
**A IMPORTÂNCIA DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NO
ACONSELHAMENTO AO PORTADOR DE
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO****Kay Anne Gomes Sousa**

(Graduada em Farmácia pela FAHESA/ITPAC)

Vanuza Soares da Silva

(Graduada em Farmácia pela FAHESA/ITPAC)

Anette Kelsei Partata

(M.Sc. Docente da FAHESA/ITPAC ITPAC)

E-mail: anettepartata@hotmail.com

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença crônica autoimune, caracterizada pela produção anormal de autoanticorpos, danificando grande parte dos sistemas orgânicos próprios, que afeta predominantemente mulheres em idade fértil. Sua multifatorialidade etiológica é decorrente de uma série de fatores congênitos/ hereditários, hormonais e ambientais. Quadros de remissões e exacerbações são comuns, associados a manifestações clínicas como fadiga, mal estar, anorexia, perda ponderal de peso e febre. Acomete principalmente rins, pele, articulações, coração, pulmões e sistema nervoso central. Apresenta também o *rash* malar, uma lesão cutânea característica, que representa um critério expressivo ao diagnóstico. O tratamento consiste na farmacoterapia além de medidas de suporte. O arsenal terapêutico utilizado abrange classes farmacológicas como anti-inflamatórios não esteroidais, derivados da quina, imunossuppressores e glicocorticóides, sendo estes os mais empregados. O tratamento adequado melhora a situação clínica por diminuir a disfunção orgânica causada, porém pode desencadear reações adversas significativas que devem ser avaliadas com cautela. O farmacêutico possui um papel indispensável na orientação aos pacientes lúpicos, fornecendo informações sobre a farmacoterapia e as possíveis reações adversas, influenciando diretamente no controle da doença e no bem-estar do paciente.

Palavras-chave: Autoanticorpos; Glicocorticóides; Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease characterized by abnormal production of autoantibodies, damaging much of the organic systems themselves, which predominantly affects women of childbearing age. The work aims to study this disease with a focus on pharmacotherapy, prioritizing the main drugs used in treatment, linking benefits and possible adverse reactions, and highlight the importance of the pharmacist in counseling patients with lupus. Its etiology is multifactorial due to a number of factors congenital / genetic, hormonal and environmental. Tables of remissions and exacerbations are common, associated with clinical manifestations such as fatigue, malaise, anorexia, weight loss of weight and fever. It primarily affects the kidneys, skin, joints, heart, lungs and central nervous system. It also presents the malar rash, a characteristic skin lesion, representing a significant criterion for diagnosis. Treatment consists of pharmacotherapy in addition to supportive measures. The therapeutic options include pharmacological classes used as anti-inflammatory steroid, derived from cinchona, immunosuppressants and glucocorticoids, which are the most widely used. Adequate treatment improves the clinical situation by decreasing organ dysfunction caused, but may trigger significant adverse reactions should be evaluated with caution. The pharmacist has a vital role in guiding the lupus patients, providing information on drug therapy and possible adverse reactions, directly influencing the control of the disease which allows the patient to obtain a better quality of life.

Words-keys: Autoantibodies; Glucocorticoids, Systemic Lupus Erythematosus.

1 INTRODUÇÃO

O lúpus é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por uma alteração no sistema imunológico, desencadeando a produção de proteínas denominadas autoanticorpos, que possuem elevada especificidade a estruturas próprias do organismo. Esse distúrbio pode ser provocado por alterações decorrentes da combinação de fatores genéticos, ambientais e hormonais.

Apresenta três formas clínicas distintas: lúpus discóide, sistêmico e induzido por drogas. A variedade discóide é uma forma de lúpus localizado que provoca um distúrbio cutâneo. A forma sistêmica geralmente atinge múltiplos sistemas orgânicos, comprometendo tipicamente os rins, as articulações, as membranas serosas e a pele. O lúpus induzido por drogas apresenta características semelhantes à forma sistêmica e pode surgir após a administração de algumas drogas como hidralazina, procainamida e isoniazida.

Por ser a forma clínica mais complexa, o lúpus eritematoso sistêmico (LES), possui etiologia multifatorial e indefinida, sendo seu tratamento definido de acordo a evolução clínica, tendo como foco o controle dos sintomas agudos e crônicos, objetivando a preservação da funcionalidade dos órgãos envolvidos, o controle da evolução da doença e a atenuação das reações adversas provocadas pela terapia farmacológica.

Por haver a necessidade de adequação da farmacoterapia para cada caso, se torna necessário o conhecimento sobre os fármacos envolvidos, uma vez que os mesmos serão utilizados por período prolongado, o que poderá levar ao surgimento de reações adversas significativas e potencialmente graves. Diante do exposto, foi despertado um grande interesse por parte das autoras, o que culminou neste estudo, na intenção de obter conhecimentos para que possa ser oferecida melhor assistência farmacêutica ao portador desta enfermidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O termo lúpus (*lobo* em latim) vem sendo utilizado desde o período medieval para descrever diferentes tipos de lesões cutâneas com aparência da face de um lobo (RIBEIRO et al, 2008). Hipócrates (460 a 370 a.C) apresentou pela primeira vez as lesões do lúpus e, em 1851, as manifestações clínicas do lúpus sistêmico e cutâneo foram descritas por Cazenave. Mais tarde, em 1800, Kaposi descreveu a erupção em forma de borboleta no rosto de alguns pacientes e Sir William Osler, médico canadense, expandiu o conceito de lúpus como uma "doença sistêmica", que pode afetar muitas partes do corpo (SENÉCAL, 2000).

Em 1948, Hargraves e seus colegas descobriram uma célula específica no sangue de pacientes com lúpus sistêmico, que então passou a ser considerada como uma doença autoimune. Em 1957, Friou observou a presença de anticorpos antinucleares, confirmando que o lúpus é na verdade um distúrbio do sistema imunológico do corpo (SENÉCAL, 2000).

Uma característica peculiar dessa doença é a resposta imunológica adaptativa, dirigida a antígenos presentes nos próprios tecidos do paciente, a qual é responsável, por muitas das consequências patológicas disseminadas. O curso clínico é de natureza episódica, com evolução caracterizada por exacerbações e remissões, sendo altamente inconstante quanto à gravidade (GELBER; ROSEN, 2007).

O LES pode ocorrer em qualquer idade, mas tem seu início principalmente entre as idades de 16 e 55 anos. Há um nítido predomínio no sexo feminino, onde a relação mulher: homem é de 10:1, e com prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, em estudos norte- americanos (SCHUR, 2005; BORBA et al 2008).

É causado por uma combinação entre fatores predisponentes congênitos/hereditários e ambientais (MATTJE; TURATO, 2006). Possivelmente ocorre interação complexa entre esses fatores e o do hospedeiro, provocando uma profunda alteração do sistema imune, tendo como resultado, entre outros, a produção de diferentes autoanticorpos, alteração da função de células T e defeito na fagocitose levando ao desencadeamento da doença (TAKEI, 2007).

A presença de autoanticorpos, particularmente anticorpos antinucleares (ANA), sugerem uma ruptura dos mecanismos de vigilância imunológica, provocando perda da tolerância (WARREN; WARD, 2006). Os complexos desses anticorpos e seus antígenos podem lesar os tecidos ao ativar o complemento e ao ocupar receptores Fc nos macrófagos e em outras células inflamatórias (SACK; FYE, 2004).

Os lúpicos parecem ter hiperreatividade das células B e T e produção aumentada dos anticorpos contra os antígenos próprios e não próprios, as células B, que são policlonais, significando que há múltiplos clones, cada qual produzindo diferentes tipos de anticorpos (BANCROFT; PIGG, 2004). Embora a imunidade celular contribua para certas manifestações do LES, os autoanticorpos parecem desempenhar o papel chave na patogenia (SACK; FYE, 2004).

O resultado final dessas anormalidades é a produção contínua de autoanticorpos patogênicos e a formação de imunocomplexos, que se fixam nos tecidos alvo resultando em sequestro e destruição das células circulantes revestidas por imunoglobulinas (Ig); fixação e clivagem do complemento e liberação de quimiocinas, peptídeos vasoativos e enzimas destrutivas dentro dos tecidos (HAHN, 2006).

Diferente do que ocorre em indivíduos normais, os portadores de lúpus possuem deficiência de depuração das células em apoptose, pois o material apoptótico não é depurado eficientemente pelos macrófagos, assim os antígenos que estão disponíveis, são apresentados em locais reconhecidos pelo sistema imune e os antígenos, autoanticorpos e imunocomplexos persistem por períodos prolongados, possibilitando que o dano tecidual acumule-se até o ponto da doença clínica (GELBER; ROSEN, 2007; HAHN, 2006).

Todos os fatores intrínsecos e extrínsecos que compõem a fisiopatologia do LES são determinantes para o surgimento das primeiras manifestações, bem como para a evolução e exacerbação do quadro clínico.

2.1 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da doença são proteiformes, ou seja, dependem do tipo de anticorpo presente, dos órgãos, células ou produtos de células atingidos e da capacidade do organismo corrigir esses defeitos (SKARE, 1999a).

Conforme Bettero et al, (2007) as queixas mais comuns relatadas pelos lúpicos são fadiga, mal estar, anorexia, perda ponderal de peso e febre. Os órgãos acometidos mais frequentemente são: pele, articulações, rim, coração, pulmão, sistema nervoso central, artérias e veias entre outros (MARTINEZ et al, 2008). Os sintomas são altamente variáveis, mas costumam ser estereotipados em um dado indivíduo. Essas manifestações clínicas proeminentes tendem, frequentemente, a permanecer constante com o passar dos anos (GELBER; ROSEN, 2007).

Conhecer o espectro das manifestações clínicas do LES é imprescindível, pois a análise de qualquer um desses componentes pode fornecer pistas essenciais para o entendimento do paciente (MACHADO et al, 2008).

2.2 Diagnóstico

O diagnóstico do LES demonstra elevada complexidade, uma vez que, sinais e sintomas clínicos são extremamente variados e podem imitar várias doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatóide ou outros distúrbios autoimunes sistêmicos (FISCHBACH, 2002).

Os exames laboratoriais específicos solicitados nos casos de suspeita de doença reumática auto-imune incluem pesquisa e identificação de auto-anticorpos, dosagem do complemento total e frações, detecção de antígenos de histocompatibilidade humana, além de monitoração da atividade inflamatória, avaliação do sedimento urinário e índices hematimétricos, entre outros. É evidente que, a investigação complementar

dessas patologias é mais abrangente, uma vez que são condições que afetam múltiplos tecidos, exigindo a avaliação de diversos parâmetros bioquímicos, hematológicos e imagenológicos (SILVA; ANDRADE, 2007; ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2004).

2.3 Tratamento

O tratamento do LES deve abordar orientações gerais que incluem desde recomendações sobre a doença e evolução até o estabelecimento da farmacoterapia adequada, o que, na maioria das vezes, permite uma vida longa, produtiva e de qualidade. Um seguimento médico periódico, com adesão ao tratamento influenciará diretamente na evolução e prognóstico dessa condição clínica (SATO, 2004).

As escolhas terapêuticas dependem de fatores como: possibilidade que essas manifestações possuem de causarem lesões orgânicas ou de representarem ameaça à vida, justificando terapias agressivas; tendência a reversibilidade das manifestações; e melhores abordagens para evitar complicações da doença e do seu tratamento (HAHN, 2006).

As classes farmacológicas mais utilizadas são: anti-inflamatórios não esteroidais (AINE'S), glicocorticóides (GC), derivados da quina e imunossupressores.

Os AINE'S inibem a ciclooxigenase, a enzima envolvida na síntese das prostaglandinas, sendo que alguns tipos em particular podem induzir vasodilatação e hiperalgesia, auxiliando no tratamento de artralguas, febre e mialgia, além de serosites, tais como pericardites e pleurites de pequeno porte (SKARE, 1999a).

Os GC inibem a produção de fatores por múltiplas células, decisivos na geração da resposta inflamatória, ocorrendo liberação diminuída de fatores vasoativos e quimioatraentes, redução da secreção de enzimas lipolíticas e proteolíticas, extravasamento diminuído de leucócitos para áreas de lesão e, por fim, fibrose diminuída. Os GC também podem reduzir a

expressão de citocinas pró-inflamatórias como a ciclooxigenase 2 (SCHIMMER; PARKER, 2006).

A base do tratamento para quaisquer manifestações inflamatórias do LES ameaçadoras à vida ou à função de um órgão são os GC sistêmicos e suas doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso (HAHN, 2006). Apesar do uso desses fármacos como anti-inflamatórios não esteja direcionado para a causa subjacente da doença, a supressão da inflamação possui enorme importância clínica e fez com que tais fármacos estivessem entre os agentes prescritos com maior frequência (SCHIMMER; PARKER, 2006).

Os derivados da quina são utilizados preferencialmente na terapia antimalárica, no entanto, observou-se sua utilidade na farmacoterapia do LES, entre outras doenças crônicas. No caso do lúpus, possui papel proeminente na melhor resposta terapêutica das manifestações cutâneas, especialmente no lúpus discóide (SCHIMMER; PARKER, 2006; RIBEIRO et al, 2008).

O mecanismo de ação desses fármacos no tratamento específico do LES não está totalmente esclarecido, entretanto, estudos demonstram que atuam através da inibição Fosfolipase A2, impedindo a síntese de prostaglandinas ou por interferirem na síntese de interleucina-1, podendo ser consideradas, portanto, como imunomoduladoras (SKARE, 1999b).

Os fármacos imunossupressores são outra classe importante de medicamentos usados para tratar o LES grave, especialmente em pacientes que apresentam complicações renais, atuando por meio da inibição da replicação das células efectoras do sistema imune, tanto a nível celular quanto humoral (HAHN, 2006; SACK, 1999; SCHUR, 2005).

O tratamento imunossupressor é considerado efetivo quando promove uma diminuição da inflamação. Com o uso dessas drogas muitos pacientes conseguem resistir a manifestações graves da doença, porém acabam por sucumbir a infecções causadas pela baixa imunidade (SKARE, 2008).

Considerando que a terapia medicamentosa tem por objetivo melhorar e manter a função dos órgãos, prevenindo assim lesões permanentes aos sistemas orgânicos, esta deve ser direcionada de acordo com os acometimentos, reduzindo a possibilidade de exacerbações, diminuindo ao máximo a incapacidade produzida pela doença e prevenindo complicações decorrentes da terapia farmacológica adotada (BANCROFT; PIGG, 2004; SCHUR, 2005).

2.4 A Importância do Profissional Farmacêutico no Aconselhamento ao Portador de LES

A importância do profissional farmacêutico no tratamento dos pacientes com LES se deve ao fato de que é o profissional responsável por esclarecer possíveis dúvidas e orientá-los sobre a importância do uso correto dos medicamentos empregados em sua terapia, fortalecendo desta forma a adesão farmacoterapêutica (ROSA, 2005).

Com base em todos os aspectos que envolvem os portadores de doenças crônicas, como o LES, a atenção farmacêutica é capaz de propiciar condições para a conscientização do paciente em relação à sua doença, através de estratégias educativas para a aquisição de confiança no tratamento, habilidade com os medicamentos e consequentemente adesão a terapia prescrita, já que estarão convencidos do quão importante é a sua participação no plano do autocuidado regular. (PAROLINA; CARAVENTE JÚNIOR, 2007; REIS, 2004).

O farmacêutico é capaz de exercer plenamente esse acompanhamento e representa um elemento essencial na execução dessa prática, que busca, sobretudo, a garantia da efetividade e a segurança no processo de utilização dos fármacos, otimizando a obtenção de resultados clínicos e econômicos favoráveis, bem como, aqueles relacionados à qualidade de vida dos portadores de LES (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2009; PAROLINA; CARAVENTE JÚNIOR, 2007).

3 CONCLUSÃO

Com base nas informações obtidas nessa revisão de literatura concluiu-se que o propósito fundamental da farmacoterapia do LES baseia-se na reversão parcial das manifestações clínicas, através da melhoria e manutenção das funções orgânicas, controle da progressão da doença, além de evitar prováveis danos consequentes à terapia utilizada.

Tornou-se evidente, portanto, a inegável importância do profissional farmacêutico no acompanhamento clínico ao paciente lúpico, a partir da orientação em relação à atividade da doença e conscientização sobre a necessidade e adesão ao tratamento. Assim, a promoção adequada da atenção farmacêutica implicará em benefícios perceptíveis, uma vez que minimiza as reações adversas promovendo o uso adequado do arsenal terapêutico disponível.

4 REFERÊNCIAS

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Tratamento do Acometimento Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. Junho/2004. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/074.pdf> Acesso em: 18/04/2009.

BANCROFT, Debra Ann; PIGG, Janice Smith. Alterações na Função Óssea: Distúrbios Reumatológicos. In: PORTH, Carol Mattson; KUNERT, Mary Pat. **Fisiopatologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. Cap. 59, p. 1328 – 1351.

BORBA, Eduardo Ferreira et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo, v. 48, n. 4, p. 196-207, julho-agosto/2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>> Acesso em: 10/04/2009.

REVISTA CIENTÍFICA DO ITPAC

Volume 4. Número 1. Janeiro de 2011.

Conselho Federal de Farmácia. **Proposta do Conselho Federal de Farmácia para a Estruturação da Assistência Farmacêutica no País**. 2009. Disponível

em: <http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/processoAudienciaPublicaSaude/anexo/PROPOSTA_DO_CFF_PARA_ASSISTENCIA_FARMACEUTICA_MAIO_09.pdf> Acesso em: 20/08/2009.

FISCHBACH, Frances. Exames Imunodiagnósticos. In: ---. **Manual de Enfermagem: Exames Laboratoriais e Diagnósticos**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Cap. 8, p. 287-346.

GELBER, Allan C; ROSEN, Antony. Doenças reumáticas inflamatórias. In: MCPHEE, Stephen J; GANONG, William F. **Fisiologia da doença**: 5 ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007. Cap.24, p. 578-585.

HAHN, Bevr Hannahs. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: KASPER, Dennis L; FAUCI, Anthony S; LONGO, Dan L. **Harrison: Medicina Interna**. 16 ed. Rio Janeiro: McGraw-Hill, 2006. Cap. 300, p. 2056-2065.

MACHADO, Ana Paula Bachtold et al. Envolvimento Mucocutâneo no Lúpus Eritematoso Sistêmico e sua Associação com Autoanticorpos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v.83, n.4, p. 323-328, julho-agosto/2008. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/public/artigo.aspx?id=100886>> Acesso em: 13/04/2009.

MARTINEZ, José Eduardo et al. Avaliação do Comprometimento Ósseo no Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. São Paulo, v. 6, n. 2, p. 49-52, 2008. Disponível em: <<http://lildbi.bireme.br/lildbi/docsonline/lilacs/20090300/081-LILACS-UPLOAD.pdf>>. Acesso em: 19/04/2009.

MATTJE, Gilberto Dari; TURATO, Egberto Ribeiro. Experiências de Vida com Lúpus Eritematoso Sistêmico como Relatadas na Perspectiva de Pacientes Ambulatoriais no Brasil: Um estudo Clínico-Qualitativo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. Julho/agosto 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v14n4/pt_v14n4a02.pdf> Acesso em: 19/04/2009.

PAROLINA, Rafaela Durrer; CARAVANTE JÚNIOR, Francisco de Paula Garcia. Atenção Farmacêutica como Estratégia para a Melhoria do Controle e Tratamento da Asma. Piracicaba, 2007. Disponível em: <<http://www.unimep.br/phpg/mostracademica/anais/5mostra/2/499.pdf>> Acesso em: 22/09/2009.

REIS, Adriano Max Moreira. **Atenção Farmacêutica e Promoção do Uso Racional de Medicamentos**. 2003. Disponível em: <<http://www.ccs.uel.br/espacoparasaude/v4n2/doc/atencafarmauso.htm>> Acesso em: 22/09/2009.

RIBEIRO, Luzia Helena et al. Atualização no Tratamento do Lúpus Cutâneo. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo, v. 48, n. 5, p. 283-290, setembro/outubro 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042008000500006&script=sci_arttext>. Acesso em: 19/04/2009.

ROSA, Fernanda Raquel. **A Atenção Farmacêutica ao Paciente Portador de Lúpus Eritematoso Sistêmico**. Santa Cruz do Sul, 2005. Disponível em: <http://www.unisc.br/cursos/graduacao/farmacia/abstracts/2005_2/fernanda_da_rosa.pdf> Acesso em: 10/05/2009.

SACK, Kenneth E; FYE, Kenneth H. Doenças Reumáticas. In: PARSLOW, Tristram G. et al. **Imunologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. Cap. 31, p. 349-352.

SATO, Emilia Inoue. Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Sinopse de Reumatologia**. São Paulo. n 3, p. 89-93, agosto/2004. Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r002&id_edicao=360> Acesso em: 10/09/2009.

SCHIMMER, Bernard P.; PARKER, Keith L. Hormônio Adrenocorticotrópico; Esteróides Adrenocorticais e seus Análogos Sintéticos; Inibidores da Síntese e das Ações dos Hormônios Adrenocorticais. In: BRUTON, Laurence L.; LAZO John S.

SCHUR, Peter H. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: GODMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. **CECIL: Tratado de Medicina Interna**. 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. Cap. 280, p. 1937 – 1947. 2v.

REVISTA CIENTÍFICA DO ITPAC

Volume 4. Número 1. Janeiro de 2011.

SENÉCAL, Jean-Luc. **LÚPUS: A Doença de mil faces**. 2000. Disponível em: <
http://www.lupuscanada.org/english/living/1000faces_what_is.html > Acesso em: 26/08/2009.

SILVA, Neusa Pereira da; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. Doenças Reumáticas Autoimunes .In:VAZ, Adelaide J; TAKEI, Kioko; BUENO, Ednéia Casagrande. **Imunoensaios: Fundamentos e Aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Cap.23, p. 277 - 287.

SKARE, Thelma Larocca. Lúpus eritematoso sistêmico.In:--**Reumatologia: Princípios e Prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999a. Cap. 15, p.134-147.

SKARE, Thelma Larocca. Outros medicamentos utilizados em reumatologia.In:--**Reumatologia: Princípios e Prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999b. Cap. 8, p. 69-76.

TAKEI, Kioko. Autoimunidade e Doenças Autoimunes Orgãoespecíficas. In:VAZ, Adelaide J; TAKEI, Kioko; BUENO, Ednéia Casagrande. **Imunoensaios: Fundamentos e Aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Cap.22, p. 256 - 276.

WARREN, Jeffrey S; WARD, Peter A. Imunopatologia. In: GORSTEIN, Fred, et al. **Rubin. Patologia: bases clinicopatológicas da medicina**. 4.^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.157-163.