records of 100 lupus patients for CCI, clinical, epidemiological and serological variables.

**Results:** No epidemiological variable interfered in CCI. Regarding clinical manifestations, patients with glomerulonephritis had a worse CCI than those without ( $p < 0.0001$ ) and those with central nervous system manifestations had a tendency to worse CCI ( $p = 0.09$ ). Patients with anti-Ro antibodies ( $p = 0.02$ ) and rheumatoid factor or RF ( $p = 0.002$ ) were associated with a lower CCI.

**Conclusions:** The presence of glomerulonephritis is associated with lower survival and of the anti-Ro and RF antibodies with longer survival in SLE.

**KEYWORDS:** Lupus erythematosus, systemic. Survival. Charlson's comorbidities index. Prognosis.

## INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico é doença crônica que afeta predominantemente mulheres jovens e cursa com surtos de exacerbações e remissões. Nos períodos de atividade, vários órgãos podem ser afetados pelos processos inflamatório e de autoimunidade o que pode gerar danos definitivos para estas estruturas.<sup>1</sup> Glomerulonefrites, por exemplo, podem resultar em insuficiência renal crônica, hipertensão e dislipidemias. O dano cumulativo de órgãos nobres afeta a sobrevida dos paciente com lúpus.<sup>2</sup> Além disso, vários medicamentos utilizados no tratamento podem cursar com complicações, como diabetes gerada pelo uso de glicocorticoide e neoplasias associadas com uso de ciclofosfamida e azatioprina.<sup>3-5</sup> Levando-se em conta a epidemiologia do LES, que prefere indivíduos jovens, observa-se que o custo humano e também econômico desta doença pode ser grande.

O índice de comorbidades de Charlson (ICC) é instrumento de avaliação que classifica os pacientes de acordo com condições clínicas pré-determinadas (identificadas como diagnósticos secundários) sendo também validado para verificar a mortalidade em diferentes grupos de pacientes. Este método de avaliação tem como objetivo principal estabelecer a taxa de sobrevida nos próximos 10 anos de acordo com a gravidade da carga comórbida que ele apresenta.<sup>6</sup>

Nesta pesquisa procurou-se estabelecer as variáveis epidemiológicas, clínicas e/ou sorológicas que podem afetar o ICC em amostra de mulheres com LES.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná sob parecer CAAE 5.685.364 de 5/ outubro/2022. Ele é retrospectivo da análise de prontuários de 100 pacientes com LES do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil registrados em 10 anos (2012/2022). Foram considerados elegíveis os prontuários de mulheres que tiveram diagnóstico de LES após os 16 anos e que completaram 10 pontos segundo os critérios classificatórios de 2019 do ACR/ EULAR para LES.<sup>7</sup> Excluíram-se prontuários com dados incompletos.

A coleta abrangeu: variáveis epidemiológicas (raça, idade, idade ao diagnóstico, uso de fumo), dados clínicos (presença de lesões discoides, fotossensibilidade, Raynaud, aftas orais, rash malar, artrites, serosites, convulsões e psicose, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia, linfopenia e envolvimento renal); variáveis sorológicas (anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-ds-DNA, anti-RNP, Coombs, Fator reumatoide ou FR, anticardiolipina IgM e IgG, e anticoagulante lúpico) e presença de comorbidades listadas no ICC (Tabela 1). A seguir foi calculado o ICC de acordo com a pontuação (Tabela 1). Neste cálculo

pontuam-se 19 itens de acordo com a sua gravidade (de 1 a 6), obtendo resultado a partir da soma desses valores, e tornando possível estimar a gravidade do caso de cada paciente. A idade também é fator importante no estabelecimento da sobrevida, sendo consideradas as faixas etárias de até 50 anos, de 50-59, de 60-69, de 70-79 e a partir de 80 anos, atribuindo valores de 0 a 4 para cada faixa.<sup>7</sup> As pontuações zero indicam ausência de carga comórbida, pontuação 1 e 2, baixo índice de comorbidade e baixo risco de mortalidade e acima de 2, alto índice de comorbidade com alto risco de mortalidade.<sup>8,9</sup>

Quanto maior o escore, menor é a sobrevida estimada do paciente para os próximos 10 anos, relacionando os escores 1, 2, 3, 4, 5, 6 e  $\geq 7$  com a chance de sobrevida neste período de 96%, 90%, 77%, 53%, 21%, 2% e 0%, respectivamente.<sup>10</sup>

**TABELA 1** - Índice de comorbidades de Charlson

| Comorbidades                          |                               | Peso atribuído |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Infarto do miocárdio                  | Hepatopatia leve              | 1              |
| Insuficiência cardíaca congestiva     | Diabetes                      |                |
| Doença vascular periférica e da aorta | Doença pulmonar crônica       |                |
| Doença cerebrovascular                | Doença do tecido conjuntivo   |                |
| Demência                              | Doença ulcerosa               |                |
| Diabetes com complicações             | Doença renal moderada a grave | 2              |
| Hemiplegia                            | Linfoma                       |                |
| Leucemia                              | Tumor sólido                  |                |
| Tumor maligno/câncer metastático      | AIDS                          | 3              |

Fonte: Martins M, Blais R, Miranda NN de. Avaliação do índice de comorbidade de Charlson em internações da região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Cadernos de Saúde Pública. 2008 Mar;24(3):643-52.

## Análise estatística

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e de contingência. A normalidade da amostra foi testada pelo teste de Shapiro Wilk. Foram aplicados os testes de quadrado e Fisher para estudo de associação de variáveis nominais, e t não pareado ou de Mann Whitney para as variáveis numéricas. A significância adotada foi de 5%. Os dados foram estudados com auxílio do software MedCalc® Statistical Software version 22.001 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

## RESULTADOS

A amostra compunha-se de mulheres de meia idade e caucasianas (Tabela 2). Pode-se observar que artrites e rash malar foram as manifestações clínicas mais comuns e que os autoanticorpos mais frequentemente encontrados foram o anti-dsDNA e o anti-Ro.

O estudo do ICC de acordo com as variáveis epidemiológicas e encontra-se na Tabela 3, onde é possível observar que nenhuma delas se associou/ correlacionou com este índice.

O ICC de acordo com as variáveis clínicas encontra-se na Tabela 5, mostrando que pacientes com glomerulonefrite têm ICC pior do que os sem.

A Tabela 6 mostra o estudo de associações com o perfil de autoanticorpos na qual se observa associação negativa com a presença do anti-Ro e do fator reumatoide.

**TABELA 2** - Descrição da amostra estudada

| Epidemiologia                 |  |
|-------------------------------|--|
| Sexo feminino - (n)           | 100 (100%)   |
| Idade (anos)                  | 23-82 - média 46,2±12,4                                  |
| Idade ao diagnóstico (anos)   | 11 a 69 - mediana de 30 (22,0-39,0)                      |
| IMC de entrada (Kg/m²)        | 16,9 a 46,30 - mediana de 25,0 (22,5-29,9)               |
| IMC 5 anos após (Kg/m²)       | 17,8 a 29,7 - mediana de 27,2 (24,0-47,5)                |
| Raça (n)                      | Caucasiana - 59/98-60,2%<br>Afrodescendente -39/98-39,7% |
| Expostos a fumo (n)           | 25/100-25%   |
| Perfil clínico                |  |
| Presença de SAF associada (n) | 12/99 (12,1%)  |
| Lesões discoides (n)          | 14/100 (14%)   |
| Fotossensibilidade (n)        | 23/100 (23%)   |
| Raynaud (n)                   | 42/100 (42%)   |
| Aftas orais (n)               | 48/100 (48%)   |
| Rash malar (n)                | 62/100 (62%)   |
| Artrites (n)                  | 62/100 (62%)   |
| Convulsões e psicose (n)      | 17/100 (17%)   |
| Serosites (n)                 | 19/100 (19%)   |
| Anemia hemolítica (n)         | 17/100 (17%)   |
| Leucopenia (n)                | 31/100 (31%)   |
| Plaquetopenia (n)             | 29/100 (29%)   |
| Linfopenia (n)                | 14/100 (14%)   |
| Glomerulonefrite (n)          | 48/100 (48%)   |
| Perfil de autoanticorpos      |  |
| Anti Ro (n)                   | 45/100 (45%)   |
| Anti La (n)                   | 19/100 (19%)   |
| Anti Sm (n)                   | 25/100 (25%)   |
| Anti dsDNA (n)                | 52/100 (52%)   |
| Anti RNP (n)                  | 30/100 (30%)   |
| Anticardiolipina IgG (n)      | 15/100 (15%)   |
| Anticardiolipina IgM (n)      | 12/100 (12%)   |
| Lúpus anticoagulante (n)      | 18/100 (18%)   |
| Coombs direto                 | 18/100 (18%)   |
| Fator reumatoide (n)          | 18/100 (18%)   |
| Perfil de tratamento          |  |
| Antimaláricos (n)             | 98/100 (98%)   |
| Metotrexato (n)               | 43/100 (43%)   |
| Azatioprina (n)               | 41/100 (41%)   |
| Mofetil micofenolato (n)      | 35/100 (35%)   |
| Ciclofosfamida (n)            | 30/100 (30%)   |
| Rituximabe (n)                | 10/100 (10%)   |
| Glicocorticoides              | 92/100 (92%)   |
|                               | Dose até 20 mg-53 (53%)                                  |
|                               | Doses de 1mg/kg/dia ou mais-39 (39%)                     |

n=número; ICC=índice de comorbidades de Charlson; nesta amostra o ICC variou de 1 a 10 com mediana de 3 (1-4); levando-se em conta o valor individual do ICC para cada paciente (Tabela 3)

**TABELA 3** - Número de pacientes com um dado valor do índice de Charlson

| Valor do índice de Charlson | Sobrevida em 10 anos | n  |
|-----------------------------|----------------------|----|
| 1                           | 96%                  | 27 |
| 2                           | 90%                  | 20 |
| 3                           | 77%                  | 21 |
| 4                           | 53%                  | 16 |
| 5                           | 21%                  | 7  |
| 6                           | 2%                   | 3  |
| 7                           | 0                    | 4  |
| 8                           | 0                    | 0  |
| 9                           | 0                    | 1  |
| 10                          | 0                    | 1  |

**TABELA 4** - Índice de Charlson de acordo com as variáveis epidemiológicas

| Estudos de associação     |                                   |                                   |      |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------|
|                           | Índice de Charlson com a variável | Índice de Charlson sem a variável | p    |
| Expostos a fumo           | 1 a 9<br>Mediana de 3 (2-5)       | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4)      | 0,32 |
| Raça afrodescendente      | 1 a 9<br>Mediana de 3 (1-4)       | 1 a 7<br>Mediana de 3 (2-4)       | 0,75 |
| Estudos de correlação     |                                   |                                   |      |
|                           | r                                 | 95% intervalo de confiança        | p    |
| Idade                     | 0,10                              | -0,10 a +0,29                     | 0,32 |
| Idade de início da doença | 0,08                              | -0,11 a +0,28                     | 0,39 |

**TABELA 5** - Índice de Charlson de acordo com as variáveis clínicas

|                                       | Valor com a variável          | Valor sem a variável              | p       |
|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Manifestações cutânea                 | 1 a 10<br>mediana de 3 (1-4)  | 1 a 6<br>mediana de 2,5 (1-4)     | 0,59    |
| Artrite                               | 1 a 7<br>Mediana de 3 (1-4)   | 1 a 10<br>mediana de 3 (1,75-4,0) | 0,67    |
| Serosite                              | 1 a 9<br>Mediana de 3 (2-4)   | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4)      | 0,69    |
| Anemia hemolítica                     | 1 a 6<br>Mediana de 2 (1-4)   | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4)      | 0,28    |
| Leucopenia                            | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4)  | 1 a 9<br>Mediana de 3 (1,5 a 4)   | 0,80    |
| Trombocitopenia                       | 1 a 9<br>Mediana de 2 (1-4)   | 1 a 10<br>mediana de 3 (1-4)      | 0,57    |
| Glomerulonefrite                      | 1 a 10<br>Mediana de 4 (3-4)  | 1 a 7<br>Mediana de 2 (1-2)       | <0,0001 |
| SNC (convulsão/psicose)               | 1 a 6<br>Mediana de 3 (2-5)   | 1 a 10<br>Mediana de 2 (1-4)      | 0,09    |
| Síndrome do anticorpo antifosfolípide | 1 a 7<br>Mediana de 3 (1-4,2) | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4)      | 0,67    |

**TABELA 6** - Variabilidade do ICC de acordo com autoanticorpos

|                          | ICC com a variável              | ICC sem a variável           | p     |
|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------|
| Anti Ro                  | 1 a 9<br>Mediana de 2 (1 a 3,5) | 1 a 9<br>Mediana de 3 (2-4)  | 0,02  |
| Anti La                  | 1 a 5<br>Mediana de 2 (1-4)     | 1 a 10<br>Mediana de 3 (2-4) | 0,09  |
| Anti Sm                  | 1 a 6<br>Mediana de 2 (1-3)     | 1 a 10<br>Mediana de 3 (2-4) | 0,10  |
| Anti ds DNA              | 1 a 10<br>Mediana de 3 (2-4)    | 1 a 7<br>Mediana de 2 (1-4)  | 0,56  |
| Anti RNP                 | 1 a 4<br>Mediana de 2 (1-3)     | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4) | 0,12  |
| Anticardiolipina IgG/IgM | 1 a 9<br>Mediana de 3 (2-5)     | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4) | 0,24  |
| Lúpus anticoagulante     | 1 a 9<br>Mediana de 3,5 (2-4)   | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4) | 0,20  |
| Coombs direto            | 1 a 6<br>Mediana de 2 (1-4,2)   | 1 a 10<br>Mediana de 3 (1-4) | 0,81  |
| Fator reumatoide         | 1 a 5<br>Mediana de 1 (1-2,25)  | 1 a 10<br>Mediana de 3 (2-4) | 0,002 |

## DISCUSSÃO

Em valores gerais o índice de Charlson obtido na amostra estudada - que tem idade mediana de 46 anos - variou de 1 a 10, com mediana de 3. Esta mediana sugere que a maioria dos pacientes possui carga moderada de comorbidades e taxa de sobrevivência estimada em 77% para os próximos 10 anos.<sup>10</sup> Todavia, a variabilidade de valores achados é grande o que indica que estes pacientes têm grande variedade de comorbidades adicionais, com alguns com poucas comorbidades (pontuação baixa) e outros com múltiplas (pontuação alta).

Quanto ao perfil epidemiológico, não foi encontrada associação significativa entre a exposição ao fumo e o índice de Charlson. Isso sugere que o hábito de fumar não teve impacto significativo na carga de comorbidades nos pacientes estudados. Todavia, nesta amostra, apenas obteve-se a informação se o paciente foi ou não fumante alguma vez, não sendo possível avaliar a carga tabágica. É possível que muitos dos estudados tenham tido exposição muito pequena ao fumo, o que contribuiu para este resultado. Também não foi possível, da mesma forma, encontrar associação significativa entre a etnia afrodescendente e o índice de Charlson, o que contraria a literatura. Classicamente os pacientes afrodescendentes são considerados como tendo doença mais agressiva.<sup>11</sup> Todavia a grande miscigenação da população brasileira faz com que o fenótipo apresentado nem sempre corresponda à ancestralidade.

No que tange às variáveis clínicas apresentadas, os pacientes com glomerulonefrite apresentaram índice de Charlson maior em comparação aos demais. A glomerulonefrite lúpica está associada à ocorrência de hipertensão e dislipidemia assim como aumento no tratamento com glicocorticoides (geralmente em dose alta) e imunossupressores que também têm efeitos colaterais importantes e contribuem para aumento do ICC.<sup>3,4,12,13</sup>

Da mesma forma, os pacientes com envolvimento do sistema nervoso central mostraram tendência a ter índice de Charlson mais elevado, embora essa associação não tenha alcançado significância estatística ( $p=0,09$ ) provavelmente devido ao pequeno número de indivíduos que a tinham.

Quanto ao estudo do perfil de autoanticorpos observou-se que existe associação significativa entre a presença dos anticorpos anti-Ro e fator reumatoide (FR) com a variabilidade do índice de Charlson. Os valores-p obtidos (0,02 e 0,002) sugerem que a presença dos anticorpos anti-Ro e FR nos com LES está associada a valor médio menor no ICC e, consequentemente, menos comorbidades ou doenças adicionais, além do lúpus, em comparação com os sem esses anticorpos. O anticorpo anti-Ro costuma marcar doença associada à fotossensibilidade e síndrome sicca 34 que pode ter caráter mais brando.<sup>14</sup> O mesmo acontece com fator reumatoide o qual já foi demonstrado ter efeito protetor contra o aparecimento da glomerulonefrite.<sup>15</sup>

É importante considerar o fato de que este estudo é limitado pelo seu desenho retrospectivo e pelo pequeno número de pacientes incluídos. Todavia demonstra a gravidade do LES e mostra a importância clínica das manifestações renais e de diagnóstico precoce com tratamentos precoces para melhorar o prognóstico do paciente.

## CONCLUSÃO

Nesta amostra, a mediana do ICC foi de 3 o que se traduz em 77% de chance de sobrevivência em 10 anos. Glomerulonefrite se associou com taxas mais altas no ICC enquanto indivíduos com anti-Ro e FR tiveram taxas mais baixas.

## Afiliação dos autores:

<sup>1</sup> Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

<sup>2</sup> Centro de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, DF, Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Medicina II, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas – UNICAMP, Campinas SP, Brasil

## Correspondência:

Fernando Filipini

Email: fernandofilipini@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

## Como citar:

Filipini F, Andretta G, dos Santos TA, Skare TL, Cuenca RM, Torres OJM, Andreollo NA. Índice de comorbidades de Charlson no lúpus eritematoso sistêmico em pacientes brasileiros. *BioSCIENCE* 2023; 81(2):42-45

## Contribuição dos autores

Conceituação: Fernando Filipini, Thelma L Skare

Análise formal: Giulio Andretta

Investigação: Thiago Alberto Santos

Metodologia: Thelma L Skare

Redação (esboço original): Ronaldo Mafia Cuenca

Redação (revisão e edição): Orlando Jorge Martins Torres, Nelson Adami Andreollo

Recebido em: 11/05/2023

Aceito em: 17/06/2023

## REFERÊNCIAS

- Assis MR, Baaklini CE. Lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Med*. 2009; 66(1): 274-85.
- Pullen Jr RL, Cannon JD, Rushing JD. Managing organ-threatening systemic lúpus erythematosus. *Medsurg Nurs*. 2003;12(6):368-79.
- Zhang L, Shi Y, Zhang J, et al. Cyclophosphamide-induced seizures in a patient with neuropsychiatric systemic lúpus erythematosus (NPSLE): A case report. *Front Immunol*. 2023; 14:1122629.
- Patel P, Moazzam N, Potti A, et al. Azathioprine induced Hodgkin lymphoma: a case report and review of literature. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(4):427-8.
- Hsu CY, Lin MS, Su YJ, et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lúpus erythematosus: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4): 620-8
- Jesus APS, Okuno MFP, Campanharo CRV, et al. Association of the Charlson index with risk classification, clinical aspects, and emergency outcomes. *Rev Esc Enferm USP*. 2022;24;56:e20200162..
- Mok CC, Chung YK, Lee C, et al. Relationship between the EULAR/ACR classification criteria and organ damage in systemic lúpus erythematosus. *Lúpus*. 2023 Mar;32(3):424-30. doi: 10.1177/09612033231153791.
- Santarem MD. Pontuação das escalas de Braden, Morse e índice de comorbidade de Charlson como preditores de mortalidade intrahospitalar. *Lume UFRGS BR* [online]. 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/202506>
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
- Jönsen A, Clarke AE, Joseph L, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lúpus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2011;63(9):1233-7.
- de Castro WP, Morales JV, Wagner MB, et al. Hypertension and Afro-descendant ethnicity: a bad interaction for lúpus nephritis treated with cyclophosphamide? *Lúpus*. 2007;16(9):724-30.
- Pauli JR, Souza L, Rogatto G, Gomes R, Luciano E. Glicocorticóides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício físico nesta patofisiologia. *Rev Port Cienc Desp*. 2006;2006(2):217-28.
- Covar RA, Leung DY, McCormick D, et al. Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106 (4): 651-9.
- Sieiro-Santos C, Moriano-Morales C, Álvarez-Castro C, et al. Polyautoimmunity in systemic lúpus erythematosus: secondary Sjögren syndrome. *Z Rheumatol*. 2023;82(Suppl 1):68-73.
- Fedriga A, Dos Santos TA, Nishihara R, et al. The lúpus patient with positive rheumatoid factor. *Lúpus*. 2018 ;27(8):1368-73.