

# Lupus eritematoso sistémico: alguns aspectos históricos

## *Systemic lupus erythematosus: some historical aspects*

Luís Afonso Dutschmann\*

### Resumo

O autor apresenta alguns aspectos aliciantes da história do lúpus sistémico. Cita as descrições de Willan, Bateman, Bielt, Cazenave, Hebra e Kaposi; aborda a publicação de Libman e Sacks da endocardite verrugosa atípica e os trabalhos de Gross, Klemperer, Baehr, Pollack e Shifrin que levam a estabelecer-se o conceito de doenças difusas do colagénio. Descreve a descoberta sucessiva de marcadores da doença por Hargraves, com as células LE, por Friou com os anticorpos antinucleares por Pincus com os anticorpos anti ADN. Afiora ainda os primeiros avanços terapêuticos com os corticoesteróides e imunossuppressores. Numa segunda parte revela a evolução histórica do lúpus em Portugal, descrevendo as figuras da medicina portuguesa que se debruçaram sobre este tema, dando especial relevo à obra de Bernardino António Gomes que, em 1820, publicou um trabalho no qual classificava o lúpus em seis variedades.

Palavras chave: lúpus sistémico, lúpus eritematoso disseminado, lúpus vulgar, aspectos históricos

### Abstract

*The author describes some aspects of the systemic lupus history. The works of Willan & Bateman, Bielt & Cazenave and Hebra & Kaposi, are referred. The description of the atypical endocarditis by Libman and Sacks in 1924 and the works of Gross, Klemperer, Baehr, Shifrin and Pollack are mentioned with their suggestion of collagen disease. The successive discovery of immunological markers for the disease is referred. In the second part of the paper the author describes the participation of Portuguese doctors in the history of Lupus, namely Bernardino Antonio Gomes who described six varieties of lupus and published his work in 1820*

*Key words: Systemic lupus, Disseminated Lupus Erythematosus, Lupus Vulgaris, historical aspects.*

O lúpus sistémico é uma doença que constitui um desafio para quem a diagnostica e trata. Desafio esse disputado por diferentes especialistas da área da Medicina Interna. A par de uma história aliciante, a sua denominação e significado clínico tem variado ao longo dos anos. Na antiguidade, cerca de 400 anos antes de Cristo, Hipócrates, referindo-se a lesões da pele, nomeou-as por *herpes esthiomenos*. Esta designação abarcaria numerosas afecções cutâneas, a que não seriam alheias a tuberculose, cancro, lepra e eventualmente o lúpus.<sup>1</sup> O termo lúpus (que em latim significa lobo) foi atribuído por Rogerius (Rogerio dei Frugardi, cirurgião da Escola de Salerno) no século XIII para descrever lesões erosivas da face. *É a doença que rói e que come a carne.*<sup>2,3,4</sup> A palavra lúpus passou

da linguagem vulgar para a literatura médica, graças às investigações históricas de Virchow.<sup>1</sup> Na Idade Média e Renascença, as doenças de pele da face seriam denominadas como *noli me tangere* (não tocar).<sup>1,3</sup> No século XIX Robert Willan (1757-1812) fez uma sistematização das doenças de pele, classificando-as com base nas suas observações clínicas. Denominou *herpes* às doenças vesiculares e *lupus* às doenças destrutivas e ulcerativas da face, mas foi o seu discípulo Tomas Bateman (1778-1821) que completou a obra do seu mestre.<sup>1,3,5</sup> Laurent Bielt (1781-1802) e Jean-Louis Alibert (1761-1837) fundaram o Hospital Dermatológico de Saint Louis, em Paris. Alibert denominou esta entidade por *dartre rongearie idiopathique*, enquanto Bielt adaptou a classificação de Willan das doenças da pele. Esta só foi publicada pelo seu discípulo Alphonse Cazenave (1802-1887) que dividiu o lúpus em três tipos: 1) *lupus qui détruit en surface* 2) *lupus qui détruit en profondeur* 3) *lupus avec hypertrophie*.<sup>3,6,7</sup> Em 1858, Cazenave, dividiu o lúpus em quatro entidades: 1) lúpus eritematoso, 2) lúpus tuberculoso 3) lúpus

\*Director de Serviço de Medicina II

Hospital Fernando Fonseca

Recebido para publicação a 11.12.05

Aceite para publicação a 10.01.06

ulcerante 4) lúpus com hipertrofia.<sup>3,6</sup>

Em 1846 Ferdinand von Hebra (1816-1880) descreveu dois tipos de lesões no lúpus eritematoso: manchas em forma de disco e outras mais pequenas e confluentes. Introduziu a denominação de borboleta para o eritema malar. O seu discípulo Moritz Kaposi (1837-1902) subdividiu o lúpus em formas discóides e formas disseminadas e introduziu o conceito de doença sistémica com um prognóstico potencialmente fatal<sup>3</sup>. É controverso que Sir William Osler tivesse tido uma grande contribuição na descrição do lúpus sistémico<sup>3</sup>. Entre 1895 e 1904 publicou 29 casos de doenças eritematosas e retrospectivamente, só se comprovou lúpus sistémico em duas mulheres. Simultaneamente, em Viena, Jadassohn fez observações análogas às de Osler.<sup>3,8</sup>

A identificação do bacilo tuberculoso por Koch, a descoberta do seu papel na etiologia da tuberculose cutânea e a coexistência de tuberculose nos doentes com lúpus, contribuiu para a confusão do significado clínico do lúpus vulgar versus o lúpus eritematoso.<sup>6</sup> Apesar do contributo dos autores citados, no final do século XIX e no início do século XX estabeleceu-se uma certa anarquia no mundo científico, quer quanto à delimitação das fronteiras, quer quanto à designação do grupo de doenças em que o lúpus se incluía<sup>9</sup>. Em 1924, Emmanuel Libman e Benjamin Sacks referiram as suas primeiras observações da endocardite verrugosa atípica<sup>10</sup> e Gross, em 1932, ao fazer a revisão dos protocolos e achados histopatológicos dos 11 casos estudados por Libmann, detectou os corpos de hematoxilina<sup>11</sup> que evocam as lesões em “wire-loop” evidenciadas posteriormente por Baehr, Klemperer e Schifrin em 1935.<sup>9,12</sup> Em 1941 Klemperer, Pollack e Baehr, baseados num estudo anatomopatológico envolvendo 23 casos, criaram o termo de doenças do colagénio ou collagenoses, que foi muito popular nas gerações seguintes e, por vezes, ainda hoje assim se nomeiam. Segundo estes autores, estas afecções eram caracterizadas, sob o ponto de vista morfológico, por uma alteração “sistemática” do tecido conjuntivo cuja lesão fundamental era a transformação fibrinóide. Gradualmente a denominação de doenças do colagénio deu lugar à de doenças difusas do tecido conectivo.<sup>9,12</sup>

O ano de 1948 conduziu-nos à descoberta, por Hargraves, Richmond e Morton, das células LE, que passa a ser a assinatura biológica da doença. Decorridos dois anos Haserick demonstrou que a partir dos

leucócitos de indivíduos normais se formavam células LE, *in vitro*, quando em presença dum soro de doente com lúpus.<sup>9,13</sup> Estes achados permitem estabelecer o conceito de doença auto-imune. Nos anos 50 passaram a existir outros marcadores biológicos associados ao lúpus: o teste da sífilis falso positivo e o teste de imunofluorescência para os anticorpos anti-nucleares. O falso teste para a sífilis foi reconhecido após os trabalhos de Hack, Reinhart e Keil. George Friou aplicou o teste de imunofluorescência de Coons para detectar os anticorpos antinucleares.<sup>14,15</sup> Quase simultaneamente, Pincus realizou testes de detecção dos anticorpos anti-ADN, outros marcadores da doença<sup>16</sup>. Eng Tan e Henry Kunkel, num doente chamado Smith, descobriram um anticorpo para a glicoproteína, o anticorpo Sm, que, embora se encontre somente em 30% dos doentes com lúpus, tem grande especificidade. Após estes achados, revelaram-se muito mais anticorpos presentes na doença lúpica, mas dentro destes assumiu especial relevância a descoberta de Gordon Sharp de uma síndrome de sobreposição caracterizada por títulos elevados de anticorpo anti ribonucleoproteína, conhecida inicialmente como Síndrome de Sharp, actualmente denominada como doença mista do conectivo.<sup>17</sup>

A imunohistoquímica da pele é um método útil do ponto de vista do diagnóstico e prognóstico no lúpus, desde 1967, diversos investigadores utilizaram técnicas de imunofluorescência para o estudo do lúpus cutâneo.<sup>18</sup>

Bielschowsky, Howie e Helyen contribuíram com múltiplas experiências feitas a partir do modelo animal. Utilizaram uma estirpe de ratos negros neozelandeses (NZB) e cruzaram-nos com uma estirpe de ratos brancos (NZW). Os híbridos da primeira geração F1 (NZBxNZW) desenvolveram uma doença auto-imune muito semelhante à humana.<sup>19,20</sup>

No início da década de 80, Graham Hughes publicou uma série de artigos que abriu a porta à síndrome antifosfolipídica. Esta síndrome constava de trombozes múltiplas, abortos múltiplos, trombocitopenia, doença neurológica, livedo reticularis e hipertensão.<sup>21,22</sup>

O isolamento da cortisona por Kendall e a sua utilização por Phillip Hench, em 1948, conferiram um futuro que parecia ser promissor para as doenças do conectivo.<sup>23</sup> Os doentes com glomerulonefrite do lúpus melhoraram após utilização de combinações de azatioprina ou ciclofosfamida e prednisona para o seu

tratamento em estudos não controlados e publicitados nos anos 70. Ensaio clínico prospectivo posteriores demonstraram a eficácia dos fármacos citotóxicos imunossupressores.<sup>24,25</sup>

Até à primeira metade do século XX o prognóstico do lúpus era bastante reservado. Hoje em dia, a Medicina dispõe de armas que lhe permite um melhor controlo da doença. Os antibióticos debelam as infeções, o manejo dos anti-hipertensores e diuréticos permitem tratar a hipertensão, os imunossupressores podem controlar a doença renal e do sistema nervoso central e, finalmente, a hemodiálise permite manter vivos os doentes que atingem a fase terminal da doença renal. É certo que esta terapêutica tão vasta não é curativa mas temos de ter esperança que dado o empenho de múltiplos especialistas de diferentes áreas se consiga chegar à cura do lúpus sistémico.

O lúpus, em especial nestes últimos duzentos anos, teve denominações e significados diferentes. Denominado estiomenes, lúpus, foi considerado durante muito tempo doença dos dermatologistas. Foi observado e descrito nas Escolas Médicas de Londres, Paris e Viena. No final do século XIX e início do século XX foi grande a confusão e a destrinça entre Lúpus Vulgar e Lúpus Eritematoso difícil de estabelecer. Após Cazenave, é-lhe atribuído o nome de Lúpus Eritematoso Disseminado, passa a ser uma doença cujo domínio é dos dermatologistas. Na segunda metade do século XX é partilhada pelos especialistas de medicina interna, reumatologistas, nefrologistas, dermatologistas, etc. e, graças ao compromisso visceral, passa a denominar-se de Lúpus eritematoso sistémico.

Ao abordar este tema, pesquisei a participação portuguesa para esta entidade nosológica. Amato Lusitano - João Rodrigues de Castelo Branco (1511-1568), no século XVI, designou-as por herpes miliar:... Era uma vermelhidão muito viva, como de erisipela, apanhando apenas a parte superficial da pele, desfeada por muitas pústulas semelhantes a grãos de milho miúdo....esta afecção ocasiona muitas borbulhazinhas, na pele, semelhantes a milho-miúdo, que não provocam chaga imediatamente, mas com o tempo, rebentando, transformam-se em chagas. Algumas vezes, desaparecem, ficando a pele um pouco dura como já temos observado.<sup>26</sup> Zacuto Lusitano (1575-1642) atribui-lhe o nome de formica corrosiva.<sup>27</sup>

António de Almeida (1767-1839) afluou o lúpus indolente referindo-se às obras de as obras de Willan

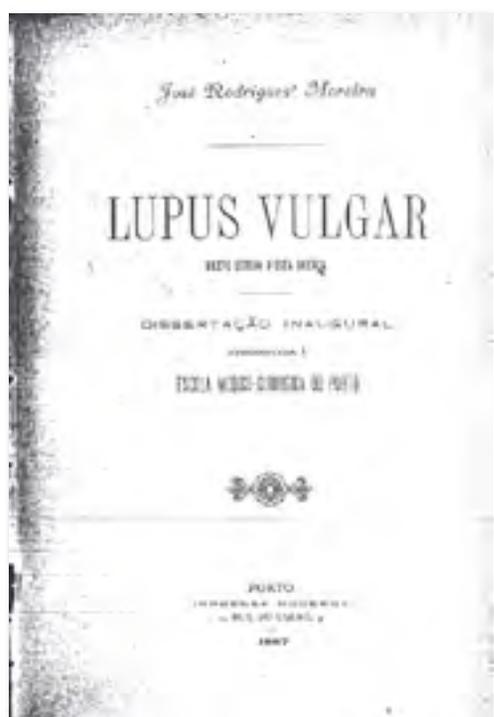
e de Alibert.<sup>28</sup>

Bernardino António Gomes (1768-1823), em 1820, classificou o lúpus em variedades: 1) Lúpus Lupo- tubérculo pequeno, solitário vário em grandeza. 2) Lúpus vulgaris (noli me tangere) - pequeno, globoso, avermelhado, muito pruriginoso. Úlcera corrosiva com calor ardente, e às vezes bordos duros, vermelhos, alteados ou cancrósos. 3) Lúpus indolente – semelhante ao anterior, embora sem dor e sem prurido. 4) Lúpus cancróide – lúpus grande, sub ovalar, ou oblongo, achatado, desigual na superfície e no contorno da base, matizado de linhas brancas, com muito prurido, calor ardente e dores lancinantes. 5) Lúpus anular – lúpus de forma anular fenecendo em úlcera corrosiva da mesma figura. Situação ordinária da face e peito. 6) Lúpus exantemático – intensamente rubro, circunscrito, um pouco intumescida, com dureza e desigualdades, pruriginosa, sem dores lancinantes, desinente em úlcera frequentemente crostosa, depascente, com dores às vezes duradouras, às vezes agudas e ardentes, e com orla muito rubra e sabuginosa.<sup>29</sup> Fig. 1

José Rodrigues Moreira, em 1887... o lúpus vulgar é uma lesão atenuada da tuberculose. Tem a particularidade de chamar a atenção para a predilecção do sexo feminino, localização mais frequente na face, por vezes ser familiar, distinguindo-o da tuberculose cutânea e do lúpus eritematoso. Apresentou duas observações, uma das quais assentava plenamente numa granulomatose de Wegener.<sup>30</sup> Fig. 1

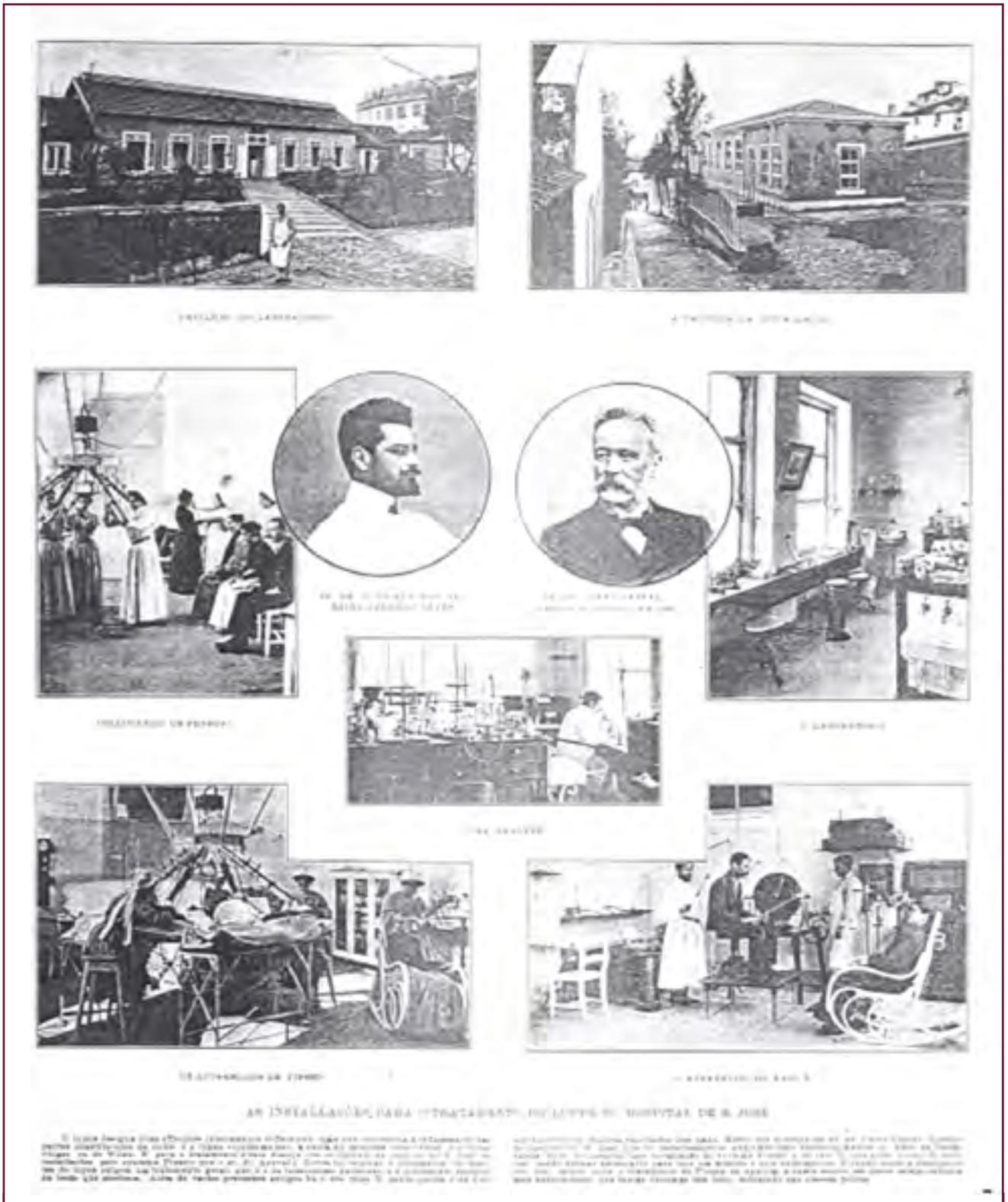
António Carlos Craveiro Lopes, em 1890, apresentou a sua dissertação inaugural à Escola Médico-Cirúrgica de Lisboa: Algumas palavras sobre o Lúpus Vulgar da face e seu tratamento. Fez uma excelente revisão histórica até essa data. Alertou, eventualmente, para a fotossensibilidade....a doença aumenta durante o Verão., domínio feminino, preferência pela segunda década de vida, ...albuminúria pode também complicar o lúpus...as lesões são as da nefrite epitelial: cápsula aderente, rins anemiados, degenerescência gordurosa do epitélio dos tubuli... pode atacar as articulações, sob a forma de hydartrose espontanea subaguda, depois artrite secca.... Descreveu quatro observações cutâneas de tuberculose da face, comprovada bacteriologicamente.<sup>1</sup> Fig. 1

Azevedo Neves (1877-1955), em 1904, montou no Hospital de S. José uma instalação para o tratamento do Lúpus vulgar utilizando o método de Finsen. Este utilizava aparelhagem sofisticada, para a época, e que



Ensaio Dermasographico de Bernardino António Gomes 1823; Dissertações de José Rodrigues Moreira 1887, de António Carlos Craveiro Lopes 1880 e de Christovão Joaquim Rosário Collaço 1907..

FIG. 1



Instalações para o tratamento do lúpus no Hospital de S. José em 1905 (Ilustração portuguesa. 1905; 11º ano, 10 de Janeiro).

FIG. 2

consistia na fototerapia por radiações violetas e ultravioletas.<sup>31</sup> Fig. 2

Christóvão Joaquim do Rosário Collaço, em 1907, Sobre o tratamento do lúpus, dissertação inaugural à Escola Médico-Cirúrgica de Lisboa, separa claramente o lúpus vulgar do eritematoso e, dentro deste último, o simples (discóide) do generalizado agudo (sistémico). [...as placas desta forma, além da face e coiro cabelludo, espalham-se por todo o corpo apanhando o tronco e os membros, são muito numerosas, de cor vermelha carregada e às vezes lívidas. O seu desenvolvimento faz-se pela periferia e é acompanhado de uma reacção geral do organismo, com temperaturas muito elevadas (40° e mais). Complica-se quase sempre de congestão pulmonar, endocardite, dores articulares e ósseas...]<sup>32</sup> Fig. 1

Sofia da Conceição Quintino, em 1924, apresenta uma casuística de 127 doentes de lúpus eritematoso tratados na sua consulta do Hospital de S. José pela Finsenterapia e conclui que este método, por si só, é quase ineficaz, o mesmo não acontecendo quando a fototerapia era seguida por terapêutica tópica

Em 1950, António Morais David (1894-1977) questionou a sensibilidade e especificidade do fenómeno LE no Lúpus eritematoso disseminado...”os autores julgam que a prova não oferece, por enquanto, garantias de especificidade que a princípio lhe foram atribuídas, nem sensibilidade que permita a sua demonstração em todos os casos de Lúpus disseminado, mesmo nas formas agudas de doença”, e comunicou um caso de lúpus sistémico com endocardite de Liman-Sacks.<sup>13,34,35</sup>

De 1950 a 1960 vários clínicos publicaram casos de Lúpus eritematoso, sendo de realce a primeira casuística de Norton Brandão (1914-1998) englobando seis casos e a revisão teórica de Mendonça da Cruz, a propósito de um caso clínico.<sup>36-40</sup>

A. Ducla Soares, em 1951, na sua introdução ao estudo da patologia renal, considera a natureza auto-imune da glomerulonefrite do lúpus.<sup>41</sup>

Em 1956, Juvenal Esteves (1909-1996) proferiu uma excelente conferência sobre a “Patologia do Colagénio e Dermatologia”, promovida pela Sociedade Médica dos Hospitais Cívicos de Lisboa, em que explicou o conceito das doenças do colagénio, embora com reservas em relação à sua nomenclatura. Prefere: lúpus fixo em vez de discóide e evolutivo em vez de sistémico.<sup>12</sup>

Na segunda década do século XX, o lúpus voltou

a servir de tema para dissertações de licenciatura: Diaz Gonçalves, em 1955, dissertou sobre uma forma hepática de lúpus sistémico; Soares da Costa, em 1958, considerou quatro casos de lúpus sistémico; Braga da Cruz, em 1960, abordou um caso clínico de lúpus sistémico. Todas elas com uma boa revisão teórica.<sup>42,43,44</sup>

Em 1962, Arsénio Cordeiro (1910-1982), Professor Catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa, dedicou o Curso às Doenças do Conectivo. Nele colaboraram: Xavier Morato, Carlos Manso, Cortez Pimentel, Humberto Costa, Thomé Villar, Norton Brandão, Fernando Laginha (Clínica do Lúpus Eritematoso Agudo Disseminado), Nápoles Sarmiento, Ferreira Diniz, Carlos Ribeiro e Nogueira da Costa. Foi editado um pequeno livro pelos Laboratórios Atral que serviu de guia para muitas gerações de estudantes e jovens médicos.<sup>9</sup>

Em 1963, Humberto Costa e Arsénio Cordeiro publicam os resultados do seu trabalho experimental, abrangendo 18 doentes, no diagnóstico do lúpus eritematoso disseminado por imunofluorescência.<sup>15</sup>

A partir de 1984 foram publicadas diversas casuísticas realizadas por médicos de serviços clínicos de medicina, reumatologia e dermatologia: Luís Dutschmann, Carlos Ferreira e outros (1984); Faustino Ferreira, Jorge Martins e outros, (1988); Teresa Paiva, Canas da Silva e outros (1988); Luís Dutschmann, Carlos Ferreira e outros (1989); M José Santos, Pereira da Silva e outros (1992); Margarida Dias, Gabriela Marques Pinto e outros (1993), Marques Gomes, João de Sousa e outros (1993).<sup>45-51</sup>

Em 1992, o Serviço de Medicina I, do Hospital de Santa Maria, com o patrocínio da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, realizou o 1º simpósio de doenças auto-imunes e no ano seguinte, na Cúria, criou-se o Núcleo de Estudos de Doenças Auto-imunes (NEDAI) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Nesse mesmo ano, criou-se a Associação Nacional de Doentes com Lúpus, sendo a sua primeira Presidente a Dra. Rita Andreia. Os objectivos desta associação consistem em apoiar, esclarecer e lutar por regalias sociais para os doentes.

Em 1998, Carlos Alberto Monteiro Ferreira, na sua dissertação de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina de Lisboa, abordou a reactividade imunológica no Lúpus eritematoso sistémico; sua possível correlação com padrões clínicos e espectro de aminas com função neural.<sup>52</sup>

Poderei ser considerado injusto por não ter referido este ou aquele autor. A história é feita continuamente por pequenos passos e muitos deles ficam irremediavelmente esquecidos, embora tenham contribuído para um efeito comum. Sendo o manejo do lupus sistémico realizado por diferentes clínicos, seria salutar que todos se juntassem com a finalidade de uma melhor troca de experiências, de forma a projectar o nosso País nos meios científicos mundiais. ■

*Este trabalho só foi possível com o apoio da Senhora Dra. Arminda Sustelo, Directora do CDI do Hospital Fernando Fonseca e da colaboração das seguintes Instituições: Biblioteca da Faculdade de Medicina de Lisboa, Biblioteca Nacional, Biblioteca da Faculdade de Medicina de Coimbra, Biblioteca da Faculdade de Medicina do Porto e Biblioteca do Museu da Ciência, Biblioteca do Hospital de S. José e Sociedade de Ciências Médicas. A todas estas Instituições o meu agradecimento.*

## Bibliografia

- Craveiro Lopes, A.C. Algumas palavras sobre o lúpus vulgar da face e seu tratamento. Dissertação inaugural. Escola Médico cirúrgica de Lisboa.1890
- Lahita RG. History of Lupus.Systemic Lupus Erythematosus. 4<sup>th</sup> Ed. Elsevier.2004.
- Smith CD; Cyr M. The History of Lupus Erythematosus: From Hippocrates to Osler. Rheum Dis Clin North Am. 1988.14:1-14.
- [http://en.wikipdia.org/wiki/Rogierius\\_\(physician\)](http://en.wikipdia.org/wiki/Rogierius_(physician)). 2005-10-24.
- Rosário Colaço, CJ. Sobre o tratamento do lupus. Dissertação inaugural à Escola Médico-cirúrgica de Lisboa. 1907.
- Litré É; Gilbert, A. Lupus. Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie, de Pharmacie et des Sciences qui s'y Rapportent. 21<sup>ème</sup>edition. 1908.
- Grisolle A. Taité Élémentaire et Pratique de Pathologie Interne. Librairie de Victor Masson, Paris, 7<sup>Ed</sup>. 1857. Tome Second. 888-891.
- Meyer O; Kahn, M.F – Lupus érythémateux disséminé – Historique. Les Maladies Systémiques. Flammarion Médecine-Sciences. 3<sup>e</sup> Ed. 1991: 239-240.
- Cordeiro A. Doenças do Conectivo. Temas de Medicina Ed. Laboratórios Atral, Lisboa.1963.
- Libman E. and Sacks, B. A Hitherto Undescribed Form of Valvular and Mural Endocarditis. Arch Intern Med 1924; 33:701-737.
- Gross L. Cardiac lesions in Libman-Sacks disease with consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. Ame J Path 1940;16:375-408.
- Esteves J. Patologia do Colagénio e Dermatologia. Trab Soc Portug Dermat e Vener 1956; XIV: 99-125.
- Morais David A e Trincão C. Alguns Comentários a Propósito do Fenómeno L.E. Trab. Soc Portug Dermat e Vener 1951; IX(4): 291-297.
- Keil H. Dermatomyositis and Systemic Lupus Erythematosus; II Comparative Study of Essential Clinicopathologic Features. Arch Intern Med 1940; 66:339-383.
- Cordeiro A. e Costa H. O Diagnóstico do Lúpus Eritematoso Agudo Disseminado pelos Métodos de Imunofluorescência. Gazeta Méd Port 1963; XVI (6): 521: 526.
- Pincus T, Schur PH, Rose JA; Decker and Talal N. Measurement of serum DNA binding activity in SLE. N Engl J Med 1969;268:701-706.
- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG and Holman HR. Mixed Connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972; 52:148-159.
- Tufanelli DL. Cutaneous immunopathology: recent observations. J Invest Dermatol 1975; 65:143-153.
- Bielschowski M and Goodal CM. Origin of the in bred New Zeland mouse strains Cancer 1970; 30:834-836.
- Howie JB and Helyer. The immunology and pathology of NZB mice Adv Immunol 1968;9:215-266.
- Hughes GVR. Thrombosis, Abortion, Cerebral Disease, and Lupus Anticoagulant. Br Med J 1983; 287:1088-1089
- Harris EN, Boyei ML, Mackworth-Young CG, Gharavi AE, Patel BM, Loizou S, Hughes GRV. Anticardiolipine antibodies detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. Lancet 198: 1211-1213
- Hench, PS, Kendall, EC, Slocumb, CH and Polley, HF Effect of Hormone of Adrenal Cortex and of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone on Rheumatoid Arthritis. Proc. Mayo Clin 1949;24:181-197.
- Cameron JS, Boulton-Jones M, Robinson R et al. Treatment of Lupus nephritis with cyclophosphamide. Lancet 1970; 2: 846-849.
- Donadio JV Jr., Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH and McDuffie FC. Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and Azathioprine. Ann Inter Med 1972;77:829-835.
- Amato Lusitano. Centúria de Curas Mediciniais vol. II; Cura XXXVII. 1551. Edição actualizada da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.
- Zacuto Lusitano. Praxis Historiarum. L. I. Observatio LXXVI. 1642.
- Almeida A. Tratado de inflamação, precedido da physiologia, e pathologia necessárias para a intelligencia da theoria desta molestia. Londres 1812.
- Gomes, BA. Ensaio Dermosographico ou Succinta e Systemática Descrição das Doenças Cutâneas. Lisboa 1820.
- Moreira, JR. Lúpus Vulgar. Breve estudo desta doença. Dissertação inaugural. Escola Médico-cirúrgica do Porto 1887.
- Azevedo Neves JAP. O Método de Finsen para o tratamento do Lúpus Vulgar. Lisboa, Imprensa Nacional 1904.
- Collaço CJR. Sobre o Tratamento do Lúpus. Dissertação inaugural. Escola Médico-cirúrgica de Lisboa 1907.
- Sofia Conceição Quintino. O lúpus eritematoso e a Finsiterapia. Jornal Soc Ciências Médicas de Lisboa. 1924; LXXXVIII: 430-452.
- Morais David A, Trincão C, Parreira F e Parreira M. O Fenómeno L.E. no Lúpus eritematoso disseminado. Anais do Inst Med Tropical 1951; 8:153.
- Silva Horta J e Morais David A. Lúpus eritematoso disseminado agudo, com endocardite verrugosa atípica (Libman-Sacks) e extraordinária riqueza de quadros morfológicos. Comunicação apresentada ao VII Congresso Anatómico Luso-Hispano-Americano 1951.
- Mendonça da Cruz J. Lúpus eritematoso Disseminado. Considerações baseadas em alguns progressos recentes. Gazeta Med Portug 1950; III (1): 217- 229.
- Trincão M, Leitão A, Trincão R. Lúpus eritematoso disseminado (Lupo-eritemato-viscerite maligna). Trab Soc Portug Dermat e Venerol 1952; X (3): 129-145.
- Barba F e Roda J. A propósito de um caso de lúpus eritematoso agudo com demonstração do fenómeno L.E. Trab Soc Portug Dermat e Venerol 1955; XIII (2): 71-102.
- Norton Brandão F. Considerações acerca do lúpus eritematoso disseminado (estudo de 6 casos). Trab Soc Portug Dermat e Venerol 1957; XV (1): 31-40.
- Humberto Costa e Norton Brandão F. Formas frustes de lupus eritematoso disseminado. Lúpus eritematoso fixo “versus” formas frustes de lupus eritematoso disseminado. Gazeta Med Portug 1964; XVII (4): 493-450.
- Ducla Soares A. Introdução ao estudo da patologia renal. Algumas notas sobre a classificação nosológica. O Médico 1951; Separata 22:3-11.
- Diaz Gonçalves M. Lúpus eritematoso agudo disseminado (Lupo-eritemato-viscerite-maligna). A propósito duma forma hepática: Dissertação de Licenciatura. Faculdade de Medicina de Coimbra 1955.
- Soares da Costa JT. Lúpus eritematoso sistematizado. Tese de licenciatura

apresentada à Faculdade de Medicina de Lisboa 1958.

44. Braga da Cruz FJA. Lúpus eritematoso disseminado. Algumas considerações a propósito dum caso clínico. Dissertação de licenciatura apresentada à Faculdade de Medicina do Porto 1960.

45. Dutschmann L, Ferreira C, Pinto MF, Bordalo e Sá O, Ribeiro M, Nogueira Costa. O Lúpus Eritematoso Disseminado. (A propósito da revisão de 49 casos). Acta Méd Portug 1984; 5: 263-270.

46. Faustino Ferreira N, Martins J, Riso MN, Soromenho FC, Riscado MV e Monteiro Baptista LM. O Lúpus Eritematoso Disseminado (Revisão de 20 casos). Acta Med Portug 1988; 1: 17-28.

47. Paiva T, Canas da Silva J, Pimentel T, Romeu JC, Rosa A., Rosa CM, Fred A, Viana Queiroz M. Neurophysiological Tests In Neurolupus. Acta Med Portug 1988; 4/5/6: 261-264.

48. Dutschmann L, Ferreira C, Sousa GV, Miranda MI, Santos MJ, Pereira MJ, Lourenço ML, Soares da Costa JT e Nápoles Sarmiento JL. Manifestações Cardíacas das Doenças do Conectivo. Acta Med Portug 1989; 2: 103-110.

49. Santos MJ, Pereira da Silva, J, Matos AA, e Viana Queiroz M. Lúpus eritematoso Sistémico na década de oitenta. Revisão de 232 casos clínicos. Boletim Faculdade de Medicina de Lisboa 1992; III (5): 90-92.

50. Dias MM, Pinto MG, Moura C, Anes MM, Lacerda e Costa, MH. Lúpus eritematoso sistémico. Revisão de 78 casos observados no Serviço de Dermatologia do Hospital de Curry Cabral. Arquivos de Medicina 1993; 7(3): 187-193.

51. Marques Gomes MA, Sousa J, Correia M, Filipe PL, Torres P, Freitas JP, Guerra Rodrigo F. Manifestações Cutâneas do Lúpus Eritematoso. Revisão de 310 casos. Revista do Interno 1993; 3 (Supl. B): 4-16.

52. Ferreira CAM. Reactividade Imunológica no Lúpus Sistémico; sua possível correlação com padrões clínicos e espectro de aminas com função neural. Dissertação para o grau de Doutor apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa 1998.