

FAGOCITOSE POR NEUTRÓFILOS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

WILMA CARVALHO NEVES FORTE*, RAFAEL M. ALMEIDA, GILBERTO DA SILVA CAIRO BIZUTI, DANIEL NEVES FORTE, SIMONE BRUNO, FRANCISCO S. RUSSO FILHO, CARLOS ALBERTO CONCEIÇÃO LIMA

Trabalho realizado na disciplina de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Clínica Médica do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

RESUMO – OBJETIVO. Avaliar a presença de imunocomplexos e a atividade fagocitária de polimorfonucleares neutrofílicos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) com e sem sinais e sintomas de atividade da doença.

MÉTODOS. Analisou-se o sangue periférico de 55 indivíduos, sendo 10 pacientes com forma ativa da doença, 15 fora de atividade e 30 indivíduos saudáveis. Foi utilizada imunodifusão radial para identificação de imunocomplexos e estudada a etapa de ingestão da fagocitose por neutrófilos com partículas de zimosan.

RESULTADOS. Observou-se a presença de crioprecipitado constituído por IgM, IgG, IgA, componentes C3 e C4 do complemento nos pacientes com LES. As médias aritméticas da ingestão por neutrófilos de partículas de zimosan incubado com soro homólogo e

zimosan incubado com soro autólogo mostraram uma diminuição significativa ($p < 0.05$) para os pacientes com LES em atividade quando comparadas as de pacientes com LES fora de atividade e de indivíduos saudáveis.

CONCLUSÃO. Concluímos haver presença de imunocomplexos nos pacientes com LES em atividade e fora de atividade e uma diminuição da fagocitose por neutrófilos no grupo de pacientes com LES em atividade. As conclusões do presente estudo são coerentes com a patogênese da doença e com a alta mortalidade por infecções nesses pacientes.

UNITERMOS: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Fagocitose. Neutrófilos imunocomplexos.

INTRODUÇÃO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é considerada doença auto-imune, com inflamação em diferentes órgãos, apresentando anticorpos reativos a antígenos nucleares, citoplasmáticos e de membrana celular. A auto-imunidade é um fenômeno fisiológico, em que há reação de anticorpos com auto-antígenos em indivíduos saudáveis. As doenças auto-imunes se manifestam quando essas reações são excessivas, levando a lesão tecidual.

No LES são descritos como sinais e sintomas mais frequentes: fadiga, anemia, febre, perda ponderal, artralgia, artrite, erupção tipo borboleta, fotossensibilidade, alopecia, linfadenopatia, pleurite, pericardite, diarreia, anemia, vasculite, síndrome nefrítica, doenças do sistema nervoso central, distúrbios da personalidade. São considerados critérios de doença lúpica: eritema malar, eritema discóide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrites, serosites, distúrbios renais, neurológicos, he-

matológicos, imunológicos e presença de anticorpos antinucleares¹. No hemograma de pacientes com doença lúpica podem ser observados: anemia leve ou moderada, valores de hematócrito 30% abaixo do normal, leucopenia com 4.000 células por milímetro cúbico, neutropenia, linfopenia e plaquetopenia¹. Entre os exames encontram-se: presença de crioglobulina; anticorpos antinucleares em 95% dos casos em atividade; anticorpos anti-DNA em 50% dos casos em atividade; anticorpos anti-histona ou anti complexo ácido desoxiribonucleico-histona em 70% dos pacientes; complemento sérico total, componentes C2, C3, C4 muitas vezes diminuídos e exames de atividade inflamatória alterados nas fases de atividade da doença, sendo considerados específicos achados de anticorpos anti-DNA de dupla hélice.

É considerada doença lúpica quando o paciente apresenta quatro ou mais dos critérios referidos pela Associação Americana de Reumatologia¹: eritema malar, eritema discóide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrites, serosites, distúrbios renais, neurológicos, hematológicos, imunológicos e presença de anticorpos antinucleares. Na fase ativa da doença há alterações dos exames de atividade

inflamatória e aumento da pontuação dos critérios SLEDAI².

O diagnóstico de Lúpus em atividade é importante, pois esse diagnóstico é fundamental, uma vez que o prognóstico depende do tratamento precoce da doença. A falta desse diagnóstico pode levar a consequências graves como insuficiência renal e até mesmo óbito. Assim, é de fundamental importância tudo o que possa contribuir para a detecção de LES em atividade.

OBJETIVO

Nosso objetivo foi estudar a presença de imunocomplexos séricos, identificar a composição dos mesmos e avaliar a etapa de ingestão da fagocitose por polimorfonucleares neutrofílicos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico em atividade e na ausência de atividade da doença, comparando os resultados aos de indivíduos saudáveis.

CASUÍSTICA

Os pacientes foram selecionados no Setor de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica durante um período de três anos. Os exames foram realizados no Laboratório de Imunologia.

*Correspondência:

Al. Barros, 399 Apto. 162 Higienópolis
São Paulo - Brasil

Cep: 01232001 - Tel/fax. 3666-7150

Foi analisado o sangue periférico de 55 indivíduos, sendo 10 pacientes com sinais e sintomas de atividade de LES, 15 pacientes com LES sem sinais ou sintomas de atividade da doença no momento da coleta e 30 indivíduos saudáveis.

Foram observados os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos três grupos: ambos os sexos; faixa etária de 21 a 55 anos; sem desnutrição (excluída por parâmetros antropométricos); sem terem recebido imunossuppressores, imunizações ou transfusões sanguíneas nos últimos três meses; sem cirurgias recentes; não portadores de asma brônquica, urticária, dermatite atópica, alergia alimentar; sem sinais ou sintomas de imunodeficiências; sem sinais clínicos ou hematológicos de infecção; sem outras doenças sistêmicas associadas.

Para a seleção dos pacientes com LES foi constatada a presença de quatro ou mais dos critérios de atividade de LES da Associação Americana de Reumatologia¹: eritema malar, eritema discóide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrites, serosites, distúrbios renais, neurológicos, hematológicos, imunológicos, além de presença de anticorpos antinucleares (anti-DNA de dupla hélice), sem alterações dos exames da atividade inflamatória no momento da avaliação.

Os pacientes em atividade inflamatória lúpica foram selecionados ao apresentarem sinais e/ou sintomas de doença após um período de remissão, exames laboratoriais com aumento dos títulos de anticorpos anti-DNA de dupla hélice, diminuição do complemento total (CH50), diminuição do componente C3 do complemento, aumento da fração de gamaglobulina na eletroforese de proteínas, aumento da velocidade de hemossedimentação, aumento de mucoproteínas e alterações laboratoriais do órgão comprometido, aumentando assim a pontuação dos critérios de SLEDAI². Nos dois grupos de pacientes com LES foram excluídos aqueles que haviam recebido corticoterapia nos últimos três meses. Os pacientes dos dois grupos apresentavam dois a quatro anos de início de doença. Os pacientes foram selecionados durante um período de três anos.

Todos os pacientes foram informados que parte da coleta do sangue periférico seria destinada à pesquisa científica, concordando e

Tabela 1 – Médias aritméticas e desvios padrão da porcentagem de neutrófilos que apresentaram três ou mais vacúolos fagocíticos com partículas de zymosan entre 200 neutrófilos de pacientes com LES em atividade, de pacientes com LES fora de atividade e de indivíduos saudáveis

		LES em atividade	LES fora de atividade	Indivíduos saudáveis
Fagocitose controle	Média	25,6	31,6	30,9
	Desvio Padrão	5,60	7,78	7,41
Fagocitose com SH	Média	54,7*	65,3	66,8
	Desvio Padrão	8,71	5,73	6,46
Fagocitose com SA	Média	59,5*	70,2	71,4
	Desvio Padrão	6,08	5,65	6,45

*diferenças estatisticamente significativas do grupo de pacientes em atividade lúpica em relação ao grupo de pacientes com LES fora de atividade e ao grupo de indivíduos saudáveis ($p < 0,05$)

SH: soro homólogo

SA: soro autólogo

autorizando a realização desta, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

MÉTODOS

Os exames foram realizados *in vitro* no Laboratório de Imunologia. Para análise do imunocomplexo foram colhidas amostras de sangue à temperatura ambiente, aguardada a retração do coágulo a 37°C. O material foi centrifugado a 2000rpm e 3ml de soro foram armazenados a 3°C por 10 dias. O material foi então centrifugado a -4°C e 5000rpm por 15 minutos e a seguir lavado por 10 vezes com solução salina. A crioglobulina assim formada foi então colocada em placas de imunodifusão radial simples para IgM, IgG, IgA, componentes C3 e C4 do complemento. As medidas dos diâmetros do anel de precipitação foram convertidas para concentrações conforme padronização para cada lote de placas utilizadas.

Para avaliação da ingestão fagocitária foram separados neutrófilos por sedimentação espontânea, à temperatura de 37°C. Foram contados 10⁶ neutrófilos/ml e realizados três ensaios em tubos de Leighton: 1°. neutrófilos incubados com 10⁸ partículas de zimosan (Zy) por ml; 2°. neutrófilos, Zy na mesma concentração e 200 µl de "pool" de soro homólogo (SH); 3°. neutrófilos, Zy e 200 µl de soro autólogo (SA). Após incubação por duas horas com CO₂ a 50% e temperatura de 37°C, foram contados o número de neutrófilos (corados pó Leishman) que apresentavam três ou mais vacúolos fagocíticos, entre um número

fixo de duzentos neutrófilos. Os exames para a avaliação da fagocitose por neutrófilos foram realizados em duplicata.

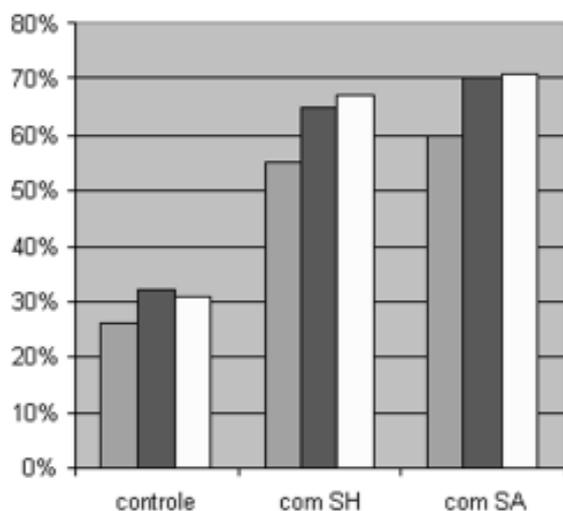
RESULTADOS

Observou-se formação de crioprecipitados constituídos por IgM, IgG, IgA, componentes C3 e C4 do complemento nos dez pacientes estudados com LES em atividade (100%) e em 13 dos pacientes sem atividade da doença (86,66%). No presente estudo não houve formação de imunocomplexo em nenhum dos indivíduos saudáveis estudados.

As médias aritméticas da ingestão por neutrófilos de partículas de zimosan, zimosan incubado com soro homólogo e zimosan incubado com soro autólogo foram, respectivamente, 25.6, 54.7, 59.5 em pacientes com doença em atividade, 31.6, 65.3, 70.2 em pacientes fora de atividade e 30.9, 66.8, 71.4 em indivíduos saudáveis, mostrando uma diminuição significativa para os pacientes com doença em atividade quando comparadas as demais. Para o teste de significância foi utilizado o "t de Student", sendo considerada significativa a probabilidade menor que 0,05.

A Tabela 1 e o Gráfico 1 apresentam os valores da atividade fagocitária por polimorfonucleares neutrofílicos nos pacientes com LES em atividade nos ensaios realizados: neutrófilos incubados com Zy, neutrófilos incubados com Zy e soro homólogo, neutrófilos incubados com Zy e soro autólogo, quando comparados aos resultados observados para os pacientes com LES sem atividade atual ($p < 0,05$)

Gráfico I – Porcentagem de neutrófilos que apresentaram três ou mais vacúolos fagocíticos com partículas de zymosan entre 200 neutrófilos de pacientes com LES em atividade, de pacientes com LES fora de atividade e de indivíduos saudios



Fagocitose por neutrófilos: controle, com soro homólogo (SH), com soro autólogo (SA).

- Pacientes com LES em atividade: diferença significativa para SH e SA ($p < 0.05$) (em relação aos grupos de pacientes fora de atividade e de indivíduos saudios) e sem diferença significativa na comparação dos ensaios com SH e SA dos pacientes em atividade.
- Pacientes com LES fora de atividade
- Indivíduos saudios

e aos de indivíduos saudios ($p < 0,05$). A comparação entre os valores da fagocitose para pacientes com LES sem atividade atual e indivíduos saudios não mostrou diferença estatisticamente significativa. Também não foi observada diferença entre os ensaios com SH e SA do grupo de pacientes em atividade lúpica.

DISCUSSÃO

Em nossa casuística, fizemos uma seleção rigorosa dos pacientes com LES e dos indivíduos saudios, para que pudéssemos afastar condições que por si só pudessem alterar a resposta imunológica, como presença de processos infecciosos, intervenções cirúrgicas, pós-anestésicos, pacientes com sinais ou sintomas de alergias, imunodeficiências ou outras doenças.

Para a seleção de pacientes com LES, seguimos os critérios da Associação Americana de Reumatologia, que considera portador de LES quando o paciente apresenta quatro ou mais dos onze critérios já apontados¹. Tais critérios têm sido utilizados por apresentarem 96% de sensibilidade e de especificidade².

Foram excluídos ainda pacientes com LES

que estivessem recebendo corticoterapia nos últimos três meses, tentando-se evitar outra variável. Os exames foram colhidos antes de reiniciar a corticoterapia. Todos esses motivos fizeram com que levássemos maior tempo para a seleção de nossa casuística, apesar do grande número de pacientes atendidos pela Instituição.

A presença de anticorpos antinucleares, como um dos nossos critérios de seleção, é considerada importante pela maioria dos autores, inclusive já tendo sido descrita uma correlação negativa entre anticorpos IgM anti-dsDNA e nefrite lúpica³.

Os pacientes estudados portadores de LES eram principalmente do sexo feminino, dado coerente com a literatura. Ativação policlonal de auto-anticorpos são relacionadas a algumas situações, como metabolismo anormal estrogênico, fato já listado entre as causas da maior prevalência de LES no sexo feminino⁴.

Nossos resultados mostraram a presença de imunocomplexos circulantes em 100% dos pacientes com LES em atividade da do-

ença e em 86,66% dos pacientes com doença fora da fase de ativa, indicando a importância destes complexos no Lúpus. Estes achados são coerentes com pesquisas que concluem que imunocomplexos circulantes, durante condições patológicas, são formados em quantidades significativas e se depositam em rim ou outros locais, levando a danos teciduais⁵ e que no LES diferentes genótipos de receptores Fc para IgG de complexos imunes circulantes propiciam lesões em órgãos por deposição dos mesmos⁶. Em nenhum dos indivíduos considerados saudáveis estudados encontramos imunocomplexos circulantes, apesar de ser possível o encontro destes complexos em indivíduos saudios.

A composição dos imunocomplexos constituídos por IgM, IgG, IgA, componentes C3 e C4 do complemento observada no presente estudo é coerente com o conhecimento de que auto-anticorpos são principalmente de origem IgM, IgG e IgA, havendo união a componentes do complemento. Os imunocomplexos formam halos de precipitação quando devidamente separados e colocados em placas de agarose contendo anti-IgM, anti-IgG, anti-IgA, anti-C3 e anti-C4, fato que não ocorre com precipitados de fibrinogênio.

Em várias situações auto-anticorpos unidos a antígenos podem levar ao acionamento do sistema complemento, podendo dar origem a imunocomplexos; auto-anticorpos anti-dsDNA, anti-proteínas P ribossomais são específicos em LES e podem apresentar variabilidade com a atividade da doença⁷. Foi descrita anteriormente uma correlação entre níveis de auto-anticorpos anti-DNA e DNA de imunocomplexos específicos⁵. Tais complexos fazem parte de reação de hipersensibilidade tipo III, que é um dos componentes da patogênese do LES. Sendo assim, é provável que imunocomplexos estejam mais presentes na fase ativa da doença.

Para a análise da etapa de ingestão da fagocitose por neutrófilos empregamos as técnicas descritas e já utilizadas anteriormente⁸⁻¹⁰. A fagocitose de partículas de zymosan utilizada em nossa metodologia avalia a etapa da ingestão por neutrófilos e é semelhante à usada anteriormente para monócitos^{9,10}, pois monócitos e neutrófilos apresentam receptores análogos para fagocitose. A incubação de neutrófilos com soro faz com que o complemento seja ativado pelo zymosan, resul-

tando na ativação dos componentes C3b e C5b que se unem a essas partículas, tendo como consequência a ingestão.

O primeiro ensaio (controle) verifica a migração espontânea das células, sem estímulos fagocitários, verificando apenas a ingestão espontânea das células e a viabilidade do método. O fato de não haver diferença significativa neste primeiro ensaio é esperado e indica que o método está sendo realizado de forma correta.

A diferença significativa observada para o segundo ensaio (células incubadas com Zy e "pool" de soro humano normal) e para o terceiro ensaio (células, Zy e soro do próprio paciente) indica uma diminuição da fagocitose nos pacientes em atividade lúpica quando comparados aos pacientes fora de atividade e aos indivíduos saudáveis. O fato de não ter sido observada diminuição significativa entre o segundo e terceiro ensaio do grupo de pacientes em atividade lúpica afasta a possibilidade de diminuição da fagocitose por um problema devido a soro homólogo ou autólogo, indicando que a diminuição seja devida a problema intrínseco do neutrófilo^{8,10}, ou seja, mostrando uma diminuição da atividade neutrofilica nesses pacientes.

Na primeira etapa da fagocitose há ingestão da partícula a ser fagocitada através de receptores para C3b, presentes nos polimorfonucleares neutrofilicos, com a formação do vacúolo fagocítico. Em seqüência, há a etapa da digestão no fagolisossoma, formado pela liberação de grânulos citoplasmáticos neutrofilicos no vacúolo fagocítico. O principal mecanismo da digestão é o aumento do metabolismo oxidativo através da mieloperoxidase e citocromo b558, com formação de ânion peróxido, ácido hipocloroso, peróxido de hidrogênio e consequente digestão do material ingerido.

No presente estudo observamos uma diminuição significativa na etapa de ingestão da fagocitose por neutrófilos nos pacientes com LES em atividade. Polimorfonucleares neutrofilicos são de grande importância na eliminação de imunocomplexos circulantes.

Níveis elevados de moléculas de adesão, como selectina, ICAM-1 e VCAM-1, foram observadas em várias doenças inflamatórias, sugerindo uma participação destas moléculas no Lúpus Eritematoso Discóide¹². Há descrição de aumento da L

selectina em LES⁷. Estes fatos poderiam indicar a importância do afluxo de neutrófilos para determinados locais no Lúpus, uma vez que estas moléculas de adesão são necessárias para a migração transendotelial de polimorfonucleares neutrofilicos.

Acredita-se que células LE (lúpus eritematosas) representem fagocitose por granulócitos de núcleos celulares em que tenha ocorrido despolimerização no DNA e opsonização deste por fatores séricos, como por anticorpos antinucleares e componente C3b do complemento¹³. Certos anticorpos antinucleares são capazes de induzir apoptose após sua penetração na célula; os corpos apoptóticos são então ingeridos por fagócitos¹³. Estes dados também sugerem a importância de neutrófilos em LES. Sabe-se ainda que anomalias na produção de fatores de crescimento de macrófagos e de citocinas estimuladoras das funções macrofágicas estão de alguma forma relacionados à lesão renal lúpica¹⁴, também sugerindo a importância destes fagócitos.

Pesquisas sobre polimorfismo genético para receptores Fc de imunocomplexos mostram correlação entre certos genótipos destes receptores e presença de doença lúpica e que tais receptores teriam importância no clearance de imunocomplexos por fagócitos¹⁵.

Plasmaferese, ou seja, remoção de componentes deletérios do plasma, tem sido utilizada em infecções, septicemias, hiperlipidemia, remoção de toxinas e também para remoção de imunocomplexos¹⁶, sugerindo mais uma vez a importância da eliminação de imunocomplexos na doença.

Não encontramos estudos da atividade de ingestão da fagocitose por neutrófilos no LES em humanos. Pesquisas em camundongos mostram *in vitro* que a indução com TGFβ para uma menor atividade de polimorfonucleares neutrofilicos acelera a auto-imunidade e maior suscetibilidade a infecções bacterianas como *Staphylococcus aureus*¹¹.

CONCLUSÕES

O presente trabalho mostra presença de imunocomplexos em pacientes com LES em atividade e fora de atividade, constituídos por IgG, IgM, IgA, componentes C3 e C4 do complemento. Mostra ainda uma

diminuição da fagocitose por neutrófilos de pacientes somente na forma ativa de LES. Este achado é compatível com a etiopatogenia do LES, uma vez que seria esperada uma perfeita atividade fagocitária de polimorfonucleares neutrofilicos, o que poderia evitar a deposição de imunocomplexos e consequentes danos teciduais. A disfunção neutrofilica é ainda compatível com a alta mortalidade e morbidade no LES por processos infecciosos bacterianos.

SUMMARY

THE PHAGOCYTOSIS BY POLYMORPHONUCLEAR NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

OBJECTIVE. To evaluate the presence of immune complexes and the phagocytes by polymorphonuclear neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus, with and without disease activity.

METHODS. The peripheral blood of 55 subjects was analyzed. Ten of those subjects had disease activity, 15 had not disease activity, and 30 were healthy. We used radial immune diffusion to detect immune complexes. The phagocytic function was estimated by the ingestion of zymosan by polymorphonuclear neutrophils.

RESULTS. In this study we found the presence of immune complexes formed of IgM, IgG, IgA, and complement component C3 and C4 in LES patients. The arithmetic average of zymosan particles ingested by the neutrophils incubated with homologous human serum and autologous human serum was significantly decreased ($p < 0.05$) in the LES activity patients when we compare with the group without activity, and the control group.

CONCLUSION. We conclude that there are immune complexes in the LES patients with and without disease activity, and there is a reduction in the digestive step of the phagocytes by polymorphonuclear neutrophils in patients with disease activity. The conclusions of the present study are according with the pathogenesis of the disease and with the high mortality in these patients. [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(1): 35-9]

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus. Phagocytes. Polymorphonuclear neutrophils and immune complexes.

REFERÊNCIAS

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
2. Bombadier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. Committee on prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35:630-40.
3. Witte T, Hartung K, Sachse C, Matthias T, Fricke M, Deicher H, et al. IgM anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1998; 18:85-91.
4. Isenberg, DA. Systemic lupus erythematosus: immunopathogenesis and the card game analogy. *J Rheumatol Suppl* 1997; 48:62-6.
5. Nezlin R. A quantitative approach to the determination of antigen in immune complexes. *J Immunol.Methods* 2000; 237:1-17.
6. Sato H, Iwano M, Akai Y, Nishino T, Fujimoto T, Dohi K, et al. Fc gamma RIIa polymorphism in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10:97-101.
7. Sfikakis PP, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, Mavrikakis M. Circulating P- and L-selectin and T-lymphocyte activation and patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Autoimmun* 1999; 18:28-32.
8. Forte WCN, Gonzales CCL, Carignani S, Mimica I. Avaliação de neutrófilos na desnutrição moderada. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45:147-51.
9. Forte WCN, Almeida A, Leão, RC. Resposta fagocitária e atividade quimiotática em crianças eutróficas. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1990; 45:256-9.
10. Forte WCN, Mário AC, Costa AA, Henriques LS, Gonzáles C, Franken RA. Immunological evaluation in infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76:48-52.
11. Caver TE, O'Sullivan FX, Gold LI, Gresham HD. Intracellular demonstration of active TGFbeta1 in B cells and plasma cells of autoimmune mice. *J Clin Invest* 1996; 98:2496-506.
12. Nyberg F, Acevedo F, Stephansson E. Different patterns of soluble adhesion molecules in systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 1997; 6:230-5.
13. Schmidt AS, Pérez RB, Ruiz AA. LE cells result from phagocytosis of apoptotic bodies induced by antinuclear antibodies. *J Autoimmun* 2000; 15:15-20.
14. Foster MH, Kelley VR. Lupus nephritis: update on pathogenesis and disease mechanisms. *Semin Nephrol* 1999; 19:173-81.
15. Dijkstra HM, Bijl M, Fijnheer R, Scheepers RH, Oost WW, Jansen MD, et al. Fc gamma receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus: association with disease and in vivo clearance of immune complexes. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2793-800.
16. Bartges JW. Therapeutic plasmapheresis. *Semin Vet Med Surg* 1997; 12:170-7.

Artigo recebido: 10/09/2001
 Aceito para publicação: 03/06/2002
