

INFLUÊNCIA DO MEIO AMBIENTE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Thainara Rosa De Souza¹;

¹Faculdade Multivix (Multivix), São Mateus, Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2338000548393422>

Letícia Batista de Souza²;

²Faculdade Multivix (Multivix), São Mateus, Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1001651668023199>

Penélope Galdino Dias³;

³Faculdade Multivix (Multivix), Serra, Espírito Santo.

<https://lattes.cnpq.br/3252303916988069>

Fabírcia Segatto Moreira⁴;

⁴Faculdade Multivix (Multivix), São Mateus, Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/4947014466559064>

Lua Ariel da Silva Zanella⁵;

⁵Faculdade Multivix (Multivix), São Mateus, Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1234574042445232>

Valentina Antunes Brighenti⁶;

⁶Faculdade Multivix (Multivix), São Mateus, Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3315907142964163>

Josete Pertel⁷.

⁷Faculdade Multivix (Multivix), São Mateus, Espírito Santo.

<https://lattes.cnpq.br/7816353380400598>

RESUMO: Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) configura-se como uma doença autoimune rara, de caráter crônica e multissistêmica, envolvendo fatores genéticos, ambientais e inflamatórios, afetando diferente órgãos e sistemas do corpo. Objetivo: Analisar a influência dos danos ambientais e das mudanças provocadas pela ação humana no meio ambiente sobre a manifestação e progressão do LES. Metodologia: Revisão sistemática da literatura realizada nas bases SciELO, Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde, Nature Index e PubMed. Foram utilizados os descritores LES, poluição, meio ambiente e mudança climática, considerando publicações entre 1995 e 2025, nos idiomas português e inglês. Fundamentação Teórica: estudos analisados evidenciam associação entre fatores ambientais e o desenvolvimento do LES. Compostos perfluoroalquilados (PFASs), poluição atmosférica e exposição à sílica cristalina foram relacionados ao aumento da incidência e agravamento da doença. Além disso, dados epidemiológicos demonstram impacto global do LES e diferenças regionais na mortalidade e no diagnóstico precoce. As evidências sugerem que determinados agentes ambientais podem atuar como gatilhos imunológicos em indivíduos suscetíveis. Considerações finais: Conclui-se que fatores ambientais

contribuem para o desencadeamento e progressão do LES, reforçando a necessidade de políticas públicas voltadas à proteção ambiental e à promoção da saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Fatores ambientais. Saúde pública.

ENVIRONMENTAL INFLUENCE ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

ABSTRACT: Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a rare, chronic, multisystem autoimmune disease involving genetic, environmental, and inflammatory factors, affecting different organs and body systems. Objective: To analyze the influence of environmental damage and human-induced environmental changes on the manifestation and progression of SLE. Methodology: A systematic literature review was conducted using the SciELO, CAPES Journals, Virtual Health Library, Nature Index, and PubMed databases. The descriptors used were SLE, pollution, environment, and climate change, considering publications from 1995 to 2025 in Portuguese and English. Theoretical Foundation: The analyzed studies demonstrate an association between environmental factors and the development of SLE. Perfluoroalkyl substances (PFASs), air pollution, and exposure to crystalline silica were associated with increased incidence and worsening of the disease. Furthermore, epidemiological data indicate the global impact of SLE and regional disparities in mortality rates and early diagnosis. Evidence suggests that certain environmental agents may act as immunological triggers in susceptible individuals. Final Considerations: Environmental factors contribute to the onset and progression of SLE, reinforcing the need for public policies focused on environmental protection and health promotion.

KEYWORDS: Systemic Lupus Erythematosus. Environmental Factors. Public Health.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é caracterizado como uma doença autoimune rara, de caráter multissistêmico e inflamatório. Nos momentos de exacerbação da doença, pode afetar diferentes órgãos e estruturas do corpo, apresentando assim variáveis manifestações clínicas (Illescas-Montes *et al.*, 2019).

A doença acomete ambos os sexos, porém sua incidência é mais comum em mulheres jovens e de meia idade (Lima *et al.*, 2018). Sua origem está na produção de autoanticorpos que ataca os constituintes do núcleo celular, levando à ativação do sistema complemento e na deposição de imunocomplexos (Illescas-Montes *et al.*, 2019). Além disso, seu desenvolvimento pode estar relacionado a fatores genéticos, hormonais, imunorreguladores, epigenéticos e ambientais (Trentin *et al.*, 2021).

Os elementos ambientais, sobretudo aqueles resultados da atividade industrial e da degradação ambiental, têm sido amplamente reconhecidos como fatores agravantes e desencadeantes do LES. A poluição atmosférica e a exposição a compostos químicos podem, inclusive, estar favorecendo para o surgimento ou progressão da doença (Farhat, 2022). Adicionalmente, foi notado evidências epidemiológicas que sugerem uma forte

ligação do Lúpus a esses agentes externos, destacando-se, entre eles, a radiação ultravioleta e a exposição a agente tóxicos, como a sílica cristalina (Cozier *et al.*, 2019) e os polifluoroalquilas (PFASs) a principal entre elas (Williams *et al.*, 2018).

Os PFASs são substâncias químicas encontradas em utensílios de cozinha, embalagens, tecidos impermeáveis, produtos de limpeza para indústria e espumas para combate de incêndio, tendo como função principal o revestimento protetivo (Li *et al.*, 2019). No contexto do Lúpus Eritematoso sistêmico, as PAFSS atuam estimulando o processo inflamatório por meio do sistema imunológico inato, de forma que, quanto mais uma pessoa se expõe a essas substâncias, maior é o risco de desenvolvimento ou agravamento da doença (Simoniello *et al.*, 2010).

Dentre as circunstâncias expostas, o problema que norteia este trabalho está na compreensão de que forma as alterações e impactos ambientais, especialmente a poluição e o contato com agentes tóxicos, podem estar envolvidos no desenvolvimento ou na piora do LES. Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão de literatura, as influências que os danos ambientais, sobretudo as mudanças provocadas pela ação do homem no meio ambiente e seus reflexos na saúde humana, podem ter uma relação com a manifestação e a progressão do LES nos indivíduos.

OBJETIVO

A incidência do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) no âmbito global, incluindo pacientes recém-diagnosticados, foi estimada em 5,14 casos por 100.000 pessoas por ano. O Brasil está entre os países que constataram maior ocorrência da doença (Tian *et al.*, 2022). Embora os fatores genéticos desempenhem papel importante em sua etiologia, eles não explicam o aumento dos casos observado nas últimas décadas. Nesse contexto, considerando o conhecimento já consolidado sobre os impactos das alterações ambientais, como a poluição, na saúde humana, cresce a hipótese de que fatores ambientais estejam diretamente relacionados ao aumento da incidência de doenças autoimunes, incluindo o LES (Ritz, 2010).

Diante deste cenário, o presente estudo busca contribuir para a ampliação do conhecimento sobre a necessidade de mais pesquisas sobre fatores que podem desencadear ou agravar o LES, buscando responder ao seguinte questionamento: "há uma correlação entre a exposição a determinados ambientes com o desenvolvimento do Lúpus Eritematoso Sistêmico nos pacientes?", levando em consideração que é uma doença autoimune crônica que afeta milhões e resultou em um total de 10.030 óbitos no Brasil entre os anos de 2010 e 2019 (Santos *et al.*, 2022). Ainda há uma carência significativa de estudos que investiguem efeitos de mudanças ambientais, como a poluição atmosférica, no desenvolvimento e progressão do LES. Apesar disso, os estudos existentes até o momento sugerem efeitos negativos da poluição atmosférica em pacientes que manifestaram a doença (Yariwake *et al.*, 2020).

Nesse contexto, destaca-se a necessidade de aprofundar as investigações sobre

as Consequências das mudanças ambientais em indivíduos com ou sem pré-disposição a desenvolver LES, bem como em pacientes já diagnosticados. A sistematização de dados reunidas neste texto tem como objetivo sensibilizar e alertar a população, em especial a comunidade científica e os profissionais da saúde a respeito de não haver uma compreensão extensa sobre muitos fatores que podem vir a causar o Lúpus Eritematoso Sistêmico, apesar de ser uma enfermidade com alto potencial de letalidade. Visto que é uma doença autoimune crônica, as lacunas que existem na literatura sobre os fatores ambientais relacionados ao LES mostram a necessidade de um aprofundamento no estudo, debate e investigação do assunto.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa de abordagem qualitativa, de natureza básica e com objetivos exploratórios e descritivos, uma vez que busca ampliar o conhecimento acerca da influência dos fatores ambientais no desenvolvimento e progressão do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Quanto aos procedimentos metodológicos, trata-se de uma pesquisa bibliográfica, realizada por meio de revisão integrativa da literatura. A coleta de dados ocorreu entre os meses de março e junho de 2025, utilizando artigos científicos, periódicos e publicações disponíveis nas bases de dados SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos CAPES, ScienceDirect e Nature Index.

Para a busca dos estudos foram utilizados os descritores: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “poluição”, “meio ambiente” e “mudanças climáticas”, em português e inglês. Foram considerados artigos publicados entre os anos de 1995 e 2025, sem restrição geográfica. Inicialmente foram identificados 39 estudos, dos quais 10 foram selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão compreenderam artigos disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas português e inglês e que abordassem a relação entre fatores ambientais e o LES. Foram excluídos estudos duplicados, trabalhos sem relação direta com a temática e publicações que não apresentavam dados relevantes para os objetivos da pesquisa.

A análise dos dados foi realizada por meio de leitura crítica e interpretação dos estudos selecionados, buscando identificar evidências sobre a influência de fatores ambientais, como poluição atmosférica, exposição à sílica cristalina, compostos perfluoroalquilados (PFASs) e tabagismo, no desencadeamento e agravamento do LES. Por se tratar de uma pesquisa bibliográfica baseada em dados secundários disponíveis na literatura científica, não houve participação direta de seres humanos ou utilização de animais, não sendo necessária submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as normativas vigentes.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A relação da suplementação de vitamina D e do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

Nas últimas décadas, a vitamina D passou a ser reconhecida não apenas por sua importância na saúde óssea, mas também por sua relevância na regulação do sistema

imunológico. A forma biologicamente ativa de vitamina D, a 1,25-diidroxivitamina D3 (calcitriol), participa da modulação de respostas imunes, inibindo a maturação de células dendríticas, suprimindo a atividade de linfócitos T helper tipo 1 (Th1) e promovendo a indução de células T reguladoras (Treg), fundamentais para a tolerância imunológica (Vanherwegen; Gysemans; Mathieu; 2017; Adams; Hewison, 2010). Essas propriedades imunorreguladoras fazem da vitamina D um fator relevante no desenvolvimento e no avanço de doenças autoimunes, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), cuja fisiopatologia envolve a ativação exacerbada do sistema imune e a produção de autoanticorpos.

Do mesmo modo, os efeitos imunológicos da Vitamina D têm sido esclarecidos cada vez mais, principalmente neste contexto das doenças autoimunes. Por conseguinte, a ação imunorreguladora do calcitriol decorre da sua interação com o receptor da vitamina D (VDR) expresso em linfócitos T e B, promove formação do heterodímero VDR-RXR, que atua como fator de transcrição na expressão gênica (Adam *et al.*, 2010; Vanherwegene *et al.*, 2017). No sistema imune, isso resulta em efeitos diretos como inibição das células Th1 e Th17, que reduz a produção de citocinas – proteínas sinalizadoras que desempenham papel crucial na comunicação entre células –, especialmente de IFN- γ , IL-2 e IL-17, além da diminuição da expressão do fator de transcrição ROR γ t que dirige a diferenciação de Th17 (Vanherwegen *et al.*, 2017). Concomitantemente, observa-se a expansão das células Treg, por modificações epigenéticas e por contornos bioenergéticos favoráveis em células mononucleares periféricas (Pietraforte *et al.*, 2018; Vanherwegen *et al.*, 2017).

Não somente ocorre a sua interferência em linfócitos T e B, o calcitriol também atua sobre as células dendríticas (DCs), na qual inibem a sua maturação e a expressão de moléculas coestimuladoras como CD80 e CD86, que reduz sua capacidade de ativar linfócitos T efetores (Aranow, 2011). Nesse sentido, essa modulação induz o perfil responsável pela tolerância gênica nessas DCs, que secretam interleucinas e favorecem a diferenciação de Tregs por meio da indução de enzimas imunorreguladoras como a indoleamina 2,3-dioxigenase e heme oxigenase (Vanherwegen *et al.*, 2017). Em células B, a presença do VDR leva à inibição da proliferação, diferenciação em plasmócitos e produção de anticorpos, o que afeta diretamente um dos principais mecanismos patogênicos do LES (Adam *et al.*, 2010; Pietraforte *et al.*, 2018).

Evidências clínicas aponta que pacientes com LES frequentemente apresentam níveis deficientes de vitamina D, situação que pode ser explicada por uma combinação de fatores, como a fotos sensibilidade característica da doença, a redução da exposição solar e alterações no metabolismo da vitamina induzidas pelo processo inflamatório crônico (Kamen; Aranow, 2008; Ostensen *et al.*, 2015). Estudos sugerem que essa deficiência não apenas está associada à atividade da doença, mas também pode contribuir para o aumento da gravidade dos sintomas, das exacerbações clínicas e de marcadores inflamatórios. Nesse sentido, a investigação do papel da vitamina D no LES tem se ampliado, sendo considerada por diversos autores como um possível alvo terapêutico auxiliar na modulação da resposta autoimune (Pietraforte *et al.*, 2018). A análise desse eixo imunometabólico abre

espaço para novas abordagens clínicas e para o aprofundamento de pesquisas sobre a influência de fatores endógenos e ambientais no curso da doença.

Nessa perspectiva, segundo Chen *et al.* (2020), a deficiência de vitamina D está presente em até 67% dos pacientes com LES, sendo que os níveis séricos de calcidiol, também conhecido como 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], está inversamente relacionado com a atividade da doença, conforme medido pelo índice SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Além disso, há evidências de que suplementação de 2.000 UI diárias de vitamina D por 12 meses pode reduzir a produção de autoanticorpos, melhorar a função de células T reguladoras e atenuar o perfil inflamatório característico da doença (Abou-rya *et al.*, 2013). Por fim, esses dados reforçam a hipótese de que a hipovitaminose D pode atuar não apenas como marcador de risco, mas também como um fator modificador da progressão do LES.

É importante destacar, contudo, que embora os efeitos imunorreguladores da vitamina D sejam promissores, a literatura ainda carece de ensaios clínicos randomizado com grandes amostras que possam confirmar com robustez os benefícios da suplementação no LES. Segundo Aranow (2011), a maioria dos estudos disponíveis apresenta limitações metodológicas, como pequeno número de participantes, curto tempo de acompanhamento ou falta de controle adequado. Assim, a atuação da vitamina D como coadjuvante terapêutico no LES ainda é um campo em desenvolvimento, que exige investigações clínicas mais abrangentes para definir protocolos de dosagem, duração e acompanhamento adequados.

Diante do exposto, é extremamente recomendável que o monitoramento dos níveis de 25(OH)D seja incorporado à rotina de pacientes com LES, especialmente em contextos de baixa exposição solar. Embora a suplementação não substitua o tratamento convencional, ela pode ser um recurso complementar valioso de baixo custo e boa segurança, com um impacto potencial na modulação imunológica desses pacientes.

Tabagismo como estímulo inflamatório crônico no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que pode se manifestar de formas muito variadas, justamente por afetar diferentes órgãos e sistemas do corpo. Mesmo que a predisposição genética tenha um papel importante na sua origem, estudos mostram que fatores externos também influenciam na evolução da doença. Entre esses fatores, o tabagismo vem sendo cada vez mais reconhecido como um dos principais agravantes, visto que interfere diretamente nos mecanismos de defesa do corpo humano (Costenbader & Karlson, 2005).

Dado que fumaça do cigarro é uma combinação de substâncias tóxicas como alcatrão, nicotina, monóxido de carbono e radicais livres, é possível compreender que essas substâncias causam estresse oxidativo e inflamação crônica, além de prejudicarem o funcionamento de células importantes do sistema imunológico. Pesquisas mostram que pessoas com LES que fumam costumam ter níveis mais altos de citocinas inflamatórias

como IL-6, TNF- α e IFN- α , que estão diretamente ligadas à atividade da doença (Zhao *et al.*, 2016; Luo *et al.*, 2017).

Mas o impacto do cigarro vai além da inflamação. Ele também afeta a regulação dos genes por meio de mecanismos epigenéticos. Estudos indicam que o tabagismo pode provocar hipometilação de certos genes que controlam a resposta imune, facilitando a ativação de células autorreativas e a produção de autoanticorpos (Sawalha *et al.*, 2012). Ou seja, o cigarro pode até mesmo participar do processo inicial que leva ao desenvolvimento do lúpus em pessoas com predisposição genética.

No cotidiano dos atendimentos médicos, é comum perceber que pacientes com LES que fumam apresentam quadros clínicos mais difíceis de controlar. As lesões de pele costumam ser mais extensas, as dores nas articulações mais intensas e, muitas vezes, os medicamentos não fazem o mesmo efeito — especialmente a hidroxicloroquina, que é uma das bases do tratamento (Trentham *et al.*, 2018).

Além disso, vale lembrar que o LES já está associado a um risco cardiovascular elevado. Quando o tabagismo entra na equação, esse risco aumenta ainda mais. O cigarro favorece o surgimento de doenças como infarto, AVC, hipertensão e dislipidemia, o que pode levar a complicações graves e até fatais (Gualtierotti *et al.*, 2018). Por isso, a cessação do tabagismo não deve ser vista como uma recomendação genérica, mas como uma parte essencial do tratamento do LES.

Portanto, atualmente, diretrizes como as da EULAR incluem a cessação do tabagismo entre as recomendações oficiais de tratamento. Não é só uma questão de estilo de vida: é uma estratégia que tem impacto direto nos resultados clínicos (Fanouriakis *et al.*, 2019). Parar de fumar melhora a resposta aos medicamentos, reduz a frequência das crises e ajuda a prevenir complicações de longo prazo.

Manifestações cardiovasculares no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), conforme descrito no estudo em questão, é uma condição que envolve fatores genéticos, ambientais e infecciosos, sendo uma doença autoimune (Petri *et al.*, 2012). A resposta inflamatória associada ao LES atua como importante fator agravante da doença coronariana – principal condição que acomete o coração e provoca morte tecidual – por meio da inflamação sistêmica, disfunção endotelial disseminada e predisposição trombótica (Mocarzel *et al.*, 2015).

De acordo com a literatura, para o diagnóstico do LES é necessário seguir critérios clínicos-laboratoriais pré-definidos pelo Índice de SLICC, cujo a finalidade é aprimorar a precisão do diagnóstico (Petri *et al.*, 2012). Entretanto, o acometimento cardiovascular não integra os critérios diagnósticos, sendo reconhecido apenas como dano crônico já instalado no paciente, o que frequentemente dificulta o diagnóstico precoce. Isso ressalta a importância do discernimento clínico por parte do médico para identificação ágil de sinais e sintomas subclínicos (Ward, 1999).

Segundo Patino Giraldo *et al.* (2013), as manifestações cardiovasculares constituem

a principal causa de morbimortalidade em paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico, sendo altamente prevalentes. Entre os espectros, inclui a doença arterial coronariana, comprometimento do miocárdio e pericárdio, IC, valvopatias e distúrbios da condução elétrica do coração. Estudos indicam que até metade dos pacientes com LES desenvolve alterações cardíacas, sendo a maioria dos casos pouco sintomáticos e detectado apenas com exame de imagem com alta precisão (Ishimori *et al.*, 2011). Embora de grande relevância, os critérios cardiovasculares ainda não estão estabelecidos dentro da classificação do índice SLICC, dependendo apenas percepção clínica do médico para possível diagnóstico (Recio-mayoral *et al.*, 2009).

Dentre as possíveis complicações, as manifestações cardiovasculares se destacam não apenas pela frequência, mas pela elevada taxa de morbidade que representam. Além da aterosclerose acelerada, outros comprometimentos cardíacos relacionados ao LES incluem pericardite, miocardite, hipertensão pulmonar, valvopatias e fenômenos tromboembólicos associados à síndrome antifosfolípide (Doria *et al.*, 2005).

A pericardite é considerada a forma mais comum de acometimento cardíaco em pacientes com LES, podendo ser assintomática ou se manifestar com dor torácica pleurítica, atrito pericárdico e derrame pericárdico (Cervera *et al.*, 2003). Embora geralmente autolimitada, sua recorrência pode evoluir para pericardite constritiva em casos mais graves, exigindo manejo específico.

A hipertensão pulmonar também pode estar presente em pacientes com LES, especialmente nas formas associadas à inflamação vascular crônica. Sua fisiopatologia envolve a disfunção endotelial e vasoconstrição persistente, podendo evoluir com dispneia progressiva e limitação funcional importante (Asherson *et al.*, 2001).

Por fim, é fundamental destacar o risco aumentado de trombose venosa e arterial em pacientes com síndrome antifosfolípide secundária ao LES. A presença de anticorpos antifosfolípidos favorece a formação de trombos, podendo resultar em eventos isquêmicos recorrentes e, em casos valvares, levar à endocardite de Libman-Sacks, uma forma de valvulopatia não infecciosa característica da doença (Cervera *et al.*, 2003).

A diversidade das manifestações cardiovasculares no LES reforça a necessidade de vigilância clínica contínua, mesmo na ausência de sintomas específicos. O reconhecimento precoce dessas alterações é essencial para o manejo eficaz da doença e prevenção de complicações graves (Doria *et al.*, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Logo, mediante as pesquisas realizadas para construir a presente revisão de literatura, concluiu-se que os fatores ambientais possuem forte impacto no que tange o desencadeamento e a progressão de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Tal questão se evidencia, uma vez que essa condição se manifesta por um padrão de herança multifatorial, envolvendo aspectos genéticos e fatores ambientais.

Os dados obtidos evidenciam que a poluição industrial além de degradar o meio

ambiente, atinge também a saúde humana, uma vez que esses poluentes, como por exemplo a sílica cristalina, quando liberados no ar atmosférico pela produção fabril podem ser inalados pela população, causando uma ativação exacerbada do sistema imunológico, fator que afeta diretamente pessoas com quadro clínico de LES ou com propensão genética de desenvolver a patologia.

Assim, esse trabalho emerge como um relevante subsídio para políticas públicas focadas em garantir justiça ambiental e saúde ao público-alvo, mediante controle da poluição e promoção de medidas preventivas focadas na população de risco, a fim de trazer melhoria da qualidade de vida. Além disso, a escassez de estudos sobre os impactos ambientais no prognóstico do LES reforça a necessidade de pesquisas aprofundadas para que haja uma compreensão mais abrangente e uma abordagem mais eficaz na prevenção, diagnóstico e tratamento da doença, visando abordagens cada vez mais efetivas.

REFERÊNCIAS

- ABOU-RAYA, A. *et al.* **The effect of vitamin D supplementation on disease activity in systemic lupus erythematosus patients:** a randomized controlled trial. *Clinical Rheumatology*, 2013.
- ADAMS, John S.; HEWISON, Martin. **Update in vitamin D.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010.
- ARANOW, Cynthia. **Vitamin D and the immune system.** *Journal of Investigative Medicine*, 2011.
- CERVERA, Ricard *et al.* **Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period:** a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*, 2003.
- CHEN, S. *et al.* **Low vitamin D levels and increased disease activity in patients with systemic lupus erythematosus:** a meta-analysis. *Lupus*, 2020.
- COSTENBADER, Karen H.; KARLSON, Elizabeth W. **Cigarette smoking and autoimmune disease:** what can we learn from epidemiology? *Lupus*, 2005.
- COZIER, Yvette C. *et al.* **Relationship of cigarette smoking and alcohol consumption to incidence of systemic lupus erythematosus in a prospective cohort study of Black women.** *Arthritis Care & Research*, 2019.
- FANOURIAKIS, Antonis *et al.* **2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019.
- FARHAT, Juliana. **Lúpus e exposições ambientais.** São Paulo: Maria Emilia – Fundamentos em Medicina e Saúde, 2022.
- GUALTIEROTTI, Roberta *et al.* **Cardiovascular risk and disease in systemic lupus erythematosus.** *Autoimmunity Reviews*, 2018.
- ILLESCAS-MONTES, Rebeca *et al.* **Infectious processes and systemic lupus erythematosus.** Hoboken: Immunology, 2019.

KAMEN, Diane L.; ARANOW, Cynthia. **Vitamin D in systemic lupus erythematosus**. Current Opinion in Rheumatology, 2008.

LI, Jing *et al.* **Residential exposures are associated with increased odds of SLE diagnosis**. Lupus Science & Medicine, 2019.

LUO, S. F. *et al.* **The role of cytokines in systemic lupus erythematosus: from pathogenesis to therapeutic implications**. Journal of Autoimmunity, 2017.

OSTENSEN, M. *et al.* **Vitamin D and systemic lupus erythematosus: does vitamin D deficiency predispose to the disease?** Lupus, 2015.

PIETRAFORTE, Vincenzo *et al.* **Vitamin D and systemic lupus erythematosus: immune and clinical aspects**. International Journal of Molecular Sciences, 2018.

RITZ, Stacey A. **Air pollution as a potential contributor to the epidemic of autoimmune disease**. Medical Hypotheses, 2010.

SANTOS, Nayara Silva Barbosa dos *et al.* **Perfil sociodemográfico de mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil, entre 2013 e 2019**. Revista Cuidarte, 2022.

SAWALHA, Amr H. *et al.* **Epigenetics and the environment: emerging links to autoimmune diseases**. Autoimmunity, 2012.

SIMONIELLO, María F. *et al.* **Oxidative DNA damage in systemic lupus erythematosus patients with long-term exposure to pesticides**. Journal of Toxicology and Environmental Health, 2010.

TIAN, Jingru *et al.* **Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study**. Annals of the Rheumatic Diseases, 2022.

TRENTIN, Francesca *et al.* **One year in review 2021: systemic lupus erythematosus**. Clinical and Experimental Rheumatology, 2021.

VANHERWEGEN, Ann-Sofie; GYSEMANS, Chantal; MATHIEU, Conny. **Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity**. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2017.