



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica



Evandro Mendes Klumb^{a,*}, Clovis Artur Almeida Silva^b, Cristina Costa Duarte Lanna^c, Emilia Inoue Sato^d, Eduardo Ferreira Borba^e, João Carlos Tavares Brenol^f, Elisa Martins das Neves de Albuquerque^a, Odirlei Andre Monticielo^g, Lilian Tereza Lavras Costallat^h, Luiz Carlos Latorreⁱ, Maria de Fátima Lobato da Cunha Sauma^j, Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá^e e Francinne Machado Ribeiro^a

^a Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^e Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brasil

^f Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^g Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^h Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

ⁱ Serviço de Reumatologia, Hospital de Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil

^j Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 26 de agosto de 2014

Aceito em 14 de setembro de 2014

On-line em 1 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Nefrite lúpica

Terapêutica

Brasil

Consenso

R E S U M O

Objetivo: Elaborar recomendações para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica no Brasil.

Método: Revisão extensa da literatura com seleção dos artigos com base na força de evidência científica e opinião dos membros da Comissão de Lúpus Eritematoso Sistêmico da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Resultados e conclusões: 1) A biópsia renal deve ser feita sempre que possível e houver indicação e quando não for possível, o tratamento deve ser orientado com base na inferência da classe histológica. 2) Devem ser implementadas medidas e cuidados idealmente antes do início do tratamento, com ênfase na atenção ao risco de infecção. 3) Devem-se compartilhar riscos e benefícios do tratamento com pacientes e familiares. 4) O uso da hidroxiquina (preferencialmente) ou difosfato de cloroquina é recomendado para todos os pacientes (exceto contra-indicação) durante as fases de indução e manutenção. 5) A avaliação da eficácia do tratamento deve ser feita com critérios objetivos de resposta (remissão completa/remissão parcial/refratariedade). 6) Os IECA e/ou BRA são recomendados como antiproteinúricos para todos os pacientes (exceto contra-indicação).

* Autor para correspondência.

E-mail: klumb@uol.com.br (E.M. Klumb).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

7) A identificação de sinais clínicos e/ou laboratoriais sugestivos de GN laboratoriais sugestivos de glomerulonefrite proliferativa ou membranosa deve indicar início imediato de terapia específica incluindo corticosteroides e agente imunossupressor, mesmo que não seja possível comprovação histológica. 8) O tempo de uso dos imunossupressores deve ser no mínimo de 36 meses, mas eles podem ser mantidos por períodos mais longos. A sua suspensão só deve ser feita quando o paciente atingir e manter remissão completa sustentada. 9) Deve-se considerar nefrite lúpica refratária quando a remissão completa ou parcial não for alcançada após 12 meses de tratamento adequado, quando uma nova biópsia renal deve ser considerada para auxiliar na identificação da causa da refratariedade e decisão terapêutica.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Lupus nephritis
Therapeutics
Brazil
Consensus

Objective: To develop recommendations for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis in Brazil.

Method: Extensive literature review with a selection of papers based on the strength of scientific evidence and opinion of the Commission on Systemic Lupus Erythematosus members, Brazilian Society of Rheumatology.

Results and conclusions: 1) Renal biopsy should be performed whenever possible and if this procedure is indicated; and, when the procedure is not possible, the treatment should be guided with the inference of histologic class. 2) Ideally, measures and precautions should be implemented before starting treatment, with emphasis on attention to the risk of infection. 3) Risks and benefits of treatment should be shared with the patient and his/her family. 4) The use of hydroxychloroquine (preferably) or chloroquine diphosphate is recommended for all patients (unless contraindicated) during induction and maintenance phases. 5) The evaluation of the effectiveness of treatment should be made with objective criteria of response (complete remission/partial remission/refractoriness). 6) ACE inhibitors and/or ARBs are recommended as antiproteinuric agents for all patients (unless contraindicated). 7) The identification of clinical and/or laboratory signs suggestive of proliferative or membranous glomerulonephritis should indicate an immediate implementation of specific therapy, including steroids and an immunosuppressive agent, even though histological confirmation is not possible. 8) Immunosuppressives must be used during at least 36 months, but these medications can be kept for longer periods. Its discontinuation should only be done when the patient achieve and maintain a sustained and complete remission. 9) Lupus nephritis should be considered as refractory when a full or partial remission is not achieved after 12 months of an appropriate treatment, when a new renal biopsy should be considered to assist in identifying the cause of refractoriness and in the therapeutic decision.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune cuja etiopatogenia envolve múltiplos genes, fatores hormonais e ambientais. É uma doença pleomórfica com ampla variabilidade fenotípica de apresentação, gravidade e curso clínico e evolui habitualmente com períodos de atividade e de remissão. A maioria dos pacientes tem um curso relativamente benigno, porém a sobrevida global é menor quando comparada à da população geral, com razão de mortalidade padronizada de 2,4 a 6,4.¹ As principais causas de morte são: infecção, atividade da doença, doença cardiovascular, lesão renal e câncer (A).¹⁻³ A morbimortalidade é particularmente elevada nos pacientes com acometimento renal

(C).²⁻⁹ A glomerulonefrite (GN) é a causa mais frequente do uso de doses elevadas de corticosteroides (CE) e imunossupressores, a condição que mais requer internação hospitalar e o principal fator relacionado ao aumento da mortalidade. A progressão para insuficiência renal crônica terminal ou, mais modernamente, doença renal crônica estabelecida (DRCe), definida por taxa de filtração glomerular (TFG) ≤ 15 mL/minuto, com necessidade de terapia renal substitutiva, ocorre em 10% a 30% dos pacientes, principalmente nos que apresentam glomerulonefrite proliferativa (GNP).^{10,11} Ao mesmo tempo, nos pacientes com LES em diálise, a sobrevida em cinco anos é menor do que a dos indivíduos em diálise sem LES.⁹

O envolvimento renal no LES ocorre clinicamente em cerca de 60% dos pacientes e pode determinar alterações

tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. No entanto, é o envolvimento desse último compartimento que determina a maior parte dos sinais e sintomas da nefrite lúpica (NL) (B).¹² À semelhança das manifestações em outros sistemas, a NL também apresenta graus distintos de gravidade, com períodos de atividade e remissão, que determinam a escolha dos agentes terapêuticos a serem empregados (B).¹³ Na prática clínica, nem sempre é possível fazer a biópsia renal, embora esse seja um procedimento relativamente simples quando feito por profissionais experientes.¹⁴ A biópsia permite o reconhecimento de marcadores diagnósticos e prognósticos que podem influenciar a escolha terapêutica. Para os pacientes não submetidos à biópsia renal, e para todos ao longo da evolução, usam-se marcadores clínicos e laboratoriais que auxiliam a caracterizar a gravidade e atividade da GN (B)¹⁵ e orientam o uso dos agentes imunomoduladores e/ou imunossuppressores.

O objetivo principal do tratamento é alcançar a remissão completa (RC), que está associada a bom prognóstico em longo prazo.^{11,16} No entanto, apesar dos esquemas terapêuticos atuais, menos do que 50% dos pacientes com NL obtém RC após os primeiros seis meses de tratamento (B).¹⁷⁻¹⁹

O presente consenso tem como objetivo apresentar as principais recomendações para a abordagem clínica da NL, que envolvem diagnóstico, prognóstico, tratamento (indução e manutenção), cuidados durante o uso dos medicamentos, terapia adjuvante à imunossupressão, abordagem dos casos refratários e identificação de comorbidades associadas, todos contextualizados à realidade do nosso país.

Material e métodos

Este consenso foi elaborado após uma revisão sistemática da literatura associada à opinião de 13 reumatologistas com experiência clínica em NL, 11 dos quais compõem a Comissão de LES da SBR, além de dois convidados (CAAS e EMNA). A revisão sistemática da literatura, que incluiu a seleção prévia de uma série de questões previamente identificadas pelo grupo de trabalho, e as votações das recomendações foram feitas de acordo com o método Delphi modificado. As bases de dados incluíram o Medline, Scielo, Pubmed e Embase até novembro de 2013. Os participantes, após terem analisado os dados obtidos na literatura, expressaram sua opinião sobre cada tema em discussões via internet e votaram sobre as recomendações de forma confidencial. As votações ocorreram em reuniões presenciais em maio e julho de 2014 de forma hierarquizada de acordo com as seguintes opções: a) concordo completamente; b) concordo com alguma reserva; c) concordo com muitas reservas; d) rejeito com reservas; e) rejeito completamente. Quando não havia concordância de pelo menos 70% dos participantes (para as opções a, b ou c), foram feitas novas discussões seguidas de ajustes para a recomendação e novas votações até o alcance desse percentual mínimo. Os percentuais de concordância entre os participantes foram informados para cada recomendação. Quando possível, os níveis de evidência foram expressos de acordo com a classificação de Oxford:

A – Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B – Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C – Relatos de casos (estudos não controlados).

D – Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Biópsia renal

Recentemente, o ACR (American College of Rheumatology)²⁰ e a Eular (European League Against Rheumatism), em associação com dois grupos europeus de nefrologia (European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association),²¹ publicaram recomendações para o manejo de pacientes com LES com acometimento renal fundamentadas nos achados histológicos.

A biópsia renal deve ser feita sempre que possível,^{20,21} uma vez que os parâmetros clínicos, imunológicos e laboratoriais não predizem os achados histológicos.²⁰⁻²² Esse procedimento poderá orientar melhor o tratamento e prognóstico e deverá ser sempre feito por profissionais experientes e habilitados.²³

A Eular recomenda que a biópsia renal seja feita sempre que houver qualquer sinal de envolvimento renal, especialmente proteinúria $\geq 0,5$ g/24 horas com hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares (C).²¹ O ACR recomenda a feitura da biópsia (exceto se fortemente contraindicada) sempre que houver sinais de envolvimento renal com elevação da creatinina sérica sem causa aparente (não relacionada ao LES), proteinúria $\geq 1,0$ g/24 horas isolada ou proteinúria $\geq 0,5$ g/24 horas associada a hematúria e/ou cilindros celulares (C).²⁰ Quando a TFG for menor do que 30 mL/minuto, a decisão de biópsia deve levar em consideração o tamanho renal normal (> 9 cm) e/ou evidência de doença renal ativa.²¹

O padrão histológico da NL deve seguir as novas definições revisadas pelas sociedades internacionais de nefrologia e patologia,^{24,25} conhecida como a classificação de nefrite lúpica da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 (ISN/RPS 2003) (C) (tabela 1). Segundo essas normatizações, devem ser avaliados o glomérulo e a região túbulo-intersticial, com descrições de atividade e cronicidade, além do componente vascular que habitualmente está associado à síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAF) (C).^{20,21,24,25} Uma amostra é considerada adequada quando tiver mais de oito glomérulos e recomenda-se imunofluorescência ou imuno-histoquímica para a identificação de depósitos de imunoglobulinas e complemento. Se possível, a microscopia eletrônica também deve ser feita, pois facilita a avaliação de lesões proliferativas e membranosas (C).^{21,24,25}

A repetição da biópsia frente a novos surtos de atividade renal habitualmente não é necessária^{26,27} e não oferece informações adicionais quanto a desfechos renais em longo prazo.²⁸ No entanto, em pacientes sem resposta adequada ao tratamento, a repetição da biópsia pode auxiliar na identificação da causa da refratariedade^{20,21,29} e auxiliar na decisão terapêutica.^{21,29}

Neste consenso recomendamos a biópsia renal sempre que houver elevação da creatinina sérica sem causa aparente e potencialmente associada ao LES, proteinúria isolada $\geq 1,0$ g/24 horas (ou relação proteinúria / ceratininúria $\geq 1,0$) $\geq 0,5$ g/24 horas (ou relação proteinúria / ceratininúria $\geq 0,5$) associada a hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros

Tabela 1 – Classificação da nefrite lúpica da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003**Classe I – NL mesangial mínima**

Glomérulos normais à microscopia ótica (MO), mas com depósitos imunes à imunofluorescência (IF).

Classe II – NL mesangial proliferativa

Hiperplasia mesangial pura em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial pela MO com depósitos imunes no mesângio. Pode haver poucos e isolados depósitos subepiteliais ou subendoteliais visíveis à IF ou à microscopia eletrônica (ME), mas não à MO.

Classe III – NL focal

Glomerulonefrite (GN) focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extracapilar envolvendo < 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É ainda classificada em: A, ativa; A/C, ativa/crônica; C, crônica inativa.

Classe IV – NL difusa

GN difusa ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extra capilar envolvendo \geq 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É dividida em difusa segmentar (IV-S) na qual \geq 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares (que envolvem menos da metade do tufo) e difusa global (IV-G) na qual \geq 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões globais (que envolve mais que a metade do tufo). Essa classe inclui casos com depósitos difusos em alça de arame com pouca ou nenhuma proliferação glomerular. É ainda classificada em: A, ativa; A/C, ativa/crônica; C, crônica inativa.

Classe V – NL membranosa

Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à MO e IF ou ME, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV.

Classe VI – esclerose avançada

Esclerose glomerular global em \geq 90% sem atividade residual.

AC, anticorpo; GN, glomerulonefrite; IF, imunofluorescência; ME, microscopia eletrônica; MO, microscopia ótica; NL, nefrite lúpica. Adaptado de Weening et al., 2004 [24,25].

celulares. Essas alterações devem ser confirmadas em um segundo exame (tabela 2).

Avaliação da nefrite lúpica sem biópsia renal: inferência da classe histológica para a decisão terapêutica e avaliação evolutiva

Na maioria dos casos de NL, a clínica, a sorologia e os testes laboratoriais não conseguem prever, de forma precisa, os achados histológicos e nem diferenciar outras possíveis causas de doença renal.²⁰⁻²² Por outro lado, esse conjunto de dados pode ser muito útil no acompanhamento clínico da nefrite e, em especial, pode auxiliar no diagnóstico de atividade renal.³⁰

O sedimento urinário ativo, definido pela presença de hematuria (dismórfica de padrão glomerular), leucocitúria e cilindúria celular, é reconhecidamente um dos parâmetros mais importantes para caracterização de glomerulonefrite em atividade. A proteinúria, medida em 24 horas ou inferida pela relação proteinúria/creatininúria (R P/C) em uma amostra isolada de urina, também pode indicar atividade inflamatória.^{30,31} A positividade ou o aumento dos títulos dos anticorpos anti-dsDNA e a hipocomplementemia, especialmente baixos níveis de C3, são também considerados indícios de atividade renal, mas não devem ser usados de forma isolada para definir essa condição.³⁰ A redução da filtração glomerular, a proteinúria nefrótica e a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) sugerem maior gravidade e pior prognóstico.^{32,33}

Em pacientes com SAF associada ao LES, a HAS e/ou disfunção renal, devem ser considerados como sinais de alerta para a possibilidade de vasculopatia associada aos anticorpos antifosfolípidos (AAF), principalmente quando não são detectados sinais de GN no sedimento urinário.³⁴

Nos últimos anos diversos novos biomarcadores urinários não invasivos foram descritos, como a prostaglandina D sintetase tipo licocalina (L-PGDS), $\alpha(1)$ - glicoproteína ácida (AAG), transferrina (TF), ceruloplasmina (CP), gelatinase-associada

lipocalina de neutrófilo (NGAL) e proteína 1 quimiotática de monócito (MCP-1).³⁵ A combinação dos mesmos com parâmetros laboratoriais de função renal é promissora para inferência da classe histológica e para quantificar atividade e cronicidade da classe.³⁵ O anticorpo anti-P ribossomal na ausência do anticorpo anti-dsDNA também foi descrito como possivelmente associado à nefrite membranosa no LES e com valor preditivo de melhor prognóstico renal (B).^{36,37}

A determinação da classe histológica com base apenas em parâmetros clínicos e laboratoriais é limitada. No entanto, a soma de alguns elementos pode sugerir uma ou outra determinada classe, inferência necessária na prática clínica diária. Pacientes que apresentam elevação da creatinina (sem outra causa aparente), associada à proteinúria > 0,5 g/24 horas ou R P/C > 0,5 e HAS recente e/ou sedimento urinário ativo (hematuria dismórfica e/ou cilindros celulares) e HAS, principalmente se acompanhada de hipocomplementemia e AC anti-dsDNA, apresentam, provavelmente, GNP (classes III ou IV). Os que apresentam proteinúria > 2 g/24 horas ou R P/C > 2, sem atividade no sedimento urinário ou HAS, e principalmente sem AC anti-dsDNA e níveis de complemento normais, apresentam mais provavelmente GN membranosa (classe V). No entanto, não é possível excluir lesão proliferativa em fase inicial ou mesmo associada nesses pacientes. Nas lesões exclusivamente mesangiais (classes I e II), a proteinúria é geralmente < 1 g/24 horas ou R P/C < 1, a creatinina sérica é normal e os pacientes não apresentam, habitualmente, HAS. No entanto, em pacientes com essas alterações, não é possível excluir fase inicial de uma GN proliferativa ou membranosa. Exceto nessas formas típicas, as inferências de classe têm precisão muito pequena e o mesmo é verdadeiro, quanto à possibilidade de superposição de classes (tabela 2).

Para fins de análise de resposta ao tratamento, estabelecemos critérios que são semelhantes aos propostos pela Euler²¹ e ACR³⁸ A remissão completa (RC) foi definida como: proteinúria < 0,5 g/24 horas ou R P/C < 0,5 e TFG normal ou redução < 10% do valor prévio do paciente ou LSN (limite superior da

Tabela 2 – Recomendações da SBR para o manejo da nefrite lúpica

Recomendações	Concordância
Indicações de biópsia renal	
Fazer a biópsia renal sempre que possível e houver indicação.	a) 1,0
Elevação da creatinina sérica sem causa aparente e potencialmente associada ao LES.	a) 1,0
Proteinúria isolada > 1 g/24 (ou R P/C > 1).	a) 1,0
Proteinúria ≥ 0,5 g/24 horas associada a hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares.	a) 1,0
OBS: As alterações devem ser confirmadas com um segundo exame.	a) 1,0
Inferência da classe histológica	
É possível fazer alguma inferência com base em critérios clínicos e laboratoriais.	a) 0,54 b) 0,46
Elevação da creatinina (sem outra causa) associada a proteinúria > 0,5 g/24 horas ou R P/C > 0,5 e HAS recente e/ou sedimento urinário ativo: considerar como GN proliferativa (classes III ou IV), principalmente se acompanhada de hipocomplementemia e AC anti-dsDNA.	a) 0,9 b) 0,1
Proteinúria > 2 g/24 horas ou R P/C > 2, sem atividade no sedimento urinário ou HAS, e principalmente sem AC anti-dsDNA e níveis de complemento normais sugere GN membranosa (classe V). No entanto, não é possível excluir lesão proliferativa.	a) 0,9 b) 0,1
Proteinúria < 1 g/24 horas ou R P/C < 1, creatinina normal e sem HAS sugere GN mesangial (classe II). No entanto, não é possível excluir fase inicial de GN proliferativa ou membranosa.	a) 1,0
Considerar também a possibilidade de outras causas de lesão renal em todas as fases de evolução da NL (NSAF, trombose de veia renal, NTI, NTA, nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva e/ou secundária a infecções).	
Cuidados para pacientes imunossuprimidos	
Atualização vacinal.	a) 1,0
Evitar vacinas de vírus vivos.	a) 1,0
Rastreamento para tuberculose (latente ou doença).	a) 1,0
Avaliação contínua para infecções durante todo o período de imunossupressão.	a) 1,0
Compartilhar riscos e benefícios do tratamento com o paciente e parentes.	a) 1,0
Orientação sobre anticoncepção (evitando os estrógenos) e riscos de gravidez durante o tratamento.	a) 1,0
Tratamento empírico antiparasitário.	a) 1,0
Considerar profilaxia para <i>Pneumocistis jirovecii</i> nos casos de infecções prévias ou nos pacientes com linfopenia < 500 mm ³ .	a) 1,0
Prescrever hidroxiquina para os pacientes, exceto se houver contraindicação.	a) 1,0
Assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).	a) 1,0
Crítérios de resposta	
A avaliação da eficácia do tratamento deve ser feita com critérios objetivos de reposta.	a) 1,0
Remissão completa: proteinúria < 0,5 g/24 h ou R P/C < 0,5 e TFG normal ou redução ≤ 10% do valor prévio do paciente ou LSN do método (se o primeiro não for disponível) e urinálise normal.	a) 1,0
Remissão parcial: redução > 50% da proteinúria inicial com valor < 3 g/24 h ou R P/C < 3 e TFG normal ou redução ≤ 10% do valor prévio do paciente ou LSN do método (se o primeiro não for disponível) e urinálise normal.	a) 0,9 b) 0,1
AC, anticorpo; GN, glomerulonefrite; HAS, hipertensão arterial sistêmica; LSN, limite superior da normalidade; NSAF, nefropatia da síndrome antifosfolípídeo; NTA, necrose tubular aguda; NTI, nefrite túbulo-intersticial; RP/C, relação proteinúria/creatininúria em amostra isolada de urina; TFG- taxa de filtração glomerular.	
Concordância: os números em cada recomendação expressam os percentuais de concordância entre os membros de acordo com a classificação usada.	

normalidade) do método (se o primeiro não for disponível) e urinálise normal. A remissão parcial (RP) foi definida como: redução > 50% da proteinúria inicial com valor < 3,0 g/24 horas ou R P/C < 3,0 e TFG normal ou redução < 10% do valor prévio do paciente ou LSN do método, se o primeiro não for disponível e a urinálise normal (tabela 2).

Cuidados para pacientes imunossuprimidos

A imunossupressão causada pela doença e/ou seu tratamento aumenta o risco de infecções, incluindo as oportunistas,³⁹ e o diagnóstico diferencial com atividade de doença é muitas vezes um desafio na prática clínica.⁴⁰ As infecções estão associadas a aumento da morbimortalidade no LES^{2,3} e, por isso, devem ser implementadas estratégias de prevenção como vacinação, uso de antimicrobianos e antiparasitários, preferencialmente antes do início de terapia imunossupressora.

A tuberculose, por sua vez, também pode ser fator de ativação da doença.⁴¹ Os fatores de risco para as infecções mais importantes são: leuco/linfopenia, hipocomplementemia, hipogamaglobulinemia, esplenectomia, além do uso de CE e imunossupressores,⁴² condições habituais durante todo o tratamento da NL, de forma que deve ser feita avaliação contínua para infecções durante todo o período de imunossupressão.

Por outro lado, foi demonstrado que o uso de hidroxiquina (HCLQ) está associado à menor frequência de infecções nos pacientes com LES.⁴³ Em decorrência da morbimortalidade relacionada às infecções, está indicado o compartilhamento de riscos e benefícios do tratamento com o paciente e seus familiares, assim como também fornecer esclarecimento específico sobre os medicamentos empregados, incluindo a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Todos os pacientes devem ainda ser orientados sobre anticoncepção e riscos de gravidez durante o tratamento (tabela 2).

Vacinação

A atualização da carteira vacinal deve ser sempre feita, de preferência com a doença inativa e antes de qualquer terapia imunossupressora (sintética ou biológica).^{44,45} As vacinas sem organismos vivos (influenza IM); pneumocócica; tétano; difteria; coqueluche; hemófilos tipo B; hepatite viral A e B; poliomielite (inativada – VIP); meningocócica; HPV; febre tifoide (IM) e raiva são seguras em qualquer fase do tratamento e geralmente determinam imunogenicidade adequada.^{46,47} As vacinas mais importantes nesse contexto são:

- Contra pneumococos (polissacarídica 23-valente): deve ser administrada a cada cinco anos⁴⁸ conforme recomendação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil. No entanto, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM), em concordância com o CDC americano (Centers for Disease Control), já recomenda que a vacina empregada para indivíduos em imunossupressão seja a conjugada antipneumocócica, seguida em oito semanas da polissacarídica (CDC, 2011);
- Contra influenza: deve ser administrada anualmente;⁴⁹
- Contra difteria e tétano (vacina dT): seguir o PNI.

As vacinas com vírus vivos (MMR, herpes zoster e febre amarela) devem ser evitadas. São usadas apenas em casos especiais, após avaliação conjunta com infectologista⁴² (tabela 2).

Profilaxia antimicrobiana

- Tuberculose: o tratamento da tuberculose latente, especialmente frente a dados epidemiológicos positivos, deve ser considerado nos casos com teste da tuberculina – PPD ≥ 5 mm (se em uso de CE) ou com imagem radiológica sugestiva de tuberculose prévia não tratada.⁵⁰
- Pneumocystis jirovecii*: a profilaxia antes do início da imunossupressão está indicada nos casos de infecções prévias por esse agente e nos pacientes com linfopenias $< 500 \text{ mm}^3$, especialmente se associadas à hipocomplementemia adquirida ou genética.⁵¹
- Antiparasitários: é recomendado o tratamento empírico com anti-helmínticos de largo espectro (ex: albendazol ou ivermectina) antes da imunossupressão, especialmente nos casos com dados epidemiológicos positivos, condição praticamente universal em nosso país (tabela 2).

Glomerulonefrite mesangial (classes I e II) – Terapia de indução e manutenção

Para a maioria dos pacientes com GN mesangial, o tratamento é feito apenas com CE e HCLQ. Entretanto, para os que apresentem proteinúria persistente $> 1 \text{ g}/24 \text{ horas}$ (ou $\text{R P/C} > 1$),

deve-se considerar a associação de azatioprina (AZA) ou mico-fenolato de mofetila (MMF) (tabela 3).

Glomerulonefrites proliferativas – Terapia de indução de remissão

Os estudos controlados e randomizados de melhor qualidade, que avaliam diferentes regimes terapêuticos na NL, tiveram como critério de inclusão a confirmação e a classificação da nefrite de acordo com a biópsia renal. Essa abordagem tem a vantagem de evitar tratamento agressivo nos casos leves sem fatores indicativos de gravidade, assim como a instituição de tratamentos ineficazes, em pacientes com alterações crônicas e irreversíveis. É reconhecido que o tratamento é urgente e deve ser intensivo nas formas proliferativas da NL (classes III e IV, associadas ou não à classe V), em que o risco de evolução para insuficiência renal é alto.²¹ O alvo a ser alcançado em seis meses (período de indução) é a RC.

Desde os estudos dos anos 1980, é reconhecida a superioridade do uso de ciclofosfamida (CFM) em comparação com o uso isolado de CE no tratamento das GNP.⁵² O uso de CFM por tempo prolongado foi mais eficaz para a prevenção da recidiva e manutenção da função renal;⁵³ entretanto, está associado a vários efeitos colaterais, principalmente à insuficiência gonadal.⁵⁴

Em estudo controlado, randomizado e multicêntrico em NL (classes III/IV e V [16%]), a eficácia do MMF não foi inferior à da CFM intravenosa (i.v.) em esquema convencional,⁵⁵ o que confirmou estudos prévios.^{56,57} Estudos de metanálises também mostraram que a CFM e o MMF têm eficácia comparável (A).⁵⁸⁻⁶⁰

A CFM pode ser usada em doses baixas (esquema Euro-Lupus Trial [ET]), que consistem na administração de 500 mg (i.v.) a cada duas semanas por três meses (dose total de 3 g), seguido de manutenção com AZA (61); ou em doses altas (esquema clássico – NIH), na dose de 0,5 a 1 g/m² (i.v.) de superfície corpórea em intervalos mensais, por seis meses, seguido de aplicações em intervalos trimestrais por 18 meses.⁵² Em estudo que comparou doses altas (por 12 meses) versus doses baixas de CFM (por três meses), ambas seguidos de AZA, após 10 anos não houve diferença quanto à duplicação da creatinina, à evolução para DRCE e ao óbito.⁷ Deve-se enfatizar que esses resultados foram obtidos em estudos com pacientes europeus, cuja gravidade da nefrite tende a ser menor do que a observada em afrodescendentes.^{10,61} Uma revisão sistemática de dez estudos controlados e randomizados concluiu que doses baixas de CFM, quando comparadas com doses mais altas, teve eficácia semelhante na redução de recidivas, mas com menores taxas de infecção (A).⁶²

O uso da CFM por via oral (v.o.) foi avaliado retrospectivamente em uma série de pacientes com NL (classes III, IV e V). A dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia durante uma média de quatro meses se mostrou eficaz no controle da NL com frequência de efeitos colaterais e necessidade de suspensão do medicamento em menos de 10% dos pacientes, sem diferença na resposta entre brancos e afrodescendentes.⁶³ Estudos anteriores haviam mostrado eficácia da CFM v.o. em pacientes chineses, comparável à CFM i.v. (C).^{64,65}

Tabela 3 – Recomendações da SBR para o tratamento da nefrite lúpica, formas mesangiais e proliferativas

Recomendações	Concordância
Medidas adjuvantes para todas as classes histológicas	
O uso da hidroxiquina (preferencialmente) ou difosfato de cloroquina é recomendado para todos os pacientes (exceto contra-indicação) durante as fases de indução e manutenção.	a) 1,0
Os IECA e/ou BRA são recomendados como antiproteinúricos para todos os pacientes (exceto contra-indicação).	a) 1,0
Prevenir e tratar os fatores de risco para doença cardiovascular: sedentarismo, dislipidemia (LDL < 100 mg/dL), diabetes, obesidade, HAS (PA < 130 × 80 mmHg) e tabagismo.	a) 1,0
Estimular dieta rica em cálcio e considerar a suplementação quando necessário.	a) 1,0
Considerar suplementação de vitamina D (25 (OH) vitamina D sérica > 30 ng/mL).	a) 1,0
Evitar medicamentos nefrotóxicos, especialmente os anti-inflamatórios não esteroidais.	a) 1,0
Protocolo para indução e manutenção na GN mesangial (classes I e II)	
Para pacientes com proteinúria persistente ≥ 1 g/24 ou R P/C ≥ 1 : indução e manutenção de remissão considerar AZA ou MMF.	a) 1,0
Protocolo para indução nas GN proliferativas (classes III e IV)	
O alvo a ser alcançado em seis meses é a RC.	a) 1,0
A identificação de sinais clínicos e/ou laboratoriais sugestivos de GN proliferativa deve indicar início imediato de terapia específica incluindo CE e agente imunossupressor, mesmo que não seja possível comprovação histológica.	a) 1,0
O início do tratamento deve incluir pulsoterapia com MP [0,5 a 1 g i.v. (ou 10-30 mg/kg/dia no LESP), durante três dias]. As doses de prednisona devem ficar entre 0,5 a 1 mg/Kg/dia por três a quatro semanas, com redução subsequente e objetivo de alcançar a dose de 5 a 10 mg/dia em seis meses.	a) 0,9 b) 0,1
Em conjunto com o CE, incluir CFM i.v. 0,5 a 1 g/m ² SC mensalmente durante seis meses ou CFM i.v. 0,5 g a cada 15 dias durante três meses ou MMF (2 a 3 g/dia).	a) 0,9 b) 0,1
Nos pacientes com critérios de gravidade, considerar a CFM como primeira opção, levando-se em conta a disponibilidade, absorção e tolerância aos medicamentos e adesão ao tratamento.	a) 0,9 b) 0,1
A ausência de resposta ou agravamento da doença renal após três meses de terapia adequada sugerem a necessidade de considerar mudança precoce do protocolo de indução.	a) 1,0
Após seis meses de tratamento nesta fase, se a RC ou RP não tiverem sido alcançadas, considera-se refratariedade na indução e recomenda-se uma nova terapia com MP e substituição da CFM por MMF ou do MMF pela CFM.	a) 1,0
Protocolo para manutenção nas GN proliferativas (classes III e IV)	
A AZA ou o MMF estão indicados para os pacientes que tenham alcançado RC ou RP na fase de indução.	a) 1,0
O tempo de uso desses medicamentos deve ser no mínimo de 36 meses, mas eles podem ser mantidos por períodos mais longos. A sua suspensão só deve ser feita quando o paciente atingir e mantiver remissão completa sustentada.	a) 1,0
As doses de corticosteroides devem ser reduzidas progressivamente e se possível suspensas, idealmente quando o paciente atingir e mantiver remissão completa sustentada.	a) 0,9 b) 0,1
AZA, azatioprina; BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina; IECA, inibidores da enzima conversora da angiotensina; CFM, ciclofosfamida; CE, corticosteroide; GN, glomerulonefrite; HAS, hipertensão arterial sistêmica; LESP, lúpus eritematoso sistêmico pediátrico; MMF, micofenolato de mofetila; MP, metilprednisolona; RC, remissão completa; RP, remissão parcial; R P/C, relação proteinúria/creatininúria em amostra isolada de urina; SC, superfície corporal; TFG, taxa de filtração glomerular.	
Concordância: os números em cada recomendação expressam os percentuais de concordância entre os membros de acordo com a classificação usada.	

Na análise exploratória de subgrupo do estudo ALMS, foi observado que embora o MMF e a CFM i.v. tenham apresentado eficácia semelhante, a etnia e a região geográfica parecem ter influenciado a resposta ao tratamento da NL. Os grupos de afrodescendentes e hispânicos parecem ter tido melhor resposta ao MMF do que à CFM e os asiáticos apresentaram mais efeitos colaterais ao MMF. Mas como essa foi uma análise de subgrupo, esses resultados não podem ser considerados conclusivos (C).⁶⁶

Em outra análise *post hoc*, que avaliou apenas 32 pacientes com grave disfunção renal (clearance de creatinina < 30 mL/minuto), observou-se que a redução dos níveis de proteinúria e da creatinina sérica foram comparáveis nos pacientes com MMF e CFM, sem diferença significativa na frequência de efeitos colaterais (C).⁶⁷

Há somente um estudo randomizado e controlado, especificamente desenhado para incluir casos de NL grave (TFG de 25 a 80 mL/minuto ou com crescentes/necrose em mais de

25% dos glomérulos), no qual doses altas de CFM i.v. associadas à pulsoterapia com metilprednisolona (MP) foram eficazes (C).⁶⁸ Assim, praticamente não há estudos desenhados para avaliar a eficácia do MMF nesses pacientes com função renal gravemente comprometida.

O uso da AZA como terapia de indução na GNP não é recomendado, pois estudos mostraram menor efetividade do que a CFM nessa fase do tratamento.^{52,69} Um estudo com biópsia renal repetida também mostrou que a AZA foi menos eficaz em prevenir a evolução para fibrose glomerular.⁶⁹ Contudo, a AZA pode ser uma opção de tratamento da NL em pacientes eurodescendentes, sem fatores indicativos de gravidade e que não tolerem a CFM ou MMF, apesar do maior risco de reativação da nefrite quando esse agente é comparado com a CFM (C).⁶⁹

Em mulheres com NL que ainda pretendem engravidar, recomenda-se preferencialmente o uso do MMF, pois a CFM está associada a um maior risco de infertilidade,

principalmente naquelas com mais de 30 anos e que fizeram uso prolongado desse agente (risco aproximado de 60%). Contudo, o MMF está formalmente contraindicado durante a gestação, por ser teratogênico. Durante o seu uso deve ser dada ênfase à necessidade de anticoncepção eficaz. O uso da CFM por períodos mais curtos (seis meses), em mulheres jovens, mesmo em doses elevadas, está associado a taxas de infertilidade menores (4,3% a 10%),^{7,54} percentuais próximos aos do esquema Eurotrial (4,5%).⁷ Considerando o maior número de efeitos colaterais com o MMF em asiáticos, recomendam-se doses ≤ 2 g/dia para esses pacientes. Como alguns estudos mostraram pior resposta da CFM em afrodescendentes e hispânicos, pode haver vantagem com o uso de MMF nesses casos. Salienta-se, contudo, que não há estudo feito especificamente na população brasileira com o uso desse agente (tabela 3).

Corticosteroides

Conquanto na maioria dos estudos o CE tenha sido administrado v.o. nas doses de 0,5 a 1 mg/kg/dia, com redução progressiva, a pulsoterapia (i.v.) com MP por três dias, no início do tratamento, poderia permitir o uso posterior de doses mais baixas do CE v.o., como demonstrado por Houssiau.⁷⁰ Com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais das altas doses de CE e para permitir controle mais rápido do processo inflamatório, recomenda-se o uso de MP na dose de 0,5 a 1 g/i.v./dia (ou 10-30 mg/kg/dia em pediatria) por três dias, mantendo-se prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia por três a quatro semanas seguida de redução progressiva, tendo como meta, em seis meses, alcançar doses de 5-10 mg/dia. Algumas manifestações extrarrenais podem requerer a manutenção de doses mais altas por períodos mais prolongados, mas, devido à elevada frequência de efeitos adversos dos CE, todo o esforço deve ser feito para que a dose diária seja reduzida. Pacientes com fatores de pior prognóstico, como a presença de crescentes celulares e necrose, assim como aqueles com maiores níveis de creatinina, devem receber doses maiores de prednisona (1,0 mg/kg/dia).²⁰

Em casos de alcance apenas da RP no fim de seis meses de tratamento adequado, a fase de indução pode ser estendida para sete a nove meses, de acordo com o julgamento clínico.

Após seis meses de tratamento de indução, se a RC ou RP não tiverem sido alcançadas, considera-se a NL refratária e recomenda-se uma nova terapia de indução com MP e substituição da CFM por MMF ou do MMF pela CFM (tabela 3).

Glomerulonefrites proliferativas – Tratamento de manutenção

Apesar de não haver dados de evidência que permitam estabelecer o tempo de duração da fase de indução, a maioria dos autores e consensos internacionais considera o período de seis meses.^{20,71} Ao mesmo tempo, a modificação do esquema terapêutico para o da fase de manutenção depende do alcance da RC ou RP. Em alguns casos, mesmo após os seis primeiros meses de indução, será necessário um segundo esquema até que RC ou RP seja alcançada. Também faltam estudos

controlados que tenham abordado a duração dessa fase, mas a maioria dos autores concorda que ela deve durar 24 a 48 meses. Para os pacientes com GNP, existem reconhecidamente duas principais opções para a manutenção: AZA ou MMF, ambas associadas à prednisona em baixas doses (5 a 10 mg/dia). A manutenção com a CFM i.v. a cada três a quatro meses não tem sido mais usada por seus efeitos colaterais e também porque as opções disponíveis de AZA ou MMF têm se mostrado razoavelmente seguras, com poucos efeitos colaterais em longo prazo.

Esses dois agentes imunossuppressores foram comparados em dois estudos, o Maintain⁷² e o Aspreva Lupus Management Study (ALMS).⁷¹ Os desenhos desses estudos foram diferentes e não mostraram os mesmos resultados. O Maintain incluiu pacientes europeus caucasoides e não mostrou diferenças significativas entre os medicamentos. Já o estudo ALMS, que selecionou apenas os pacientes que haviam alcançado boa resposta na fase de indução, feita com CFM i.v. ou MMF, por seis meses, e que ocorreu em pouco mais que 50% dos pacientes incluídos, mostrou superioridade do MMF sobre a AZA em prevenir novos episódios de atividade renal.

A Eular recomenda que pacientes com boa resposta à terapia de indução da NL usem MMF (2 g/dia) ou AZA (2 mg/kg/dia) por pelo menos três anos, enquanto outros autores recomendam pelo menos cinco anos, com retirada de forma bastante gradual e sob acompanhamento.^{73,74} A retirada das medicações deve ser gradual e iniciada sempre pelo CE.²¹

O ACR também recomenda que pacientes que responderam à terapia de indução recebam tratamento de manutenção com AZA 2 mg/kg/dia ou MMF (2 g/dia) associados a baixas doses de CE. Segundo o ACR, não há dados suficientes para recomendar o tempo para a redução das doses ou suspensão das medicações (A).²⁰

Em resumo, a terapia de manutenção de pacientes com GNP com resposta completa ou parcial na fase de indução pode empregar AZA ou MMF. A escolha deve ser avaliada caso a caso. O micofenolato sódico pode também ser uma opção ao de mofetila, se houver intolerância a esse último.

Frente à possibilidade de gestação, prefere-se a AZA, visto que o MMF é teratogênico. Devido ao custo elevado do MMF e aos resultados favoráveis para as formas mais leves de NL, os pacientes sem marcadores de gravidade da NL e que tenham tido resposta completa podem receber a AZA como primeira escolha na manutenção. Resultados de alguns estudos e principalmente a opinião de alguns autores sugerem que a AZA poderia ser usada preferencialmente em indivíduos eurodescendentes⁷⁵ e o MMF em afrodescendentes⁶⁶ (tabela 3).

Glomerulonefrite membranosa – Tratamento de indução

A GN membranosa (GNM) está presente em 10% a 20% dos casos submetidos à biópsia e pode ocorrer isoladamente ou em associação com outras classes histológicas.⁷⁶ A expressão habitual das GNM é a presença de proteinúria e edema, sem manifestações sistêmicas concomitantes, consumo de complemento ou presença de anticorpos anti-dsDNA (D).⁷⁷

Aspectos clássicos das GN, como hematúria (dismórfica), cilindros celulares, HAS e elevação precoce da creatinina sérica, são infrequentes. À semelhança das outras classes, também a GNM pode evoluir de forma “silenciosa” incluindo proteinúria discretamente elevada.⁷⁸ Por outro lado, a síndrome nefrótica (SN) ocorre em até 75% dos pacientes⁷⁹ e determina maior risco para trombose venosa (3% a 22%), incluindo veias renais (risco ainda maior nos pacientes com AAF),^{80,81} doença arterial coronariana (RR de 2,8) e de infarto agudo do miocárdio (RR de 5,5).⁸² A associação da GNM às formas proliferativas determina pioria do prognóstico e mesmo nas formas isoladas 7% a 53% dos pacientes progridem para DRCE em 10 anos (C).^{80,82} Entendemos assim que apesar da GNM não ser a classe histológica mais agressiva na NL, não devemos considerá-la como uma forma branda de acometimento renal.

Apesar disso, são poucos os estudos disponíveis na literatura, a maioria de pequenas séries, curto período de observação e regimes terapêuticos variados quanto às doses de CE, uso concomitante de MP, emprego de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e principalmente heterogeneidade dos critérios de resposta (redução da proteinúria versus taxas de RC/RP).

A AZA é um dos imunossuppressores mais empregados no tratamento de pacientes com LES. Por ter um perfil de segurança melhor do que o de outros agentes, tem sido usada há longa data como poupador de CE e mesmo para tratamento das GN tidas como mais brandas. Entretanto, são muito poucos os estudos prospectivos com esse medicamento. Em estudo aberto, multicêntrico, prospectivo com 38 pacientes asiáticos no qual a AZA foi associada à prednisona (sem pulsoterapia com MP ou inibidores da ECA ou BRA), os resultados foram analisados em 12 meses quanto às taxas de RC (cujo critério usado foi: creatinina sérica estável ou melhor e proteinúria < 1,0 g/24 horas) ou RP (com redução da proteinúria em pelo menos 50% com nível subnefrótico). A RC foi alcançada em 67% dos pacientes e RP em 22% (refratariedade em 11%). Os autores concluíram que os resultados com AZA foram semelhantes ou melhores do que os obtidos com outros esquemas terapêuticos.⁸³

As evidências de resposta com a ciclosporina (CsA) foram obtidas em poucos estudos, com pequeno número de pacientes. Um desses estudos acompanhou 10 pacientes de forma aberta por 24 meses, com CsA associada à prednisona. O critério de resposta foi apenas a intensidade de queda da proteinúria, mas houve elevação da creatinina secundária a esse agente em alguns pacientes. Dessa forma a CsA não parece ser uma opção adequada exceto para os casos refratários como terapia opcional.⁸⁴

A CFM já foi empregada para a indução na GNM em alguns estudos. Um deles acompanhou prospectivamente 20 pacientes com GNM e SN cuja indução foi feita com CFM oral (2 a 2,5 mg/Kg/dia) durante seis meses, associada a prednisona com redução sequencial e manutenção com AZA (sem terapia adjuvante com IECA e/ou BRA ou pulsoterapia com MP). A resposta foi baseada no alcance de RC (com proteinúria < 0,3 g/24 horas, creatinina sérica estável e urinálise normal) ou RP (proteinúria > 0,3 e menor do que 3 g/dia e creatinina estável). Em 12 meses RC e RP foram alcançadas em 55% e 35%, respectivamente.⁷⁹

A CFM também foi avaliada em um estudo controlado e randomizado que a comparou com a CsA e também com a prednisona isoladamente para a indução de remissão na GNM com SN. A CFM i.v. foi administrada a cada dois meses por um ano (0,5 a 1 g/m²) e a CsA diariamente (5 mg/kg/dia) por 11 meses ambas associadas à prednisona e IECA conforme decisão do médico assistente. As taxas de RC e RP obtidas em 12 meses com a CFM foram de 40% e 20% respectivamente, em comparação com os percentuais de 50% para RC e 30% para RP obtidos com a CsA e de 13% para RC e 23% para RP com a prednisona isoladamente. Ambos os imunossuppressores foram superiores ao CE isoladamente (p = 0,002), porém ao longo do período de observação (12 meses) houve mais recidivas com a CsA do que com a CFM (p = 0,02) (B).⁸⁵

O MMF foi empregado para a indução de remissão na GNM, ainda que em poucos estudos e com pequeno número de casos, a maioria com não mais do que 20 pacientes. Em 2010, um artigo reuniu dados de dois estudos multicêntricos randomizados e controlados, previamente publicados com protocolos semelhantes e que avaliaram as respostas da indução de remissão em seis meses com esquemas incluindo CFM ou MMF em pacientes com GNM isolada (n = 84). A CFM foi usada via i.v. (0,5 a 1 g/m²) a cada mês e o MMF o foi na dose de 2 a 3 gr/dia, em ambos durante seis meses e sem pulsoterapia com MP. Os IECA foram usados na maioria dos pacientes. Não houve diferença entre os grupos em relação à variação percentual na proteinúria e creatinina sérica e a RC foi atingida em apenas um (2,5%), enquanto que RP foi alcançada por 60% dos pacientes em ambos os grupos. Apesar de a análise dos resultados estar restrita aos pacientes que completaram o tratamento (análise por protocolo) e de ter havido perda de acompanhamento em 23% dos casos no período de observação em seis meses (indução), os autores assumiram que o tratamento de indução para a GNM com o MMF teria sido tão eficaz quanto com a CFM (86), embora em ambos os grupos (CFM e MMF) as taxas de remissão completa/parcial tenham sido baixas (B).

O MMF também foi usado para indução de remissão na GNM em comparação com o tacrolimus (TAC). Yap e colaboradores estudaram 16 pacientes com GNM e SN cujo tratamento foi feito com MMF (sete casos) ou Tac (nove casos), ambos associados à prednisona, cuja dose inicial foi de 0,8 mg/Kg/dia (sem associação de IECA ou BRA). Em ambos os grupos houve melhoria da proteinúria, mas as taxas de remissão só foram determinadas em 24 meses (RC para MMF e TAC = 57% e 11% respectivamente e RP para MMF e TAC = 11% e 44% respectivamente). Os autores evidenciaram que o tempo de tratamento para alcance da resposta (completa) ocorreu em 15,3 meses para o MMF e 21,7 meses para o TAC.⁶

É provável que também na GNM seja útil o emprego concomitante da hidroxiquina (HCLQ) durante o tratamento de indução conforme sugerem os dados de avaliação de uma coorte prospectiva que incluiu 29 pacientes com diagnóstico recente dessa classe histológica (34,5%) ou associada com GNP (65,5%). O tratamento imunossupressor foi feito com o MMF e entre os 11 pacientes (38%) que atingiram a remissão renal completa em 12 meses, sete haviam recebido HCLQ comparados a quatro pacientes sem HCLQ (p = 0,036) (C).⁸⁷

Em resumo, podemos admitir que em relação à GNM temos poucas evidências científicas para nortear as decisões clínicas,

Tabela 4 – Recomendações da SBR para o tratamento da nefrite lúpica membranosa

Recomendações	Concordância
Protocolo para indução na GN membranosa (classe V)	
Os alvos a serem alcançados em seis meses são a RC ou RP.	a) 1,0
Os imunossuppressores são recomendados para todos os pacientes, pois são mais eficazes do que os CE empregados isoladamente.	a) 1,0
Atenção deve ser dada à exclusão de trombozes incluindo das veias renais, que são mais frequentes quando presentes os AAF.	a) 1,0
O início do tratamento deve incluir pulsoterapia com MP [0,5 a 1 g i.v. (ou 10-30 mg/kg/dia no LESP), durante três dias], seguido de prednisona (0,5 a 1 mg/Kg/dia) por três a quatro semanas, com redução subsequente e objetivo de alcançar em seis meses a dose de 5 a 10 mg/dia.	a) 1,0
Em conjunto com o CE, incluir CFM i.v. 0,5 a 1 g/m ² SC mensalmente durante seis meses ou CFM i.v. 0,5 g a cada 15 dias durante três meses ou MMF (2 a 3 g/dia) ou AZA (2 mg/dia).	a) 0,9 b) 0,1
A ausência de resposta após três meses de terapia adequada indica a necessidade de considerar mudança precoce do protocolo de indução.	a) 0,9 b) 0,1
Após seis meses de tratamento de indução, se a RC ou RP não tiverem sido alcançadas, considera-se a NL refratária e recomenda-se uma nova terapia de indução com MP e troca do imunossupressor (CFM, MMF ou AZA).	a) 1,0
Protocolo para manutenção na GN membranosa (classe V)	
A modificação do esquema terapêutico para o da fase de manutenção depende do alcance da RC ou RP.	a) 1,0
A AZA ou o MMF estão indicados para os pacientes que tenham alcançado RC ou RP na fase de indução.	a) 1,0
Para os pacientes que não tiverem obtido resposta favorável com AZA ou MMF, deve-se considerar a troca de um pelo outro ou substituição por um inibidor da calcineurina ou rituximabe.	a) 1,0
O tempo de uso desses medicamentos deve ser no mínimo de 36 meses, mas eles podem ser mantidos por períodos mais longos. A sua suspensão só deve ser feita quando o paciente atingir e mantiver remissão completa sustentada.	a) 1,0
As doses de corticosteroides devem ser reduzidas progressivamente e se possível suspensas, idealmente quando o paciente atingir e mantiver remissão completa sustentada.	a) 0,9 b) 0,1
AAf, anticorpos antifosfolípídeos; AZA, azatioprina; CFM, ciclofosfamida; CE, corticosteroide; GN, glomerulonefrite; LESP, lúpus eritematoso sistêmico pediátrico; MMF, micofenolato de mofetila; MP, metilprednisolona; NL, nefrite lúpica; RC, remissão completa; RP, remissão parcial; SC, superfície corporal.	
Concordância: os números em cada recomendação expressam os percentuais de concordância entre os membros de acordo com a classificação usada.	

mas é provável que não devamos considerá-las como formas leves de NL (tabela 4).

Glomerulonefrite membranosa – Tratamento de manutenção

Assim como nas GNP, o tratamento de manutenção na GNM também inclui um agente imunossupressor como a AZA ou MMF associados à prednisona em doses progressivamente menores. Exceto pelo estudo ALMS, não existem outros estudos randomizados e controlados que tenham analisado a AZA na manutenção da remissão na GNM. Apesar disso, esse agente tem sido amplamente usado na maioria dos centros e Mok, em 2009, publicou os resultados de um estudo com período de observação de 12 ± 6 anos, com desenho aberto, no qual todos os pacientes receberam indução com AZA e prednisolona. No fim desse longo período de observação, 35% haviam apresentado recidivas e a despeito da necessidade de emprego de outros imunossuppressores e da elevação das doses de CE, 79% dos pacientes haviam alcançado valores de proteinúria menores do que 1g/24 horas com função renal preservada e 21%, proteinúria maior do que 1g/24 horas, no entanto sub-nefrotica. A duplicação da creatinina sérica foi observada em 8% e nenhum paciente progrediu para DRGe.⁸⁰ Ainda que o desenho do estudo não tenha sido ideal e que tenha incluído apenas pacientes chineses, o longo período de observação e

os resultados favoráveis encontrados permitem admitir a AZA como agente potencial para uso no período de manutenção (C).

No estudo ALMS,⁷¹ que avaliou a fase de manutenção com MMF ou AZA, foram incluídos apenas os pacientes que haviam obtido resposta favorável na fase de indução. A maioria dos pacientes apresentava GNP, mas havia cerca de 15% com GNM pura (18 casos no grupo do MMF e 17 no da AZA) e para esses não há dados específicos de resposta.

As recomendações da Eular e do ACR sugerem o uso de qualquer uma das duas medicações (D).^{20,21} No entanto, não há publicação ou consenso que estabeleça tempo máximo da terapia, bem como o quão rápida deve ser a redução da medicação selecionada.

A CsA foi avaliada em um estudo randomizado e controlado para indução e manutenção em curto prazo (12 meses) e quando comparada à prednisona isolada foi mais eficaz no que se refere ao alcance de RC (B).⁸⁵ O período de apenas um ano não permite, contudo, generalizar a resposta em longo prazo com esse agente, principalmente frente à elevada frequência de recidivas durante o acompanhamento.

Algumas séries de casos sugerem o uso do TAC, com menor potencial nefrotóxico na manutenção.^{73,86} O TAC poderia ser usado em casos especiais, como naqueles com função renal normal, negatividade para os AAF e com proteinúria persistentemente elevada (D).

Embora os resultados com a CFM para a fase de manutenção não sejam favoráveis quando comparada à AZA ou ao MMF, ela ainda pode ser considerada como opção de

exceção para a manutenção nos pacientes com reconhecida má adesão ao tratamento (D).^{54,88}

Ainda que existam dados pouco consistentes na literatura, entendemos que para a fase de manutenção, além das doses baixas de prednisona, idealmente menores do que 10 mg/dia, os agentes mais indicados são a AZA (2 mg/Kg/dia) ou o MMF (2 a 3 g/dia), associados à HCLQ e à terapia adjuvante, como discutiremos a seguir. Nos casos de refratariedade da GNM, pode-se considerar o emprego de inibidores da calcineurina, principalmente o TAC e até mesmo o RTX²¹ (tabela 4).

Acometimento renal na síndrome do anticorpo antifosfolípideo – Diagnóstico e tratamento

O envolvimento renal pode ocorrer na SAF primária ou secundária, mas o impacto sobre o prognóstico na NL ainda é controverso.⁸⁹ Os AAF (anticardiolipinas, anti-β2-glicoproteína I e anticoagulante lúpico) podem desencadear lesões da vasculatura intrarrenal, o que determina o desenvolvimento de nefropatia associada à SAF (NSAF).⁹⁰

O quadro clínico se caracteriza por HAS, hematúria não dismórfica, proteinúria e pioria da função renal, que pode ser aguda, com rápida evolução para diálise, ou crônica, com progressão lenta e progressiva.^{34,91-93} A trombose arterial renal aguda cursa principalmente com hipertensão arterial grave de difícil controle, associada ou não a dor lombar, hematúria e insuficiência renal aguda.⁹⁰ Por sua vez, a trombose venosa renal evolui principalmente com proteinúria que pode atingir níveis nefróticos e, se ocorrer de forma completa e aguda, pode associar-se com lombalgia súbita e perda de função renal.⁹⁰

Achados histopatológicos da NSAF ocorrem em 4% a 40% dos pacientes com LES e são mais frequentes em pacientes com diagnóstico prévio de SAF.^{34,89,91-94} A microangiopatia trombótica é a lesão aguda mais importante e caracteriza-se pela presença de trombos de fibrina nas arteríolas e capilares glomerulares.⁹⁵ Entretanto, dificilmente é encontrada de maneira isolada em pacientes com LES, haja vista a frequente sobreposição com as alterações histopatológicas da nefrite lúpica.³⁴ As seguintes lesões crônicas são encontradas mais frequentemente ainda que tenham menor especificidade para o diagnóstico de NSAF: hiperplasia intimal fibrosa e presença de trombos organizados com ou sem recanalização, oclusão fibrosa ou fibrocelular de artérias e arteríolas, tireoidização tubular, caracterizada por atrofia dos túbulos com cilindros eosinofílicos e atrofia cortical focal acompanhadas ou não de depressão no contorno da cápsula renal.⁹⁵ A associação de pelo menos um achado histopatológico agudo ou crônico com a presença de AAF define NSAF.^{95,96}

Os principais diagnósticos diferenciais envolvem condições clínicas associadas com distúrbio da coagulação ou injúria endotelial, tais como púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, hipertensão arterial maligna, diabetes, crise renal esclerodérmica, pré-eclâmpsia (PE), toxicidade por medicamentos (CsA e quimioterápicos) e rejeição de transplante renal.^{34,91-96}

A NSAF foi associada com o anticoagulante lúpico, AGL IgG e beta 2 GPI e é ainda mais frequente quando dois ou mais desses AAF estão presentes. Contudo, durante o evento

vaso-oclusivo esses anticorpos podem estar temporariamente ausentes.^{89,94,96}

A ecografia com Doppler a cores, a cintilografia com 99m Tc-DMSA e o estudo angiográfico dos vasos renais auxiliam na identificação do envolvimento vascular,⁹⁷ mas é a biópsia renal que identifica as alterações histopatológicas que são necessárias para o diagnóstico de NSAF.⁹⁰

Todos os pacientes com LES e AAF precisam ter controle dos fatores de risco para trombose: obesidade, HAS, tabagismo, diabetes e dislipidemia, assim como evitar o uso de anticoncepcionais estrogênicos e terapia de reposição hormonal (D).⁹⁸ Quando há trombose venosa está indicada anticoagulação com INR entre 2 e 3 por tempo indeterminado (B).⁹⁹ Na trombose arterial, embora haja a mesma recomendação, alguns autores defendem a associação da anticoagulação com antiagregante plaquetário ou manutenção do INR acima de 3 em casos recorrentes (C).⁹⁸ O uso de estatinas poderia ter também um papel adjuvante no tratamento dos pacientes com SAF (C)⁹⁸ e em pacientes que apresentam NSAF, o uso da HCLQ e antiagregante plaquetário ou anticoagulação deve ser considerado (B).^{21,100}

Terapia adjuvante na nefrite lúpica

Além do uso criterioso dos agentes imunossupressores, tanto nas fases de indução de remissão como nas fases de manutenção, diversas outras medidas também podem contribuir positivamente, não somente para a obtenção de melhor controle do processo inflamatório, mas também para a preservação da função renal em longo prazo. Essas medidas incluem recomendações não medicamentosas e medicamentosas abaixo discriminadas:

- Fornecer orientação dietética para a prevenção e o controle de dislipidemia, diabetes, obesidade, HAS e osteoporose. Estimular uma dieta balanceada com proteínas, carboidratos e lipídeos e com baixo teor de sal (D).¹⁰¹
- Considerar a suplementação de vitamina D para todos os pacientes, com doses de 800 a 4.000 UI/dia, com ajustes sequenciais para que os níveis séricos da 25 OH vitamina D se mantenham acima de 30 ng/mL, apesar dos benefícios clínicos ainda serem pouco expressivos (B).^{102,103} Recomenda-se estimular dieta rica em cálcio e considerar a suplementação quando necessário, principalmente nos pacientes tratados com CE e nas mulheres pós-menopausa (C).¹⁰¹
- Evitar uso de medicamentos nefrotóxicos, especialmente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (C).¹⁰⁴
- Estimular fortemente a interrupção do tabagismo (C).¹⁰¹
- Estabelecer controle rigoroso da pressão arterial, objetivando níveis pressóricos iguais ou inferiores a 130/80 mmHg, níveis nos quais há maior chance de preservação da função renal (A).¹⁰⁵ Há preferência pelo uso dos IECA ou BRA, cujas eficácias já estão bem estabelecidas para as nefropatias crônicas de outras etiologias (A),¹⁰⁶ e pelos seus efeitos renoprotetores e antiproteinúricos, motivo pelo qual esses agentes devem ser usados mesmo com níveis normais de pressão arterial. Esses agentes devem ser usados com cautela nos casos

de insuficiência renal, na medida em que tanto podem causar hipercalemia como também reduzir a pressão de filtração, com subsequente queda das taxas de filtração glomerular (A).¹⁰⁷⁻¹¹⁰ A associação dessas classes de anti-hipertensivos parece ter ainda maior efeito antiproteinúrico. Entretanto, o impacto na função renal, em longo prazo, ainda é indefinido.¹¹⁰ A dose deve ser adequada para obter o máximo efeito anti-hipertensivo e antiproteinúrico, com monitoração dos níveis de potássio e da função renal.²¹

- f) A HCLQ está associada a taxas mais altas de resposta ao tratamento, menor frequência de recidivas, menor intensidade de dano renal, redução de eventos tromboembólicos e aumento da sobrevida e, por isso, está indicada para todos os pacientes com NL, tanto na fase de indução quanto na de manutenção, salvo contra-indicação (B).^{20,21,87,111-114} A avaliação oftalmológica deve ser feita antes de iniciar o tratamento e repetida anualmente após cinco anos de uso contínuo, exceto nos casos com maior risco para o desenvolvimento de toxicidade retiniana: pacientes idosos; disfunção renal ou hepática; dose diária de HCLQ > 400 mg/dia (> 6,5 mg/kg/dia); dose cumulativa de HCLQ > 1.000 g ou presença de doença retiniana ou de maculopatia prévias. Nesses casos, recomenda-se o intervalo de um ano, desde o início do tratamento com HCLQ.¹¹⁵
- g) Os anticoncepcionais com estrogênios devem ser evitados, principalmente durante a fase ativa de doença ou se existir história prévia de evento cardiovascular ou risco aumentado para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos (B).¹¹⁶ O uso de terapia de reposição hormonal também deve ser evitado (B).¹¹⁷
- h) O tratamento da dislipidemia com estatinas deve ser recomendado para pacientes com colesterol LDL > 100 mg/dL,²⁰ apesar de escassos estudos que envolvem pacientes com LES (C).^{118,119}

Nefrite lúpica refratária

Apesar da melhoria significativa da sobrevida e da preservação da função renal na maioria dos pacientes com NL, cerca de 10% a 29% progredem para DRCe.^{16,120} Essa progressão pode ocorrer de forma silenciosa⁷⁸ ou ficar evidente ao longo da evolução. É mais comum nos que desenvolvem as formas proliferativas. Na maioria dos estudos, ao fim do período de indução, menos de 50% dos indivíduos alcançam RC⁷⁴ e parece ser um objetivo mais real na prática clínica a busca de RP ou RC no período de seis a 12 meses. Os casos que não alcançarem RC ou RP após esse tempo de tratamento adequado poderiam ser classificados como refratários ao esquema instituído.

Diversos são os aspectos clínicos e/ou laboratoriais relacionados à refratariedade. Dentre esses, os mais frequentes são início da NL na adolescência, sexo masculino, hipocomplementemia, trombocitopenia, elevação da creatinina sérica e proteinúria maciça no momento do diagnóstico da NL.^{11,121} Alguns fatores estão relacionados diretamente à agressividade dos eventos inflamatórios glomerulares, como novos episódios de reativação renal, particularmente nos primeiros 18 meses da doença, presença maciça de crescentes e/ou necrose

vascular, transformação histológica ou a superposições de lesões secundárias à SAF.¹²²⁻¹²⁸ Por outro lado, a refratariedade da NL pode estar relacionada a outras variáveis, como o retardo de início do tratamento eficaz, além da impossibilidade de cumprimento do protocolo de tratamento, seja por infecções e/ou suspensões temporárias dos medicamentos, seja por baixa adesão ao tratamento.^{29,129-131}

Pacientes com nefrite lúpica refratária (NLR) ao tratamento devem ainda ser avaliados quanto à presença de outras possíveis causas de proteinúria persistente ou de perda de função renal, como uso de medicamentos nefrotóxicos, trombose de veias/artérias renais, infecções, hipertensão arterial ou diabetes mellitus descompensados.^{20,21,29} Outra condição que também merece ser investigada é a superposição de lesão secundária à nefrite tubulointersticial (NTI), relacionada na maioria dos casos ao uso de antimicrobianos, tão frequente nas fases de maior imunossupressão. Os achados mais sugestivos são hiperuricemia, hipocalemia, isostenúria e acidose tubular renal, além dos encontrados no sedimento urinário que incluem a presença de maior quantidade de células tubulares renais associadas à ausência de achados indicativos de GN em atividade.

Em casos isolados, outras causas de proteinúria (glomerulopatia secundária a diabete, sífilis, infecção pelo HIV ou pelo HCV) também podem coexistir ou surgir ao longo da evolução e dar a impressão de refratariedade. Nos casos de NLR, a (re)biópsia renal poderá ser indicada, pois pode permitir identificar lesões associadas (como alguma das acima citadas) ou caracterizar a presença de lesões exclusivamente crônicas, nas quais não haveria benefício de maior imunossupressão (A).^{131,132}

Uma vez identificada atividade inflamatória persistente e não responsiva ao tratamento, o RTX, que é um anticorpo monoclonal anti-CD20, tem sido considerado uma opção terapêutica. Estudos publicados com séries de casos com pacientes classificados como refratários têm evidenciado boa resposta em 47% a 89%.^{132,133} O ensaio clínico prospectivo e controlado com RTX (Lunar), que incluiu pacientes com NL, não demonstrou superioridade do emprego desse agente quando usado em associação com o MMF e o CE em comparação ao placebo. É provável, contudo, que esses resultados negativos tenham sido decorrentes mais do desenho do estudo do que da falta de eficácia do medicamento.¹³⁴ Apesar da ausência de estudos controlados que demonstrem eficácia de seu emprego para o tratamento da NL, o RTX vem sendo usado com bons resultados na maioria dos centros de referência e hoje está recomendado nos consensos da Eular e do ACR para os pacientes considerados refratários tanto nas GNP quanto para a GNM.^{20,21} O regime de administração e as doses empregadas são semelhantes às preconizadas para a artrite reumatoide (duas doses de 1.000 mg, com intervalo de 15 dias) (C).

Os agentes inibidores da calcineurina que incluem CsA, TAC e sirolimus têm como alvo a célula T. Dentre esses, principalmente o TAC vem sendo usado isoladamente ou em associação com o MMF no tratamento dos pacientes com NLR, principalmente em pequenas séries com pacientes de origem asiática. Os resultados demonstram redução da proteinúria e benefício sobre as manifestações extrarrenais, além da possibilidade de emprego durante a gestação (classe C). No entanto,

Tabela 5 – Recomendações da SBR para o tratamento da nefrite lúpica refratária, NSAF, NL na gravidez, NL pediátrica e manejo na DRCe

Recomendações	Concordância
NL refratária	
Deve-se considerar NL refratária quando a RC ou RP não for alcançada após 12 meses de tratamento adequado.	a) 1,0
Considerar uma nova biópsia renal para auxiliar na identificação da causa da refratariedade e decisão terapêutica.	a) 0,9
	a) 0,1
O rituximabe está indicado, incluindo os casos com insuficiência renal;	a) 1,0
O tacrolimus (isoladamente ou em associação com o MMF) pode ser empregado como alternativa.	a) 1,0
NSAF associada a NL	
Pesquisar os AAF nos pacientes com NL devido à possibilidade de associação com NSAF.	a) 1,0
Manter controle dos fatores de risco associados a eventos vaso-oclusivos nos pacientes com AAF.	a) 1,0
Nos pacientes com NSAF, manter o RNI (INR) próximo de 3 e considerar o uso concomitante de antiagregante plaquetário.	a) 1,0
NL e gravidez	
Pacientes com LES devem ser aconselhadas a não engravidar até que a doença esteja em remissão por pelo menos seis meses e a função renal seja normal.	a) 1,0
A gravidez deve ser planejada incluindo a suspensão de medicamentos teratogênicos (BRA, CFM, cumarínicos, IECA, leflunomida, MMF e MTX).	a) 0,75 b) 0,25
Deve ser feito o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar durante toda a gestação e puerpério.	a) 0,9 b) 0,1
A HCLQ deve ser usada durante toda a gravidez;	a) 1,0
Os CE e a AZA podem ser usados durante a gravidez;	a) 1,0
NL no LESP	
O tratamento da nefrite no LESP é semelhante ao do adulto com ajuste das doses dos medicamentos (AZA = 2 a 3 mg/kg/dia; MP = 20-30 mg/kg/dia; MMF = 30 mg/kg/dia ou 600 mg/m ² /dia); reforça a adesão em todas as consultas.	a) 1,0
NL e DRCe	
Manter tratamento com reumatologista mesmo após TRS, incluindo uso da HCLQ com ajuste de suas doses.	a) 1,0
As reativações extrarrenais podem ser tratadas com CE, AZA e MMF (com doses ajustadas).	a) 1,0
Considerar transplante renal nos pacientes com DRCe (doador vivo ou cadáver).	a) 1,0
Deve haver atenção especial para os pacientes com AAF pelo risco de trombose na fístula arteriovenosa e lesões vaso-oclusivas com potencial perda do enxerto.	a) 1,0
AAf, anticorpos antifosfolipídeos; AZA, azatioprina; BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina; CFM, ciclofosfamida; CE, corticosteroide; DRCe, doença renal crônica estabelecida; IECA, inibidores da enzima conversora da angiotensina; LES, lúpus eritematoso sistêmico; LESP, LES pediátrico; MMF, micofenolato de mofetila; MP, metilprednisolona; MTX, metotrexato; NL, nefrite lúpica; NSAF, nefropatia da SAF; RC, remissão completa; RP, remissão parcial; RNI, razão normalizada internacional; TRS, terapia renal substitutiva.	
Concordância: os números em cada recomendação expressam os percentuais de concordância entre os membros de acordo com a classificação usada.	

seu conhecido efeito diabético deve ser levado em conta, especialmente nos pacientes com síndrome metabólica, além do risco trombótico nos pacientes com positividade para AAF (C).¹³⁵⁻¹³⁸

O belimumabe, anticorpo anti-Blys, não foi avaliado especificamente em pacientes com NL, mas nos dois principais estudos com esse agente cerca de 10% dos pacientes apresentavam GN com proteinúria de até 6g/dia. Na análise desse subgrupo, o medicamento se mostrou eficaz em reduzir os níveis de proteinúria.^{139,140} No entanto, mais estudos são necessários para definir a sua eficácia nessa condição (tabela 5).¹⁴¹

Nefrite no lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP)

Cerca de 10%-20% dos pacientes com LES iniciam a doença antes dos 18 anos, quando são classificados como LESP^{142,143} e caracteristicamente apresentam maior atividade, dano cumulativo e gravidade da doença quando comparados com os

adultos. Além disso, apresentam elevada frequência de nefrite (até 80% dos pacientes), envolvimento neurológico, hematológico e hemorragia pulmonar.¹⁴³⁻¹⁴⁷

O tratamento da nefrite no LESP é semelhante ao do adulto, mas a gravidade e a baixa adesão determinam um custo anual maior,¹⁴⁸ razão pela qual é conceito corrente na maioria dos centros de referência que se deve dar ênfase à adesão em todas as consultas, particularmente no adolescente.¹⁴⁷ Um consenso publicado em 2012 para terapia de indução da GNP lúpica em crianças e adolescentes sugeriu três esquemas com CE: oral, pulsoterapia com MP ou combinação dessas duas formas. Entretanto, ainda faltam estudos para determinar qual dos esquemas com CE é o mais adequado para a NL na faixa etária pediátrica.¹⁴⁹ A exposição prolongada à corticoterapia deve ser sempre evitada, com redução da prednisona para doses ≤ 10 mg/dia entre quatro e seis meses²¹ e suspensão sempre que possível. À semelhança do recomendado para pacientes adultos, a HCLQ (5 a 6 mg/kg/dia) está indicada em todos os casos de nefrite do LESP.²¹ A NL classes I ou II é geralmente controlada com CE e HCLQ. Para as classes III ou IV, o tratamento de indução está indicado com a

associação de HCLQ, CE e imunossupressor: CFM (0,5 a 1 g/m² i.v. mensalmente durante seis meses) ou MMF (30 mg/kg/dia ou 600 mg/m²/dia). A terapia de manutenção é sugerida com AZA (2 a 3 mg/kg/dia) ou MMF.¹⁵⁰ Um estudo controlado de NL em LESP sugere resposta terapêutica similar aos estudos de adultos com CFM ou MMF.¹⁵¹ A CFM parece ter um melhor perfil de risco e benefício em crianças e adolescentes comparados com os adultos¹⁵⁰ e é rara a falência ovariana primária (menopausa precoce),¹⁵² além de facilitar a adesão.¹⁴⁹ O esquema com baixas doses de CFM (ET) não foi avaliado na população pediátrica.²¹ Na NL classe V são indicados medicamentos para redução da proteinúria, HCLQ, CE e imunossupressores (CFM, MMF ou AZA),¹⁵³ apesar da ausência de estudos adequados que tenham avaliado prospectivamente esses agentes em populações pediátricas.

A terapia com RTX (375 mg/m² semanalmente por quatro doses) tem sido usada na nefrite refratária do LESP,¹⁵⁴ mas ainda necessita de estudos com número mais expressivo de pacientes. Até o presente momento, ainda não há estudo com belimumabe em crianças e adolescentes com lúpus (tabela 5).

A doença renal crônica estabelecida na nefrite lúpica

Atualmente, cerca de 10% a 29% dos pacientes com NL desenvolvem DRGe e necessitam de terapia renal substitutiva (TRS).¹⁶ Dados do United States Renal Data System (USRDS) mostram um aumento da prevalência de NL como causa de DRGe de 1,13% para 3,2% na faixa de 20 a 44 anos, possivelmente relacionado à definição mais precoce de diagnóstico (USRDS 2011). Atualmente no Brasil, à semelhança de outros países, a média da idade dos pacientes com LES no início da TRS é de 38 anos, muito inferior à de pacientes com HAS (70 anos), diabetes mellitus tipo 1 (51 anos) e tipo 2 (64 anos) (censo SBR 2014) (A).

Os índices de complicações da DRGe no LES são semelhantes aos de outras etiologias, mas a frequência de perdas de fistulas é mais elevada.¹⁵⁵ Existe ainda a possibilidade de recuperação da função renal, que pode ocorrer após o início da diálise em até 28% dos pacientes, geralmente nos primeiros seis meses.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

A maioria desses pacientes se mantém em remissão, mas surtos de atividade podem ocorrer.¹⁵⁹⁻¹⁶³ Muitos sintomas próprios da DRGe podem ser confundidos com manifestações do LES, tais como febre, artralgia, artrite, alopecia, alterações retinianas, cefaleia, serosite, alterações hematológicas e redução dos níveis de frações do complemento. Nesse sentido, o escore SLEDAI não renal (SLEDAInr), que é derivado do SLEDAI, foi validado como um instrumento útil para avaliação de atividade em pacientes em TRS^{160,163,164} e pode ser usado na abordagem desses pacientes (B). A sobrevivência dos pacientes com LES em TRS em cinco anos, varia de 50% a 89% e a mortalidade é tipicamente multifatorial.^{157,158,162,164-172} Recentemente foi demonstrado em estudo prospectivo que a atividade de doença no início da TRS (com SLEDAInr > 8) está associada independentemente com uma maior mortalidade em cinco anos (B).⁹

Tanto os CE como a HCLQ podem ser empregados durante a TRS, mas medicações mielotóxicas, como metotrexato e CFM,

devem ser evitadas. Outros medicamentos, como a AZA e o MMF, devem ser avaliados individualmente. As doses das medicações imunomoduladoras não devem ser corrigidas e não se faz necessária uma dose adicional após a diálise dos medicamentos já citados. Não há evidências sobre a segurança do uso de imunobiológicos nos pacientes com LES em diálise, mas é provável que na eventualidade de serem empregados não necessitariam sofrer reajuste por serem compostos de elevado peso molecular e não removidos pelas membranas dialíticas (D). Por esse conjunto de aspectos, todos os pacientes com LES em TRS devem manter acompanhamento regular com o reumatologista.

O transplante renal (TxR) a partir de rim de cadáver tem se mostrado como opção bem-sucedida desde a década de 1950, mas sua indicação em pacientes com NL foi questionada pelo risco potencial de recidiva no rim transplantado. Contudo, desde 1975 foi demonstrado que os pacientes com LES têm comportamento semelhante aos demais (Advisory Comitee, 1975) e desde então o TxR vem sendo feito com uma frequência de recorrência muito baixa.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Fatores como a associação com SAF ou elevados títulos dos AAF^{176,177} e tipo de doador¹⁷⁸ contribuem para piores resultados, mas não são fatores impeditivos para o procedimento nesses pacientes (C) (tabela 5).

Nefrite lúpica e gravidez

O índice de fertilidade em pacientes com LES é considerado normal. Entretanto, insuficiência renal grave e uso de altas doses de CE podem provocar irregularidades menstruais e amenorreia.¹⁷⁹ Ao mesmo tempo, alguns imunossupressores, como a CFM, podem induzir falência ovariana e essa depende da idade no início da medicação, da duração do tratamento e, ainda, da dose acumulada (D).¹⁸⁰

A gestação no LES deve ser considerada de alto risco e recomenda-se acompanhamento multidisciplinar até o puerpério. Estudos relatam um aumento de duas a três vezes a frequência de atividade da doença durante a gravidez (C)^{181,182} e ocorrência de complicações principalmente na doença moderada a grave (C).¹⁸³

As mulheres com LES devem ser aconselhadas a não engravidar até que a doença esteja em remissão por pelo menos seis meses (D),¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ que a taxa de filtração glomerular seja > 50 mL/min²¹ (D) e que não estejam usando medicação imprópria para o período.¹⁸⁷

O risco de complicações obstétricas e neonatais é maior nas mulheres com LES do que na população geral (A).^{188,189} Entretanto, nas últimas décadas houve redução da taxa de perda fetal de 43% (entre 1969-1965) para 17% (entre 2000-2003) (D).¹⁹⁰ A frequência de abortos está aumentada e a morte fetal intrauterina é cinco vezes maior. A pré-eclâmpsia (PE) ocorre em mais de 20% contra 7,6% na população sem lúpus e o crescimento intrauterino restrito (CIUR) também é mais comum, especialmente com doença renal pré-existente. A prematuridade ocorre em até 33% das gestações e está associada à HAS, ao uso de CE à época da concepção e durante a gravidez, à atividade da doença e à presença de proteinúria nefrótica e dos AAF (C).^{188,191}

Os fatores de risco independentes para perda gestacional na coorte do Hospital Johns Hopkins foram: proteinúria no primeiro trimestre, trombocitopenia, SAF e HAS (C).¹⁹² Uma revisão sistemática sobre a evolução da gravidez no LES, que incluiu 1.842 pacientes e 2.751 gestações, identificou que as principais complicações maternas foram: atividade do lúpus (25,6%), HAS (16,3%), nefrite (16,1%), PE (7,6%) e eclâmpsia (0,8%). As complicações fetais incluíram abortamento (16%), morte fetal (3,6%), morte neonatal (2,5%) e CIUR (12,7%). A taxa de insucesso da gravidez foi de 23,4% e a de prematuros foi de 39,4%. A metanálise demonstrou associação positiva entre nefrite ativa e prematuridade, HAS e PE (D).¹⁹³

Os principais fatores de risco para PE são NL atual ou prévia, PE, lúpus ativo no período da concepção, presença de anticorpos anti-dsDNA, hipocomplementemia, obesidade e HAS (A).^{188,191,194-196}

Diferenciar a atividade do lúpus das alterações fisiológicas da gravidez e atividade da NL versus PE é obrigatório, já que a abordagem terapêutica será absolutamente distinta: imunossupressão ou interrupção (D).^{196,197} O desafio é ainda maior quando essas condições coexistem.

Durante a gravidez, o risco de reativação da NL é de 20% a 30% (186) e estudo multicêntrico identificou que a NL aumenta o risco de abortamento, de parto prematuro, PE e CIUR, mas não contraindica a gestação, desde que ocorra planejamento cuidadoso da concepção, acompanhamento e tratamento multidisciplinar (C).¹⁹⁸ Em uma série de pacientes brasileiras com LES, a frequência de perdas fetais foi significativamente maior nas que apresentavam NL com AAF (37%) e também nas com NL sem AAF (26,6%) em comparação com as pacientes sem NL e sem AAF (12,2%) (C).¹⁹⁹

Uma revisão da literatura entre 1962 e 2009 identificou que todas as mortes maternas durante a gravidez, em pacientes com NL, ocorreram durante atividade da doença e se relacionaram a infecção (41,2%) ou complicações do lúpus (29,4%) (D).²⁰⁰ (tabela 5).

Terapia do lúpus eritematoso sistêmico na gravidez

A gravidez em paciente com LES não requer qualquer tratamento específico (D).^{20,21} Contudo, se a HCLQ estiver em uso antes da concepção, deverá ser mantida durante a gravidez, pois reduz a chance de reativações e possivelmente também da incidência de lúpus neonatal. Os AINES não devem ser usados em pacientes com NL e aumentam o risco de abortamento, fechamento prematuro do canal arterial e prolongamento do trabalho de parto (D).^{196,201}

A prednisona, por ser inativada pela placenta, é o CE preferido para esse período (D).²⁰² Os fluorados, como a dexametasona e betametasona, atravessam a barreira placentária e devem ser empregados para induzir a maturação pulmonar fetal em parto prematuro (D).²⁰³

A prednisona deve ser usada de acordo com a gravidade das manifestações (D),²⁰⁴ mas em dose > 20 mg/dia está associada a diabetes gestacional, HAS, PE e ruptura prematura de membranas.¹⁹¹ Quando os CE são usados no período periconcepcional, estão associados a um aumento do risco de 1,7 para fenda labiopalatina (D).²⁰⁵

A AZA (dose \leq 2 mg/kg/dia), é considerada segura durante a gestação, embora tenha sido associada com CIUR e aumento da taxa de perda gestacional (D).²⁰¹

Para as mulheres com SN, pelo maior risco de trombose, indica-se aspirina em baixa dose (100 mg/dia) por toda a gravidez independente da presença dos AAF.¹⁸⁸ São considerados fármacos com risco teratogênico comprovado: metotrexato, CFM, MMF, leflunomida, IECA, BRA e cumarínicos (D).^{201,202,205} e, portanto, devem idealmente ser descontinuados pelo menos três meses antes da concepção (tabela 5). Autoria Todos os autores contribuíram de igual forma para a elaboração deste artigo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter recebido qualquer tipo de vantagem que resultasse em influência nos conceitos emitidos neste consenso e apresentam os apoios recebidos por trabalhos relacionados ao tema como potenciais conflitos de interesse. E.M. Klumb participou de estudos clínicos ou recebeu auxílio pessoal/institucional patrocinado pela indústria farmacêutica [IF (Aspreva Pharm., BMS, GSK, Roche)]. C.C.D. Lanna participou de estudos clínicos ou recebeu auxílio pessoal/institucional patrocinado pela IF (Pfizer, Roche e GSK). J.C.T. Brenol participou de estudos clínicos ou recebeu auxílio pessoal/institucional patrocinado pela IF (Abbott, Astra Zeneca, BMS, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Wyeth). E.M.N. Albuquerque participou de estudos clínicos ou recebeu auxílio pessoal/institucional patrocinado pela IF (Aspreva Pharm., BMS, GSK, Roche). O.A. Monticelo participou de estudos clínicos ou recebeu auxílio pessoal/institucional patrocinado pela IF (Abbott, Anthera, Aspreva Pharm., BMS, GSK, Pfizer, Roche). L.T.L. Costallat, participou de estudos clínicos ou recebeu auxílio pessoal/institucional patrocinado pela IF (GSK). L.C. Latorre participou de estudos clínicos ou recebeu auxílio pessoal/institucional patrocinado pela IF (Aspreva, GSK e Roche). F.M. Ribeiro participou de estudos clínicos ou recebeu auxílio pessoal/institucional patrocinado pela IF (Aspreva Pharm., GSK). C.A.A. Silva; E.I. Sato; E.F. Borba Neto; M.F.L.C. Sauma e E.S.D.O. Bonfá declaram a inexistência de potenciais conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550-7.
- Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *Journal of Rheumatology.* 2012;39:496-503.
- Telles RW, Lanna CCD, Souza FL, Rodrigues LA, Reis RCP, Ribeiro AL. Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients. *Rheumatol Int.* 2013;33:467-73.
- Beck LH Jr, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now? *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):690-1. PMID: 19279123.
- Kang KY, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Cho CS, Kim HY, Park SH. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus.* 2011;20:989-97.

6. Yap DY, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology*. 2012;17:352-7.
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):61-4. PMID: 19155235.
8. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, Ahmad B, Majid S, Saeed W, Shah SMA, Ahmad A. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus*. 2009;18:848-55.
9. Ribeiro FM, Fabris CL, Bendet I, Lugon JR. Survival of lupus patients on dialysis: a Brazilian cohort. *Rheumatol*. 2013;52:494-500.
10. Dooley MA. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Duboi's lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
11. Nived O, Hallengren CS, Alm P, Jönsen A, Sturfelt G, Bengtsson AA. An observational study of outcome in SLE patients with biopsy-verified glomerulonephritis between 1986 and 2004 in a defined area of Southern Sweden: the clinical utility of the ACR renal response criteria and predictors for renal outcome. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(5):383-9.
12. Markowitz GS, D'Agati VD. Classification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(3):220-5. Review. PubMed PMID: 19374008.
13. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2028-35. PMID: 21051743.
14. Hergessel O, Felten H, Andrassy K, Kühn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:975-7.
15. Zhang X, Nagaraja HN, Nadasdy T, Song H, McKinley A, Prosek J, et al. A composite urine biomarker reflects interstitial inflammation in lupus nephritis kidney biopsies. *Kidney Int*. 2012;81(4):401-6. PMID: 21993584.
16. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau GS, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med*. 2006;119:355, e25-355.e33.
17. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC, for the Toronto Glomerulonephritis Registry Group. 2004. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney International*. 2004;66:1199-205.
18. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ, for the Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:46-53.
19. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R182. PubMed PMID: 17163990.
20. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(6):797-808.
21. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (Eular/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82.
22. Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):138-45.
23. Grande JP, Ballow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus*. 1998;7:611-7.
24. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-50.
25. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-30. PMID: 14717922.
26. Daleboudt G, Bajema I, Goemaere N, Van Laar J, Bruijn J, Berger S. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3712-7.
27. Sidiropoulos P, Kritikos H, Boumpas D. Lupus nephritis flares. *Lupus*. 2005;14:49-52.
28. Arends S, Grootsholten C, Derksen RH, Berger SP, De Sévaux RG, Voskuyl AE, et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):966-73.
29. Mok CC. Understanding lupus nephritis: diagnosis, management, and treatment options. *Int J Womens Health*. 2012;4:213-22.
30. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):240.
31. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:413-24.
32. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:904-14.
33. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(11):890-5.
34. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2569-79.
35. Brunner HI, Bennett MR, Mina R, Suzuki M, Petri M, Kiani AN, et al. Association of noninvasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2687-97.
36. Do Nascimento AP, Viana S, Testagrossa A, Leon EP, Borba EF, Barros RT, Bonfá E. Antibodies to ribosomal P proteins: a potential serologic marker for lupus membranous glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1568-72.
37. De Macedo PA, Borba EF, Viana Vdos S, Leon EP, Testagrossa A, Barros RT, et al. Antibodies to ribosomal P proteins in lupus nephritis: a surrogate marker for a better renal survival? *Autoimmun Rev*. 2011;10(3):126-30.
38. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):421-32.
39. Navarra SV, Leynes MS. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:1419-24.
40. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38:473-85.
41. Ribeiro FM, Szyper-Kravitz M, Klumb EM, Lannes G, Ribeiro FR, Albuquerque EM, Shoenfeld Y. Can lupus flares be

- associated with tuberculosis infection? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):163-8.
42. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2013;27:377-89.
 43. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R109.
 44. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR Recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:414-22.
 45. Abu-Shakra M. Safety of vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18:1205-8.
 46. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JC, Miraglia J, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(7):1121-7.
 47. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(9):532-43.
 48. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;34:147-53.
 49. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:2555-7.
 50. Gaitonde S, Pathan E, Sule A, Mittal G, Joshi VR. Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(3):251-3.
 51. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, Patel AM, Gruber BL. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of U.S. rheumatologists and review of literature. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:267-72.
 52. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-9.
 53. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;135(4):248-57.
 54. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1993;119:366-9.
 55. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103-12.
 56. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353:2219-28.
 57. Ong LM1, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(5):504-10.
 58. Mak A, Cheak AA, Tan JY, Su HC, Ho RC, Lau CS. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):944-52.
 59. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2011;38(1):69-78.
 60. Liu LL, Jiang Y, Wang LN, Yao L, Li ZL. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs.* 2012;72(11):1521-33.
 61. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3934-40.
 62. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2010;19(6):703-10.
 63. McKinley A, Park E, Spetie D, Hackshaw KV, Nagaraja S, Hebert LA, Rovin BH. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1754-60.
 64. Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, Wong RW, Au TC. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):256-64.
 65. Yee C, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Griffiths B, et al. Eular randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):525-9.
 66. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:128-40.
 67. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DR. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):710-5.
 68. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992;340:741-5.
 69. Grootsholten C, Dieker JWC, McGrath FD, Roos A, Derksen RHW, van der Vlag J, et al. A prospective study of anti-chromatin and anti-C1q autoantibodies in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide pulses or azathioprine/methylprednisolone. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):693-6.
 70. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121-31.
 71. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance

- therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1886-95.
72. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the Maintain Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2083-9.
 73. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21:1541-8.
 74. Houssiau FA, Lauwerys BR. Current management of lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):319-28.
 75. Boumpas DT, Bertias GK, Balow JE. A decade of mycophenolate mofetil for lupus nephritis: is the glass half-empty or half-full? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2059-61.
 76. Huong PLD, Papo T, Beaufile H, Wechsler B, Blety O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 180 patients from a single center. *Medicine*. 1999;78:148-66.
 77. Ponticelli C, Moroni G. Renal biopsy in lupus nephritis-what for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:2452-4. PMID: 9794536.
 78. Zabaleta-Lanz M, Vargas-Arenas RE, Tápanes F, Daboin I, Atahualpa Pinto J, Bianco NE. Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12:26-30.
 79. Chan TM, Li FK, Hao WK, Chan KW, Lui SL, Tang S, Lai KN. Treatment of membranous lupus nephritis with nephritic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus*. 1999;8:545-51.
 80. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:212-20.
 81. Chen G, Liu H, Liu F. A glimpse of the glomerular milieu: From endothelial cell to thrombotic disease in nephrotic syndrome. *Microvasc Res*. 2013;89:1-6, dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2013.06.011.
 82. Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:65-71.
 83. Mok CC, Ying KY, Lau CS, Yim CW, Ng WL, Wong WS, Au TC. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:269-76.
 84. Hallegua D, Wallace DJ, Metzger AL, Rinaldi RZ, Klinenberg JR. Cyclosporine for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature. *Lupus*. 2000;9(4):241-51.
 85. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:901-11. PMID: 19297556.
 86. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int*. 2010;77:152-60. PMID: 19890271.
 87. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15:366-70. PMID: 16830883.
 88. Gourley MF, Austin HA III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:549-57.
 89. Erre GL, Bosincu L, Faedda R, Fenu P, Masala A, Sanna M, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int*. 2014;34(4):535-41.
 90. Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):397.
 91. Galindo M, Gonzalo E, Martinez-Vidal MP, Montes S, Redondo N, Santiago B, et al. Immunohistochemical detection of intravascular platelet microthrombi in patients with lupus nephritis and anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):1003-7.
 92. Shen YM, Lee R, Frenkel E, Sarode R. IgA antiphospholipid antibodies are an independent risk factor for thromboses. *Lupus*. 2008;17(11):996-1003.
 93. Zheng H, Chen Y, Ao W, Shen Y, Chen XW, Dai M, et al. Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R93.
 94. Silvarino R, Sant F, Espinosa G, Pons-Estel G, Solé M, Cervera R, et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(7):721-9.
 95. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
 96. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011;20(2):165-73.
 97. D'Cruz D. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(1):52-60.
 98. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-18.
 99. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho JF, Lima IV, et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):184-92.
 100. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71(3):208-13.
 101. Schur PH, Wallace DJ. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. 2014, <http://www.uptodate.com/contents>. Acessado em 15 de agosto de.
 102. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1865-71.
 103. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1160-5.
 104. Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl*. 2002;80:18-22.
 105. Mann JFE, Bakris GL. Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults. <http://www.uptodate.com/contents/>. Acessado em 7 de abril de 2014.
 106. Mann JFE. What's new in hypertension 2010? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:50-5.
 107. Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Lumina (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the

- occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus-results from Lumina (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1093-6.
108. Kanda H, Kubo K, Tateishi S, Sato K, Yonezumi A, Yamamoto K, Mimura T. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus*. 2005;14(4):288-92.
 109. Tse KC, Li FK, Tang S, Tang CS, Lai KN, Chan TM. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus*. 2005;14(12):947-52.
 110. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Eiam-ong S, Madias NE, Jaber BL. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2013;26(3):424-41.
 111. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1473-80.
 112. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):830-9.
 113. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal JL, Cividino A. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus*. 1998;7(2):80-5.
 114. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.
 115. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415-22.
 116. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;114 2 Pt 1:341-53.
 117. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:953-62.
 118. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (Laps). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):760-5.
 119. Plazak W, Gryga K, Dziedzic H, Tomkiewicz-Pajak L, Konieczynska M, Podolec P, Musial J. Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R117.
 120. Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int*. 1997;52:538-58.
 121. Ginzler EM1, Schorn K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988;14(1):67-78.
 122. Clark WF, Moist LM. Management of chronic renal insufficiency in lupus nephritis: role of proteinuria, hypertension and dyslipidemia in the progression of renal disease. *Lupus*. 1998;7:649-53.
 123. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001;59:2156-63.
 124. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Mandet C, Bariéty J. Proteinuria and tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2001;60:1893-903.
 125. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Thervet E, Vrtovsniak F, Rémy P, et al. Outcome of relapse in lupus nephritis: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int*. 2002;61:2176-86.
 126. Dugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beauflis H, Caudwell V, Bariéty J, Piette JC, Hill G. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:42-52.
 127. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36(2-3):131-40.
 128. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nature Rev Nephrol*. 2014;10:279-89.
 129. Illei GG, Austin HA III, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001;135:248-57.
 130. Oliveira-Santos M, Verani JFS, Klumb EM, Albuquerque EMN. Evaluation of adherence to drug treatment in patients with systemic lupus erythematosus in Brazil. *Lupus*. 2011;20(3):320-9.
 131. Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, Basciu M, Malachina S, Pilla D, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):3014-23.
 132. Leandro M, Cambridge G, Edwards J, Ehrenstein M, Isenberg D. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology*. 2005;44:1542-5.
 133. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London: the first fifty patients. *Arthritis Rheum*. 2009;51:482-7.
 134. Rovin BA, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215-26.
 135. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, Olejarova M, Horák P, Hrnčíř Z, et al. Cyclosporine or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus*. 2010;19(11):1281-9.
 136. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):235-44.
 137. Chen W, Liu Q, Chen W, Tang X, Fu P, Liu F, et al. Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus*. 2012;21(9):944-52.
 138. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus*. 2012;21(9):1025-35.
 139. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a

- randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;26(9767):721-31, 377.
140. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-30.
 141. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, Zhong ZJ, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013;22(1):63-72.
 142. Facó MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(7):993-1002.
 143. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1787-93.
 144. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995;34(9):866-72.
 145. Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(6):603-7.
 146. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, Shinjo SK. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(8):872-7.
 147. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(5):616-22.
 148. Brunner HI, Sherrard TM, Klein-Gitelman MS. Cost of treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;55(2):184-8.
 149. Mina R, Von Scheven E, Ardoin SP, Eberhard BA, Punaro M, Ilowite N, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):375-83.
 150. Bennett M, Brunner HI. Biomarkers and updates on pediatric lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):833-53.
 151. Sundel R, Solomons N, Lisk L. Aspreva Lupus Management Study (ALMS) Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus*. 2012;21(13):1433-43.
 152. Aikawa NE, Sallum AM, Pereira RM, Suzuki L, Viana VS, Bonfá E, Silva CA. Subclinical impairment of ovarian reserve in juvenile systemic lupus erythematosus after cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3):445-9.
 153. Swan JT, Riche DM, Riche KD, Majithia V. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis. *J Investig Med*. 2011;59(2):246-58.
 154. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2458-66.
 155. Shafi ST, Gupta M. Risk of vascular access thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus on hemodialysis. *J Vasc Access*. 2007;8(2):103-8.
 156. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kid Dis*. 1993;21:2-8.
 157. Nissenson AR, Port FK. Outcome of end-stage renal disease in patients with rare causes of renal failure. III. Systemic/vascular disorders. *Q J Med*. 1990;74:63-74.
 158. Pollock CA, Ibels LS. Dialysis and transplantation in patients with renal failure due to systemic lupus erythematosus. The Australian and New Zealand experience. *Aust N Z J Med*. 1987;17:321-5.
 159. Szeto CC, Li PKT, Wong TYH, Leung CB, Lui SF. Factors associated with active systemic lupus erythematosus after endstage renal disease. *J Rheumatol*. 1998;25:1520-5.
 160. Bruce IN, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB. Extrarenal disease activity in systemic lupus erythematosus is not suppressed by chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. *J Rheumatol*. 1999;26:1490-4.
 161. Okano K, Yumura W, Nitta K, Uchida K, Ohnuki T, Kawashima A, Nihei H. Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis. *Intern Med*. 2001;40:598-602.
 162. Krane NK, Burjak K, Archie M, O'Donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:872-9.
 163. Ribeiro FM, Leite MAP, Velarde GC, Fabris CL, Santos RC, Lugon JR. Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol*. 2005;25:596-603.
 164. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE. *Am J Med*. 1990;89:169-74.
 165. Jarrett MP, Santhanam S, Del Greco F. The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1983;143:1353-6.
 166. Coplon NS, Diskin CJ, Petersen J, Swenson RS. The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1983;308:186-90.
 167. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, Tapia L, Sullivan JF, Stubenbord W, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis*. 1990;16:189-95.
 168. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999;42:46-50.
 169. Ziff M, Helderman JH. Dialysis and transplantation in end-stage lupus nephritis. *N Engl J Med*. 1983;308:218-9.
 170. Rodby RA, Korbet SM, Lewis EJ. Persistence of clinical and serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med*. 1987;83:613-8.
 171. Lee PT, Fang HC, Chen CL, Chiou YH, Chou KJ, Chung HM. Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: a cohort of Chinese patients. *Lupus*. 2003;12:827-32.
 172. Goo YS, Park HC, Choi HY, Kim BS, Park YB, Lee SK, et al. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J*. 2004;45:199-206.
 173. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, Legendre C, Antoine C, Hiesse C, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. *Transplantation*. 1998;66:1000-3.
 174. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int*. 2000;57:2136-43.

175. Oliveira CS, D'Oliveira I, Bacchiega AB, Klumb EM, Albuquerque EM, Souza E, et al. Renal transplantation in lupus nephritis: a Brazilian cohort. *Lupus*. 2012;21(5):570-4. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311430220>.
176. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, Quaglioni S, Banfi G, Poli F, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:903-11.
177. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Antiphospholipid syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:1040-7.
178. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, Hong A, Chung P, Lee B, et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procedure and Transplantation Network database. *Transplantation*. 2006;82:612-8.
179. Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2011;50:1551-8.
180. Huong DLT, Amoura Z, Duhuat P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, Piette JC. Risk of Ovarian Failure and Fertility After Intravenous Cyclophosphamide. A Study in 84 Patients. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2571-6.
181. Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;83(2):137-42. PMID: 10391522.
182. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):643-50. PMID: 12048290.
183. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25(3):184-92. PMID: 8650588.
184. Witter FR. Management of the high-risk lupus pregnant patient. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(2):253-65, v-vi. Review. PMID: 17499706. www.cdc.gov/vacines/pubs/ACIP-list.htm [acessado em março de 2014].
185. Buyon JP. Updates on lupus and pregnancy. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2009;67(3):271-5. Review. PMID: 19852749.
186. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:237-52. Review. PMID: 17499705.
187. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(10):639-53.
188. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:127, e1-127.e6.
189. Yuen SY, Krizova A, Ouimet JM, Pope JE. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: results from a case control study and literature review. *Open Rheumatol J*. 2008;2:89-98.
190. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol*. 2005;32:1709-12.
191. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1897-904.
192. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3640-7.
193. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2060-8.
194. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol*. 2003;16(2):161-7.
195. Qazi UM, Petri M. Autoantibodies, low complement, and obesity predict preeclampsia in SLE: a case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006;54 9 Suppl:S264.
196. Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:710-8.
197. Verghese L, Alam S, Beski S, Thuraisingham R, Barnes I, MacCallum P. Antenatal screening for pre-eclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. *J Gynecol Obstet*. 2012;32(2):128-31.
198. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, Marcelli D. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):519-25.
199. Klumb EM, Barros LMS, Romeiro L, Jesús NR, Levy RA, Albuquerque EMN. Impacto da nefrite sobre os resultados gestacionais de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2005;45(3):107-13.
200. Ritchie J, Smyth A, Tower C, Helbert M, Venning M, Garovic V. Maternal deaths in women with lupus nephritis: a review of published evidence. *Lupus*. 2012;21(5):534-41.
201. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. PMID: 16712713.
202. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. Eular recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the Eular Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195-205. PMID: 17504841.
203. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(5):439-53. PMID: 22882219.
204. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:27-35.
205. Diniz-da-Costa T, Centeno M, Pinto L, Marques A, Mendes-Graça L. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Acta Med Port*. 2012;25(6):448-53. PMID: 23534598.