

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Lúpus Eritromatoso Sistêmico

Março/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Lupus Eritromatoso Sistêmico pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 64ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1 INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. (1)

O LES afeta indivíduos de todas as raças, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva. (2,3) A incidência estimada em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano, e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas. (3-6) No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na região Nordeste. (7)

A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a da população geral e está relacionada a atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC), a maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade dos pacientes. (8-13)

A fadiga é uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Febre, geralmente moderada e com resposta rápida ao glicocorticoide (GC), é verificada na maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes com LES. (14) O envolvimento articular é a manifestação mais frequente, depois dos sintomas constitucionais, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença. (1) Necrose asséptica de múltiplas articulações,



principalmente da cabeça do fêmur, pode ocorrer, particularmente nos pacientes em uso de GC em dose elevada por longos períodos. (15) Perda de massa óssea com aumento do risco de osteoporose e fraturas geralmente está associada com uso crônico de GC e deficiência de vitamina D decorrente da baixa exposição solar. (16, 17)

As lesões de pele são comuns e podem ser variadas. A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial (lâmpadas fluorescentes ou halógenas). A clássica lesão em asa de borboleta, caracterizada por eritema malar e no dorso do nariz, preservando o sulco naso labial, é identificada em menos de 50% dos casos. (18) Úlceras orais e nasais, em geral indolores, são achados em cerca de um terço dos pacientes. As lesões do lúpus discoide manifestam-se por placas eritematosas cobertas por uma escama aderente, envolvendo comumente o couro cabeludo, as orelhas, a face e o pescoço. Inicialmente, essas lesões são hiperpigmentadas e evoluem com uma área central atrófica, com ausência de pelos. (18)

Neste protocolo, o lúpus discoide é abordado como uma forma de manifestação cutânea associada ao LES, sendo a sua forma isolada, sem manifestações sistêmicas, considerada uma doença dermatológica.

No lúpus cutâneo subagudo, as lesões são simétricas, superficiais, não cicatriciais, localizadas em áreas fotoexpostas. Elas iniciam como pequenas pápulas eritematosas, progredindo para lesões anulares policíclicas ou papuloescamosas (psoriasiformes) e costumam cursar com a presença do anticorpo anti-Ro/SSA. (18) O fenômeno de Raynaud, caracterizado por alterações vasculares (vasoconstrição e vasodilatação) que determinam mudança na coloração das extremidades (palidez, cianose e eritema), está presente em cerca de 16% a 40% dos pacientes e geralmente se associa com estresse emocional ou frio (14). Na experiência clínica, alopecia, geralmente difusa ou frontal, é um achado frequente, constituindo-se em um bom marcador de agudização do LES.

Pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, podendo ser clínica ou subclínica, e ocorre em até 55% dos pacientes. (19) O derrame pericárdico geralmente é pequeno e detectável apenas por ecocardiografia, raramente evoluindo para tamponamento cardíaco ou pericardite constrictiva. Miocardite está frequentemente associada à pericardite, ocorrendo em cerca de 25% dos casos. Acometimento valvar é frequentemente detectado por ecocardiografia e o espessamento valvar é a alteração mais encontrada. Endocardite de Libman-Sacks caracteriza-se por lesões verrucosas, localizadas especialmente nas valvas aórtica e mitral, sendo descritas em até 43% dos pacientes. (20) Geralmente, apresenta um curso clínico silencioso, podendo, em raros casos, evoluir com eventos tromboembólicos e endocardite infecciosa. Episódios tromboembólicos também podem



estar associados à presença de anticorpos antifosfolipídeos e ao uso crônico de GC ou de anticoncepcional oral. (21) Doença arterial coronariana, outra manifestação muito importante, está relacionada com processo acelerado de aterogênese e com morbidade e mortalidade precoces. (22)

Envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes. A manifestação mais comum é pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral; menos comumente, hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica. A hipertensão pulmonar geralmente é de intensidade leve a moderada, ocorrendo em 12% a 23% dos casos. O quadro agudo de pneumonite cursa com febre, tosse, hemoptise, pleurisia e dispneia, detectada em até 10% dos pacientes. (23) Mais raramente, encontram-se síndrome do pulmão encolhido e hemorragia alveolar aguda. (24, 25)

Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positividade do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia e perda de função renal. (1)

Sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer nos pacientes com LES, sendo possível dividi-los em eventos primários (danos imunomediados no SNC) e secundários (repercussão da doença em outros órgãos ou complicações do tratamento). O espectro clínico do lúpus neuropsiquiátrico inclui síndrome cerebral orgânica, psicose, quadros depressivos, *deficits* funcionais, acidentes vasculares encefálicos, neuropatias periféricas, neuropatias cranianas, mielite transversa e convulsões. (26) Convulsão e psicose podem constituir-se na primeira manifestação isolada da doença. (1)

Ao longo da evolução da doença, observam-se períodos de exacerbação e atividade de doença. Este padrão evolutivo pode ser resumido em 3 modelos (27):

- 1) pacientes cronicamente ativos (40%);
- 2) pacientes que alternam exacerbação e remissão (35%) e
- 3) pacientes com remissão sustentada por longos períodos (25%)

A distribuição percentual dos pacientes nesses padrões pode variar de acordo com população estudada e com as ferramentas utilizadas para quantificar atividade de doença. Comprovadamente, a atividade de doença, independentemente da ferramenta utilizada para sua medida, determina dano cumulativo ao longo do tempo, o que se correlaciona diretamente com aumento de mortalidade (28). Além da atividade de doença, o uso de corticoide de forma contínua e em doses acima de 7,5 mg/dia determina de maneira independente maior dano acumulado e consequentemente incremento da mortalidade (29, 30).



A atividade da doença pode ser avaliada pela combinação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Existem vários índices com sensibilidade semelhante (31) para avaliar a atividade da doença, tais como: SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (32, 33), SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) (34) e BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) (35).

A ferramenta mais utilizada para avaliar atividade de doença tem sido o SLEDAI. Ela avalia atividade global de doença, sendo um fator determinante de dano acumulado. O aumento no seu escore associa-se ao aumento da mortalidade (29, 32, 36):

- ≥ 20 pontos: risco relativo (RR) de 14,1 para morte em 6 meses
- 11-19 pontos: RR de 4,7 para morte em 6 meses
- 6-10 pontos: RR de 2,3 para morte em 6 meses
- 1-5 pontos: RR de 1,3 para morte em 6 meses

Há ferramentas variantes do SLEDAI e uma das mais utilizadas nos estudos clínicos tem sido o SELENA-SLEDAI, que consiste no SLEDAI com modificações de alguns descritores com validação e aplicação relativamente simples na prática clínica. Apresenta 24 descritores que englobam 9 órgãos/sistemas e considera somente alterações relacionadas ao LES no intervalo de 10 dias antes da consulta (37).

Recentemente, foi descrita uma ferramenta composta que além de levar em consideração a melhora de 4 pontos no escore do SELENA-SLEDAI, também inclui a não piora através do surgimento de exacerbações quantificadas pelo escore BILAG. Essa nova ferramenta é conhecida como SRI (*Systemic Lupus Erythemthosus Response Index*) e tem sido validada em ensaios clínicos desenvolvidos para estudar novos medicamentos no tratamento de pacientes com LES (38).

A detecção de lesão irreversível ou sequela decorrente da doença ou do tratamento empregado no controle da atividade de doença pode ser medida por meio do SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SLICC/ACR: *Systemic Lupus International Colaborating Clinics/American College of Rheumatology*) (anexo 2) (39).

A identificação de fatores de risco, de complicações e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- L93.0 Lúpus discóide



- L93.1 Lúpus cutâneo subagudo
- M32.1 Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)

3 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de LES, é fundamental a realização de anamnese e exame físico completos e de alguns exames laboratoriais que podem auxiliar na detecção de alterações clínicas da doença, a saber:

- hemograma completo com contagem de plaquetas;
- contagem de reticulócitos;
- teste de Coombs direto;
- velocidade de hemossedimentação (VHS);
- proteína C reativa;
- eletroforese de proteínas;
- aspartato-aminotransferase (AST/TGO);
- alanina-aminotransferase (ALT/TGP);
- fosfatase alcalina;
- bilirrubinas total e frações;
- desidrogenase láctica (LDH);
- ureia e creatinina;
- eletrólitos (cálcio, fósforo, sódio, potássio e cloro);
- exame qualitativo de urina (EQU);
- complementos (CH50, C3 e C4);
- albumina sérica;
- proteinúria de 24 horas;
- VDRL; e
- avaliação de autoanticorpos (FAN, anti-DNA nativo, anti-Sm, anticardiolipinas IgG, IgM ou IgA, anticoagulante lúpico, anti-beta2-glicoproteína1 IgG, IgM ou IgA, anti-La/SSB, anti-Ro/SSA e anti-RNP).

A solicitação dos exames deve basear-se na avaliação clínica de cada paciente. Nos critérios de classificação da doença, encontram-se algumas das alterações que podem ser observadas nos



exames. Em casos de alteração, a conduta é definida pelo médico assistente, que deve ser capacitado para o tratamento desta doença.

O diagnóstico pode ser estabelecido a partir da presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer momento da vida dos pacientes, propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1982 (40) e revisados em 1997, (41) aceitos universalmente, conforme descritos abaixo:

1. Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.

2. Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.

3. Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.

4. Úlcera oral: ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.

5. Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.

6. Serosite: a) pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.

7. Alteração renal: a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.

8. Alteração neurológica: a) convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); ou b) psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos).

9. Alterações hematológicas: a) anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia de menos de 4.000/mm³ em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia de menos de 1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia de menos de 100.000/mm³ na ausência de uso de fármacos causadores.

10. Alterações imunológicas: a) presença de anti-DNA nativo; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolipídios baseados em concentração sérica anormal de



anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.

11. Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Embora FAN esteja presente em mais de 95% dos pacientes com a doença ativa, o teste apresenta baixa especificidade. Títulos de FAN acima de 1:80 são considerados significativos. (42) Nos casos com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Anticorpos anti-DNA nativo e anticorpos anti-Sm são considerados testes específicos, mas têm menor sensibilidade. A presença de anticorpos tem valor clínico quando ocorrer em pacientes com manifestações compatíveis com o diagnóstico de LES.

Em 2012, houve revisão dos critérios para classificação diagnóstica de pacientes com LES, baseando-se na presença de quatro dos 17 critérios relacionados a seguir, incluindo pelo menos um critério clínico e um critério imunológico ou biópsia renal compatível com nefrite lúpica na presença de FAN ou anti-DNA nativo positivos. Os critérios são cumulativos e não necessitam ser concomitantes. Estes novos critérios de classificação são conhecidos como critérios SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) e possuem maior sensibilidade, porém menor especificidade em comparação com os critérios do ACR de 1997 (sensibilidade de 97% versus 83% e especificidade de 84% versus 96%, respectivamente). Já são critérios validados pela comunidade científica mundial e vem tendo sua utilização recomendada em *guidelines*, além de serem utilizados em estudos clínicos (43, 44).

Critérios SLICC para classificação diagnóstica do LES:

Critérios Clínicos:

1. Lúpus cutâneo agudo: eritema malar (não é contabilizado se for lesão discóide), lúpus bolhoso, variante com necrose epidérmica tóxica, eritema maculopapular, eritema fotossensível (na ausência de dermatomiosite) ou lúpus cutâneo subagudo (anular policíclico ou psoriasiforme não cicatricial, apesar de poder evoluir com alteração de pigmentação ou teleangiectasias).
2. Lúpus cutâneo crônico: eritema discóide localizado (acima do pescoço) ou generalizado (acima e abaixo do pescoço), lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite (lúpus *profundus*), lúpus mucoso, lúpus eritematoso *tumidus*, eritema pérvio ou sobreposição de lúpus discoide e líquen plano.



3. Alopecia não cicatricial: afinamento difuso ou fragilidade capilar com quebra visível de cabelos (na ausência de outras causas, tais como alopecia areata, alopecia androgênica, medicamentos, deficiências vitamínicas ou ferropenia).
4. Úlceras orais ou nasais: ulcerações geralmente pouco dolorosas localizadas no palato, boca e língua ou úlceras nasais (na ausência de outras causas, tais como vasculites, doença de Behçet, infecções – herpes vírus, doença intestinal inflamatória, artrite reativa, medicamentos ou comidas ácidas).
5. Alterações articulares: sinovite em duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular ou artralgia em duas ou mais articulações e rigidez matinal maior que 30 minutos.
6. Serosites: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural ou dor pericárdica típica por mais de um dia ou derrame pericárdico ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite (na ausência de outras causas, tais como infecção, uremia ou síndrome de Dressler).
7. Alterações renais: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) representando mais de 500 mg de proteínas nas 24 horas ou presença de cilindros hemáticos.
8. Alterações neurológicas: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana ou estado confusional agudo (na ausência de vasculites primárias, infecções, distúrbios hidroeletrólíticos, distúrbios metabólicos, uremia, medicações, intoxicações ou diabetes melito).
9. Anemia hemolítica: presença de anemia hemolítica
10. Leucopenia ou linfopenia: contagem de leucócitos $< 4.000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $< 1.000/\text{mm}^3$, em pelo menos uma ocasião (na ausência de outras causas, tais como síndrome de Felty, medicações ou hipertensão portal).
11. Trombocitopenia: contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ em pelo menos uma ocasião (na ausência de outras causas, tais como medicações, hipertensão portal ou púrpura trombocitopênica trombótica).

Critérios Imunológicos:

1. Fator Antinuclear: fator antinuclear acima do valor de referência.
2. Anti-DNA nativo: anti-DNA nativo acima do valor de referência ou 2 vezes acima do valor de referência quando testado por ELISA.
3. Anti-Sm: anticorpo anti-Sm positivo.



4. Antifosfolípídeos: qualquer um dos seguintes: anticoagulante lúpico positivo; VDRL falso-positivo; anticardiolipinas (IgA, IgG ou IgM) em títulos moderados ou altos ou anti-beta 2-glicoproteína 1 (IgA, IgG ou IgM) positivo.
5. Complementos reduzidos (abaixo do limite inferior da normalidade de acordo com a técnica do laboratório): frações C3, C4 ou CH50.
6. Coombs direto: Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento todos os pacientes com o diagnóstico confirmado de LES, segundo os critérios de classificação do ACR 1982/1997 ou do SLICC 2012 (43)

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições, de acordo com a terapia indicada:

- cloroquina e hidroxicloroquina: uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;

- azatioprina: infecção ativa, tuberculose, lactação, neoplasia maligna em atividade, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula. Em modelos experimentais há relato de má formações fetais, mas em humanos este risco aparentemente é muito baixo, o que possibilita seu uso em casos de manifestações graves onde o risco é menor que o benefício, especialmente nos casos de nefrite lúpica, mas a dose recomendada deve ser < 2 mg/kg/dia; (98)

- ciclosporina: insuficiência renal crônica, neoplasia maligna em atividade, lactação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não controlada, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;

- ciclofosfamida: neoplasia maligna em atividade, obstrução do trato urinário, infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, concepção (homens e mulheres), hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;

- danazol: doença hepática, renal ou cardíaca grave, porfiria, sangramento uterino anormal, gestação, lactação, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;



- metilprednisolona, dexametasona, betametasona e prednisona: úlcera péptica ativa, infecção ativa, tuberculose, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;

- metotrexato: tuberculose infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos, infecção fúngica sistêmica, infecção por herpes-zoster ativa, hepatites B ou C agudas, elevação de aminotransferases (ALT e AST)/transaminases (TGP e TGO) igual ou três vezes o limite superior da normalidade (LSN), cirrose, alcoolismo, taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica, gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres), hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;

- micofenolato de mofetila: gestação, lactação, concepção (homens e mulheres), infecção ativa, tuberculose, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;

- talidomida: mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos, gestação, neuropatia periférica e hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;

6 CASOS ESPECIAIS

Lúpus induzido por medicamentos (“lúpus droga relacionado” - LDR)

As manifestações clínicas surgem após a administração de medicamentos, sendo hidralazina e procainamida os mais frequentemente envolvidos. Também têm sido descritos casos tratados com agentes anti-TNF. Os sintomas podem ser semelhantes aos de LES, havendo comprometimento cutâneo, musculoesquelético, sintomas constitucionais e serosites. Raramente, ocorrem alterações hematológicas graves, acometimento neuropsiquiátrico ou renal. Caracteriza-se pela presença de anticorpos anti-histona. As manifestações desaparecem com a retirada do fármaco desencadeante. (45) O tratamento envolve uso de medicamentos para o controle dos sintomas, como analgésicos comuns e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e, em casos refratários, glicocorticoides, como a prednisona em dose de 0,5 mg/kg/dia até a resolução do quadro clínico.

Lúpus na gestação

Mulheres lúpicas geralmente têm fertilidade preservada. Durante a gestação, as complicações obstétricas são maiores, assim como o risco de exacerbação da doença, especialmente no puerpério. O prognóstico é melhor para ambos, mãe e feto, quando a doença está em remissão há pelo menos 6 meses antes da concepção. Durante a gestação, há maior prevalência de pré-



eclâmpsia, eclâmpsia, sofrimento fetal e morte fetal, principalmente em mulheres com nefrite lúpica e presença de anticorpos antifosfolipídios. (46)

O tratamento pode ser realizado com GC e antimaláricos, nas doses indicadas no item esquema de administração, além de todos os cuidados e orientações recomendadas para os demais pacientes com LES. Imunossuppressores geralmente são contraindicados durante a gestação. Em casos excepcionais com maior gravidade, podem ser utilizadas azatioprina ou ciclosporina para controle da atividade de doença. Nestes casos, uma ampla discussão com paciente, sua família e o médico obstetra deve ser implementada para avaliar riscos e benefícios. (47, 48)

Lúpus neonatal

É uma condição clínica caracterizada por graus variados de bloqueio cardíaco fetal, trombocitopenia, alterações hepáticas e cutâneas relacionados com a passagem transplacentária de autoanticorpos maternos, especialmente anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. (49)

O tratamento do bloqueio cardíaco fetal depende da gravidade e é realizado com GC que atravessem a barreira placentária, tais como dexametasona ou betametasona, em doses que variam de acordo com a gravidade. As demais manifestações tendem a ser leves e geralmente estarão resolvidas até o 6º mês de vida da criança.

7 TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento do LES têm sido (50):

- 1) propiciar controle das manifestações clínicas e laboratoriais, reduzindo assim a atividade de doença;
- 2) prevenir as recidivas de atividade de doença;
- 3) prevenir o dano ao longo da evolução da doença;
- 4) diminuir a dose cumulativa de corticoide e
- 5) melhorar a qualidade de vida dos pacientes

Na busca desses objetivos, há uma série de medidas farmacológicas e não farmacológicas que podem ser utilizadas. Entretanto, mesmo utilizando fármacos adequados, muitos pacientes ainda se mantêm ativos e com progressão para danos irreversíveis, o que determina maior mortalidade.

O tratamento do LES envolve inicialmente medidas gerais, listadas a seguir (2, 44, 51, 52, 53):



- Prestar aconselhamento, suporte e orientação por meio de tratamento multidisciplinar para o paciente e seus familiares, informar sobre a doença e sua evolução, possíveis riscos e recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento; transmitir otimismo e motivação para estimular a adesão ao tratamento e o cumprimento dos projetos de vida;

- Realizar orientação dietética para prevenção e controle de osteoporose, dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica (HAS); dar preferência para uma dieta balanceada, com baixo teor de sal, carboidratos e lipídios, especialmente nos usuários crônicos de GC; considerar a dieta rica em cálcio ou suplementação quando necessário.

- Suplementação de vitamina D (800 a 2-4000 UI/dia), objetivando manter níveis séricos de 25 (OH) vitamina D sérica > 30ng/mL, para todos os pacientes.

- Prevenir a osteoporose nos usuários crônicos de GC, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para Osteoporose.

- Estimular a realização de exercícios físicos regulares aeróbicos para melhorar e manter o condicionamento físico dos pacientes; evitar exercícios nos períodos de importante atividade sistêmica da doença.

- Adotar proteção contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta, por meio de barreiras físicas, como roupas com mangas longas, gola alta e uso de chapéus; evitar exposição direta ou indireta ao sol e a lâmpadas fluorescentes ou halógenas.

- Realizar avaliação ginecológica anual, com exame clínico das mamas e do colo do útero para detecção de displasia cervical causada por HPV.

- Realizar avaliação oftalmológica a cada 6 a 12 meses, especialmente para pacientes em uso de antimaláricos.

- Realizar consulta odontológica periódica para preservação da saúde oral.

- Realizar vacinação anual contra o vírus da gripe e vacinação pneumocócica a cada 5 anos. Em pacientes com LES e em uso de imunossupressores, devem-se evitar vacinas com vírus vivos atenuados.

- Suspender o tabagismo.

- Receber orientações a respeito da anticoncepção. Havendo necessidade do uso de anticoncepcionais orais, dar preferência para os sem ou com baixa dose de estrogênio. Não é aconselhado o uso de anticoncepcionais orais em pacientes com LES e história de doença cardiovascular ou risco aumentado para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Recomenda-



se evitar a concepção nos períodos de atividade da doença ou durante o tratamento com medicamentos contraindicados na gestação.

- Realizar teste cutâneo para detecção de tuberculose (reação de Mantoux) antes da introdução dos medicamentos imunossupressores e iniciar quimioprevenção com isoniazida para pacientes com infecção latente, de acordo com as normas do Ministério da Saúde para o diagnóstico e tratamento da Tuberculose.

- Realizar investigação sorológica e tratamento para sífilis, hepatite B, hepatite C e HIV antes do início do tratamento.

- Realizar tratamento empírico com anti-helmíntico para estrogiloidíase antes de iniciar o uso dos medicamentos imunossupressores. Este tratamento pode ser repetido a cada 6 a 12 meses, dependendo das condições socioeconômicas e hábitos dietéticos dos pacientes.

- Para pacientes com nefrite lúpica, recomenda-se uso de inibidores enzima conversora da angiotensina (captopril, enalapril) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (losartana potássica) como antiproteinúricos para todos os pacientes (exceto se contraindicação). Nestes casos, deve-se evitar medicamentos nefrotóxicos, especialmente os AINES (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno).

- Realizar prevenção e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares, tais como sedentarismo, diabetes melito, HAS (pressão arterial alvo <130 x 80 mmHg), dislipidemia (LDL alvo <100 mg/dL) e obesidade. O uso de medicamentos hipolipemiantes pode ser feito, conforme PCDT de Dislipidemia,

- Considerar profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* nos casos de infecções prévias ou nos pacientes com linfopenia < 500mm³, especialmente se associadas à hipocomplementemia adquirida ou genética.

O tratamento medicamentoso é realizado com os medicamentos da classe antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), GCs (betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona) e diversos tipos de imunossupressores ou imunomoduladores, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença (2, 44, 53).

Todos os pacientes com LES tem indicação para uso de antimaláricos, exceto em situações envolvendo reações de hipersensibilidade ou desenvolvimento de complicações relacionadas a estes medicamentos, especialmente maculopatia. Os antimaláricos tem demonstrado eficácia em controlar manifestações leves de atividade de doença, diminuir exacerbações, melhorar sobrevida, limitar cronicidade e permitir redução da dose de GCs (44, 54-56).



Os GC são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. Apresentam inúmeros efeitos colaterais e, por isso, devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona até 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar GC. Azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) têm comprovada ação poupadora de GC. (57, 58)

O Belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano cujo mecanismo de ação se dá pela ligação ao BLYS (*B Lymphocyte Stimulator*) solúvel, impedindo sua ligação ao linfócito B, diminuindo sua maturação, diferenciação e sobrevivência. O medicamento está indicado como terapia adjuvante em pacientes adultos com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex.: anti-dsDNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides, antimaláricos ou outros imunossupressores.

O Belimumabe não está incorporado no SUS, a análise conduzida apontou baixa qualidade dos estudos que comparam seu benefício e segurança, frente aos tratamentos já disponibilizados pelo SUS, além do seu alto custo. (relatório final da CONITEC)

Nas demais situações, o tratamento medicamentoso depende da extensão e da gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.

7.1 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

O tratamento dependerá da extensão e da gravidade do comprometimento cutâneo. Recomenda-se aos pacientes a não exposição ao sol devido à relação entre radiação UV-B e fotossensibilidade e outras lesões cutâneas do LES. O uso de GC tópico, como dexametasona, para lesões isoladas também pode ser considerado. As lesões do lúpus cutâneo subagudo costumam responder bem ao uso de antimaláricos isolados ou em combinação com terapia tópica. (59)

Para os pacientes com lesões cutâneas disseminadas, recomenda-se o uso de GC sistêmico em associação com imunossupressores. Revisão sistemática do grupo Cochrane de 2009 e sua atualização de 2017 avaliou a eficácia e a segurança do uso de AZA, HCQ, clofazimina, dapsona, sais de ouro, MTX, interferon- α , fenitoína, retinoides, sulfasalazina, bloqueadores da calcineurina tópicos (pimecrolimo e tacrolimo), agentes biológicos (etanercepte, efalizumabe, infliximabe e rituximabe) e talidomida nos pacientes com lúpus discoide. (60, 61) HCQ e acitretina mostraram-se



eficazes em aproximadamente 50% dos pacientes, embora tais medicamentos não tenham sido testados contra placebo nesta situação. Além disso, efeitos adversos foram mais frequentes e mais graves com o uso da acitretina. Não havendo evidências científicas suficientes na literatura atual que embasem o uso dos outros medicamentos avaliados nessa revisão para a manifestação de lúpus discoide, a hidroxicloroquina (HCQ) deve ser o medicamento utilizado como primeira escolha. Nos pacientes que apresentam manifestações cutâneas refratárias a GC e a antimaláricos, pode-se associar MTX na dose de 10-20 mg/semana, podendo ser aumentado até 25 mg/semana, (57) ou AZA. (61, 62)

Embora não existam estudos controlados, talidomida se mostrou uma opção para casos com lesões cutâneas refratárias, desde que os pacientes não apresentem risco de gravidez. O primeiro estudo usando talidomida em LES foi publicado em 1993. (63) Nesse estudo, 23 pacientes com LES e lesões cutâneas refratárias ao uso de GC e cloroquina receberam talidomida na dose inicial de 300 mg/dia. Três deles necessitaram suspender o medicamento por efeitos adversos (sonolência e alergia) e 18 dos 20 pacientes apresentaram desaparecimento das lesões ativas, sendo 2 com resposta parcial. Como a reativação das lesões foi comum, recomenda-se a utilização da menor dose de manutenção possível (25-100 mg/dia). Outros estudos também demonstraram a eficácia de talidomida em pacientes com lesões cutâneas refratárias, (64-74) sendo recomendada neste Protocolo.

7.2 MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

Artrite crônica com recidivas frequentes ocorre em cerca de 10% dos pacientes. O tratamento geralmente é feito com AINES, antimaláricos (75) ou GCs. Nos casos refratários, pode-se optar por MTX. (76) Ensaio clínico duplo-cego brasileiro randomizou pacientes lúpicos com atividade leve para placebo ou MTX, com o objetivo de avaliar a resposta clínica e a capacidade de reduzir a necessidade do uso de GC sistêmico em pacientes que não estivessem recebendo antimalárico. Após 6 meses de seguimento, os seguintes resultados foram obtidos, comparando os grupos tratados e não tratado com MTX: o número de pacientes com lesões cutâneas ativas (lesão discoide ou eritema malar) foi de 16% *versus* 84%; o de pacientes com manifestações articulares (artralgia ou artrite) foi de 5% *versus* 84%; e o de pacientes com redução de pelo menos 50% na dose do GC em relação à dose inicial foi de 72,2% *versus* 5%, evidenciando claramente os melhores resultados clínicos com o uso de MTX. (57)



Revisão sistemática publicada em 2014 confirma os bons resultados do MTX em reduzir níveis leves a moderados de atividade de doença e ser uma boa opção para poupar uso de GC. (77)

7.3 MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Complicações neuropsiquiátricas em pacientes com LES incluem manifestações focais ou difusas, agudas ou crônicas. As mais graves são convulsões, psicose, mielite transversa, doença cerebrovascular e distúrbios do movimento. O diagnóstico deve ser confirmado após a exclusão de infecções, efeitos adversos de medicamentos e alterações hidroeletrólíticas ou metabólicas. (78, 79) O tratamento dos pacientes com acometimento neuropsiquiátrico grave envolve o uso de terapia de controle específico para cada manifestação (por exemplo, anticonvulsivante para convulsões e antipsicóticos para psicose), GC sistêmico em doses imunossupressoras e ciclofosfamida (CCF).

Revisão sistemática do grupo Cochrane encontrou evidência de superioridade de CCF em relação a metilprednisolona em pacientes com diagnóstico de LES e envolvimento neuropsiquiátrico, caracterizado por convulsões, síndrome cerebral orgânica ou neuropatia craniana. (80) Neste estudo, foi incluído 1 ensaio clínico randomizado com 32 pacientes com lúpus neuropsiquiátrico, comparando o uso de CCF e metilprednisolona. No grupo com CCF houve 94,7% (18/19) de resposta terapêutica *versus* 46,2% (6/13) no grupo com metilprednisolona, no período de 24 meses (RR 2,05, IC95% 1,13 – 3,73). O NNT para a resposta terapêutica foi 2 (IC95% 1-6). O uso de CCF foi associado à redução na dose de GC, bem como a uma redução significativa no número de convulsões mensais. Todos os pacientes do grupo CCF tiveram melhora eletroencefalográfica, e não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos efeitos colaterais. Na falta de resposta ao uso de GC, recomenda-se CCF (81, 82).

7.4 MANIFESTAÇÕES RENAIS

Os objetivos do tratamento são normalizar ou prevenir a perda de função renal, induzir remissão da atividade renal, prevenir reativações renais e evitar ao máximo a toxicidade do tratamento.

O tratamento da nefrite lúpica envolve o uso de GC e outros imunossupressores. A utilização de prednisona por via oral ou de pulsos de metilprednisolona endovenosa, evidencia melhora ou estabilização da função renal (83-85). Pacientes com nefrite proliferativa devem ser tratados com GC em doses altas por um período de 6-8 semanas, com posterior redução gradativa da dose (86).



A pulsoterapia com metilprednisolona é recomendada para casos graves com disfunção renal aguda (87).

O uso de agentes imunossupressores citostáticos está indicado no tratamento dos casos de GN proliferativa. CCF endovenosa, usada inicialmente sob a forma de pulsos mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais durante a fase de manutenção, até 1 ano após a remissão da nefrite, ainda é o tratamento de primeira escolha, (88) apesar de algumas discordâncias. Alguns autores recomendam doses menores de CCF (500 mg) a cada 15 dias por um período de 3 meses, introduzindo precocemente AZA para terapia de manutenção (89). No entanto, como a CCF não é capaz de controlar todos os casos e devido à sua alta toxicidade e efeitos colaterais, especialmente risco de infecções, surgimento de neoplasias e indução de infertilidade, novas terapêuticas têm sido propostas (90).

Meta-análise evidenciou que o uso concomitante de AZA ou CCF e tratamento com GC diminuiu a incidência da progressão para insuficiência renal terminal e a mortalidade total quando comparado com GC isolado (83). Estudos do Instituto Nacional de Saúde americano demonstraram que a probabilidade de evitar progressão para insuficiência renal em 10-12 anos em pacientes de alto risco foi de 90% com CCF, de 60% com AZA e de 20% com prednisona (84). O benefício da CCF na nefrite lúpica começou a ser demonstrado em estudo que avaliou a função renal de pacientes que utilizaram prednisona por via oral ou medicamentos imunossupressores. Os resultados mostraram que a combinação de CCF endovenosa e prednisona em dose baixa foi superior ao uso de prednisona em dose alta isolada na preservação da função renal (84, 85, 91). O seguimento desses mesmos pacientes, reavaliados após 4 anos demonstrou resultados semelhantes.

Ensaio clínico randomizado com 82 pacientes apresentando nefrite proliferativa comparou pulsos de 1 g/m² de metilprednisolona mensal por 12-36 meses, pulsos de 1 g/m² de CCF mensal por 6 meses seguido por pulsos trimestrais por 24 meses e a combinação dos dois esquemas. Os pacientes que utilizaram somente GC tiveram maior probabilidade de duplicar a creatinina sérica do que os que usaram esquemas com CCF. O seguimento em longo prazo, cerca de 11 anos, mostrou que o grupo que recebeu pulsoterapia combinada apresentou significativamente menor número de pacientes que duplicaram a creatinina sérica, quando comparado aos outros grupos. O risco cumulativo de infecções graves não foi diferente entre os 3 grupos (92).

Ensaio clínico randomizado comparou o uso de CCF endovenosa e oral administrada em forma de pulsoterapia com uso de CCF oral de forma contínua. (93) Trinta e dois pacientes com nefrite proliferativa foram randomizados em 2 grupos. Dezesesseis deles receberam esquema de



pulsoterapia de CCF endovenosa na dose de 10 mg/kg a cada 3 semanas por 9 semanas, seguido por pulsoterapia oral de CCF na dose de 10 mg/kg mensal até a semana 104. O outro grupo também com 16 pacientes recebeu esquema de CCF oral na dose de 2 mg/kg/dia. Ambos os grupos usaram metilprednisolona associada e, após o término do uso de CCF, iniciaram AZA. O acompanhamento do estudo teve duração de 3,7 anos para o grupo pulsoterapia com CCF e de 3,3 anos para o grupo CCF de forma contínua. Os resultados foram semelhantes nos 2 grupos, tanto para controle da doença quanto para efeitos colaterais. O estudo sustentou a possibilidade de uso de CCF oral de forma contínua como opção à pulsoterapia de CCF.

Pacientes com contraindicação ou refratários ao tratamento com CCF ainda são um desafio para o tratamento. O micofenolato de mofetila (MMF) tem sido empregado para o tratamento da NL com bons resultados, especialmente em pacientes com formas proliferativas (focal e difusa) e membranosa. Três metanálises da década passada já mostraram que o MMF é eficaz para induzir remissão da nefrite lúpica com menos efeitos adversos que a CCF IV e é uma boa alternativa para a terapia de manutenção (94, 95, 96)

A eficácia deste medicamento imunossupressor foi testada em ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando, na sua maioria, com a ciclofosfamida (CCF), medicamento considerado por muitos anos a primeira escolha no tratamento desta manifestação. Os resultados mostram que o MMF é não inferior ao uso da CCF e em certas condições, tais como pacientes com descendência afroamericana ou hispânica parece ter melhores resultados clínicos. Houve avaliação de desfechos substitutos e intermediários, como melhora do sedimento urinário, diminuição da proteinúria de 24 horas e normalização da função renal, sendo realmente demonstrada redução da atividade da doença renal e redução do risco de evolução para doença renal terminal. Além disso, evidenciou importante redução na taxa de eventos adversos relacionados principalmente com infecções.

Dois consensos internacionais (Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo) e um consenso nacional para manejo da nefrite lúpica já recomendam seu uso tanto na primeira linha, quanto na falha à CCF (97, 98, 99).

Nos pacientes com nefrite membranosa pura, o tratamento é controverso. Podem ser utilizados GCs ou agentes imunossupressores, na dependência do quadro de síndrome nefrótica. Entre os imunossupressores podem ser indicadas CCF, ciclosporina (CYC), AZA e MMF (2, 97, 98, 99)



Revisão sistemática de 2013 sugere que MMF possa ser utilizado também em manifestações lúpicas não renais, com bons resultados no controle de atividade de doença, na redução de exacerbações e com efeito poupador de GC ao longo do tempo (100).

7.5 MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Os pacientes com LES podem desenvolver complicações hematológicas graves, como anemia hemolítica autoimune ou plaquetopenia. O tratamento de escolha para anemia hemolítica tem sido GC em doses que dependem da gravidade da apresentação. O período de tratamento é variado, em média 4-6 semanas, com posterior redução, dependendo da resposta. Setenta e cinco por cento dos pacientes respondem satisfatoriamente a esta terapêutica (101). Nos casos graves, pode ser usada pulsoterapia com metilprednisolona (102). Nos casos refratários ao GC ou mesmo corticodependentes, podem-se usar imunossuppressores, como AZA (103) e CYC. (104) Todos os estudos, entretanto, são baseados em relatos e série de casos, não sendo possível estabelecer superioridade entres os medicamentos.

Plaquetopenia pode ser tratada com GC em doses que dependem da intensidade e da presença de fenômenos hemorrágicos. Quando for refratária ao uso de GC ou corticodependente, pode-se usar danazol com bons resultados (105). Outros medicamentos que podem ser utilizados, mas com evidência científica escassa, são CCF (106), antimaláricos associados à prednisona, (107) AZA (108), CYC (109) e MMF (100).

7.6 MANIFESTAÇÕES CARDIOPULMONARES

Pacientes com pericardite ou pleurite podem inicialmente ser tratados com AINES, desde que não apresentem acometimento renal. Nos casos mais graves ou que não respondem adequadamente aos AINES, podem ser utilizados GC em dose moderada e imunossuppressores poupadores de GC, tais como a AZA (110, 111). Miocardite geralmente requer tratamento com GC em dose alta, por via oral ou em pulsoterapia na fase inicial, e, em casos refratários, imunossuppressores como AZA ou CCF podem ser benéficos, apesar de a evidência basear-se em estudos não controlados (110). Pneumonite lúpica aguda e hemorragia pulmonar são manifestações graves e incomuns, para as quais pulsoterapia com GC isolado ou em combinação com CCF, plasmaférese, AZA ou MMF podem ser preconizados (100, 111). Outras apresentações, como doença pulmonar intersticial e síndrome dos pulmões encolhidos, podem ser tratadas com GC associado ou não a imunossuppressores (111).



7.7 FÁRMACOS

- Acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona: suspensão injetável de (3 mg +3 mg)/mL
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg e pó para solução injetável de 200 e 1.000 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL – frasco de 50 mL
- Cloroquina: comprimidos de 150 mg
- Danazol: cápsulas de 100 ou 200 mg
- Dexametasona: comprimidos de 4 mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/mL com 2 mL
- Micofenolato de mofetila: comprimido de 500mg
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg
- Talidomida: comprimido de 100 mg

7.8 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Azatioprina: dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença, que é evidenciado por resolução das alterações clínicas e laboratoriais apresentadas pelo paciente. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia
- Ciclofosfamida: 1-3 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez /dia, ou infusão de 0,5-1,0 g/m² por via endovenosa a cada 4 semanas. Para prevenir cistite hemorrágica, recomenda-se a administração de mesna por via endovenosa ou oral (1 mg para cada 1 mg de CCF) dividida em 4 administrações: 30 minutos antes da infusão e 2, 4 e 6 horas após o término da infusão. Sugere-se administração de soro fisiológico a 0,9%, 1.000 ml endovenoso, 1 hora antes da infusão, bem como o uso de diuréticos. Hidratação oral deve ser estimulada ao longo do tratamento com CCF
- Ciclosporina: doses de até 2,5 mg/kg/dia, dividida em 2 tomadas, por via oral



- Cloroquina: 2-4 mg/kg/dia, por via oral
- Danazol: dose inicial de 100 mg, 2 vezes /dia, por via oral, durante 30 dias, aumentando progressivamente até 400 mg, 2 vezes /dia. Quando a dose terapêutica for alcançada, manter o danazol por mais 30 dias e iniciar a retirada de GC. Quando a dose de GC atingir 10 mg/dia e as plaquetas estiverem em níveis adequados (acima de 100.000/mm³) durante 2 meses consecutivos, iniciar a redução da dose de danazol até 100 mg/dia. Esta dose pode ser mantida por 2-3 anos de acordo com a evolução clínica.
- Hidroxicloroquina: 4-6 mg/kg/dia, por via oral
- Metilprednisolona: pulsoterapia de 500 - 1.000 mg/dia ou 15-20 mg/kg/dia endovenosa ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos; repetir mensalmente conforme resposta terapêutica
- Metotrexato: dose inicial de 10 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada para até 25 mg/semana.
- Micofenolato de mofetila: 2-3 g/dia, por via oral, dividido em 2 doses diárias.
- Prednisona: 0,125-2 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez/dia ou dividida em 3 doses, de acordo com a manifestação a ser tratada. Se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose não acima de 20% da dose vigente a cada 4 semanas até 10 mg/dia e manter conforme evolução clínica. Caso haja recidiva da manifestação durante a diminuição de dose, retornar à mínima dose efetiva. Pode ser usada em associação com outros medicamentos citados neste protocolo;
- Talidomida: a menor dose possível (25-100 mg/dia), dividida em 2 doses diárias, por pelo menos 6 meses, por via oral. A dose máxima recomendada é cerca de 400 mg/dia. Se não ocorrer reativação da lesão cutânea, tenta-se reduzir a dose (50 mg em dias alternados) e, depois de 3 meses, suspende-se a talidomida. Caso surjam novas lesões cutâneas, reinicia-se o tratamento.

Tendo prednisona como padrão pela via oral, as doses podem ser divididas em: (112)

- dose baixa: 0,125 mg/kg/dia;
- dose moderada: 0,125-0,5 mg/kg/dia;
- dose alta: 0,6-1 mg/kg/dia;
- dose muito alta: 1-2 mg/kg/dia;



- pulsoterapia com GC: aplicação endovenosa de metilprednisolona (15-20 mg/kg/dia) até 1.000 mg/dia, administrada em 1 hora, habitualmente por 3 a 5 dias consecutivos.

Esquemas usuais de prednisona utilizados em pacientes com LES também podem ser ajustados da seguinte maneira: (112)

- dose baixa: menos de 7,5 mg/dia

- dose moderada: 7,5-30 mg/dia

- dose alta: 30-100 mg/dia

- dose muito alta: mais de 100 mg/dia

- pulsoterapia com GC: aplicação endovenosa de metilprednisolona 500-1.000 mg/dia, administrada em 1 hora, habitualmente por 3 dias consecutivos.

Para lúpus neonatal

- Dexametasona e betametasona: dose inicial de 4 mg/dia, por via oral, e seguir conforme descrito na tabela a seguir (113):

Apresentação clínica	Conduta
BAV de 3º grau e mais de 3 semanas de detecção	Ecocardiografia e ultrassonografia fetais seriadas, sem tratamento.
BAV de 3º grau e menos de 3 semanas de detecção	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, por 6 semanas: se redução do bloqueio, manter até o parto; se sem efeito, redução gradual do GC.
BAV de 2º e 3º graus alternantes	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, por 6 semanas: se reversão do BAV para 2º ou 1º grau: manter até o parto; se sem efeito, redução gradual do GC.
BAV de 2º grau ou intervalo PR mecânico aumentado (BAV de 1º grau)	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, até o parto: se progredir para 3º grau, manter por 6 semanas; se persistir, redução gradual do GC.
BAV e sinais de miocardite, insuficiência cardíaca ou hidropsia fetal	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, até melhorar; a seguir redução gradual do GC.
Hidropsia fetal grave	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, aférese ou cesariana se pulmão fetal maduro

Legenda: BAV: bloqueio atrioventricular; DEXA: dexametasona; BETA: betametasona; VO: via oral; EV: endovenosa; GC: glicocorticoide



7.9 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Inexiste um período estabelecido para a duração do tratamento. Atingida a remissão clínica, as doses dos medicamentos podem ser diminuídas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença. Sugere-se reduzir primeiro a dose da prednisona. Após suspensão do GC, diminuir a dose dos imunossuppressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6-12 meses. A hidroxicloroquina deve ser utilizada de forma contínua ao longo do tempo e somente deve ser retirada se houver efeito adverso significativo. (44)

7.10 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Controle da atividade da doença (rápido e persistente), que pode ser avaliada pelo SLEDAI;
- Prevenção das recidivas de atividade de doença;
- Diminuição da dose cumulativa de corticoide;
- Controle e impedimento do surgimento de complicações crônicas do LES ou decorrentes do próprio tratamento empregado, que podem ser aferidos pela ferramenta avalia índice de dano SLICC (SLICC/ACR DAMAGE INDEX);
- Melhora da qualidade de vida dos pacientes.

8 MONITORIZAÇÃO

A frequência das consultas de seguimento é determinada pela atividade e gravidade da doença e de suas complicações. Pacientes com doença leve podem ser avaliados em intervalos de 3-6 meses. Pacientes com doença grave ou com complicações do tratamento devem ter consultas mais frequentes, assim como aqueles que estão iniciando a terapia sistêmica. Nem sempre existe relação direta entre a melhora clínica e a normalização dos exames laboratoriais. Por isso, é importante que haja um acompanhamento criterioso dos pacientes.

A ferramenta SLEDAI para avaliar atividade de doença deve ser utilizada periodicamente. Ela permite uma detecção mais objetiva e organizada de exacerbações e auxilia muitas vezes na tomada de decisão. Em pacientes com doença ativa, ela deve ser repetida em cada consulta, entretanto, em pacientes com doença estável e inativa, ela pode ser realizada anualmente. Para acompanhar cronicidade, é preconizada aplicação da ferramenta SLICC/ACR DAMAGE INDEX, pelo menos anualmente.

Recomenda-se a realização dos seguintes exames periodicamente, cuja lista pode ser modificada de acordo com as manifestações clínicas encontradas em cada paciente:



- hemograma completo com contagem de plaquetas;
- complementos (CH50, C3 e C4);
- anti-DNA nativo;
- creatinina;
- aspartato-aminotransaminase (AST/TGO);
- alanina-aminotransferase (ALT/TGP);
- fosfatase alcalina;
- exame qualitativo de urina (EQU) e urocultura;
- velocidade de hemossedimentação (VHS);
- proteína C reativa; e
- albumina sérica e proteinúria de 24 horas: se houver história de nefrite ou lúpus grave (em risco de ter nefrite).

A conduta a ser adotada depende da alteração encontrada nos exames.

O FAN é um exame laboratorial utilizado para o diagnóstico e não tem valor comprovado no acompanhamento da atividade da doença. O uso de medicamentos imunossupressores deve ser precedido por triagem de doenças infecciosas (hepatite B, hepatite C, aids e tuberculose) história clínica, exames laboratoriais, realização de radiografia simples de tórax e reação de Mantoux. O uso de quimioprofilaxia para tuberculose deve ser considerado de acordo com as normas do Ministério da Saúde para Tuberculose, nos casos em que se planeja usar fármacos imunossupressores.

A dose dos medicamentos utilizados deve ser sempre ajustada, se o paciente apresentar perda de função renal caracterizada por depuração de creatinina endógena calculada abaixo de 50 ml/min, exceto para os GC.

A toxicidade dos medicamentos empregados deve ser cuidadosamente monitorizada.

- Azatioprina

Deve ser solicitada a realização de hemograma, plaquetas, fosfatase alcalina, TGO e TGP quinzenalmente nos primeiros 3 meses e, após, trimestralmente ou se houver mudança nas doses. A AZA deve ser suspensa ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (menos de 4.000/mm³) ou plaquetopenia (menos de 100.000/mm³). O aumento de aminotransferases (transaminases hepáticas) e fosfatase alcalina pode ocorrer em alguns casos e, quando duas vezes acima do valor acima do valor do LSN, o medicamento deve ser suspenso até a normalização do exame.

- Glicocorticoides (betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona)



Devem ser realizadas glicemia de jejum, dosagens de potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento e ao longo do acompanhamento. O uso de bisfosfonados é recomendado para prevenir perda óssea em todos os homens e mulheres, nos quais o tratamento com GC em doses acima de 5 mg/dia ultrapassar 3 meses, ou nos pacientes que já recebem GC por tempo prolongado, nos quais o *T-Score* da densidade mineral óssea na coluna ou no quadril estiver abaixo do normal. Reavaliar anualmente o perfil lipídico e a densitometria óssea. O tratamento e prevenção da osteoporose deve ser feito de acordo com o PCDT de Osteoporose, do Ministério da Saúde.

- Cloroquina e hidroxicloroquina

Deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e depois a cada 6-12 meses. A Academia Americana de Oftalmologia atualmente recomenda a dose de até 5 mg/kg/dia como mais segura a longo prazo para diminuir risco de complicações oftalmológicas (114). Hemograma periódico é recomendado, pelo menos a cada 3-6 meses. Casos de neutropenia (menos de 2.000 neutrófilos/mm³), anemia (hemoglobina menos de 8,0 g%) ou plaquetopenia (menos de 50.000 plaquetas/mm³) requerem a suspensão temporária do medicamento. Nestes casos, avaliar a possibilidade de atividade da doença, considerando os demais parâmetros clínicos. A dosagem de enzimas musculares (fosfocreatinoquinase-CPK e aldolase) está indicada nos casos com suspeita de miopatia. Os antimaláricos devem ser suspensos definitivamente, caso seja confirmada maculopatia, miopatia ou cardiotoxicidade.

- Ciclofosfamida

Realizar hemograma entre o 12º e 14º dia após a infusão, para verificar o nadir dos leucócitos e adequar a dose de CCF. A seguir, deve-se solicitar hemograma, plaquetas, creatinina, eletrólitos, análise do sedimento urinário mensalmente, citologia da urina e exame citopatológico de colo uterino anualmente. A dose deve ser reduzida em caso de alteração, a critério médico.

- Ciclosporina

A dose deve ser ajustada conforme os níveis séricos a serem avaliados regularmente, a cada 3-6 meses. Deve ser feita monitorização da pressão arterial sistêmica e da função renal (creatinina) antes do início do tratamento e repetida a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de CYC; persistindo a hipertensão após esta redução, o tratamento deve ser descontinuado. Nos casos de aumento de creatinina sérica acima de 30% do valor basal, CYC deve ter sua dose reduzida ou suspensa. A



monitorização de eletrólitos, ácido úrico e creatinina deve ser feita rotineiramente e, de forma especial, naqueles pacientes com hipertensão arterial sistêmica, hiperpotassemia e hiperuricemia.

- Danazol

Devem-se avaliar as enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e transaminases) e o perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicéridios) a cada 3 meses. Avaliação oftalmológica de fundo de olho e, em casos com sinais ou sintomas de hipertensão intracraniana sugestivos de pseudotumor cerebral, está indicada a suspensão do medicamento. Se o tratamento for prolongado (mais de 6 meses), recomenda-se a realização de ultrassonografia hepática bianualmente. Casos com elevação persistente de enzimas hepáticas (elevação de pelo menos 2-3 vezes o limite superior da normalidade por pelo menos 3-6 meses) e alterações de imagem à ultrassonografia requerem a suspensão do medicamento.

- Metotrexato

Devem ser solicitadas dosagens das enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e aminotransferases/transaminases), hemograma, plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento e mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, a cada 2-3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de transaminases 2 vezes acima do valor do LSN, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas e realizada nova aferição de enzimas hepáticas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento com MTX. Diminuição da contagem de leucócitos (menos de $4.000/\text{mm}^3$) ou de plaquetas (menos de $100.000/\text{mm}^3$) necessita de redução da dose do MTX, assim como se houver surgimento de úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispneia devem ser avaliadas com raio X de tórax e testes de função pulmonar em razão do potencial risco de pneumonite. MTX deve ser usado com cautela em pacientes com pneumopatias. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose, ao incremento da dose semanal de ácido fólico ou à troca para MTX injetável. Pode ser utilizado anti-emético ou o medicamento pode ser ingerido com as refeições para tentar diminuir estes sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) pode minimizar os efeitos adversos.

- Micofenolato de mofetila

Recomenda-se realização de hemograma com plaquetas após 1-2 semanas do início do uso para avaliar toxicidade medular (anemia, leucopenia - menos de $4.000/\text{mm}^3$ ou plaquetopenia - menos de $100.000/\text{mm}^3$, desde que não seja relacionada à atividade de doença). Se esta primeira



avaliação não detectar alterações, este exame pode ser repetido a cada 2-3 meses. Em casos de alteração, a suspensão ou redução de pelo menos 50% da dose pode ser necessária, dependendo do grau de toxicidade. Dentre os efeitos adversos, queixas gastrointestinais como náusea, diarreia e dor abdominal tem sido os mais comuns e geralmente melhoram com o passar do tempo. Em determinados casos, a dose deve ser reduzida para aliviar estas queixas. O MMF reduz níveis séricos de hormônios contraceptivos, o que pode tornar este método ineficaz. Desta forma, por se tratar de um medicamento teratogênico, outros métodos contraceptivos eficazes devem ser recomendados.

- Talidomida

Deve-se suspender a talidomida e solicitar eletroneuromiografia nos casos em que houver surgimento de queixas compatíveis com neuropatia periférica. Está indicada a realização de hemograma com plaquetas, fosfatase alcalina e transaminases a cada 3 meses. Sempre deve-se avaliar e monitorar a possibilidade de gravidez em mulheres férteis. Não há necessidade de outro controle laboratorial específico na ausência de achados clínicos. O aumento de transaminases hepáticas pode ocorrer em raros casos e quando 2 vezes acima do valor do LSN, o medicamento deve ser suspenso até a normalização do exame.

8.1 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica do caso e o monitoramento do tratamento.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Casos especiais devem ser tratados por médicos qualificados, em serviço especializado. Gestantes, lactantes, crianças e pacientes com manifestações graves associadas ao LES também devem ser encaminhadas para serviço especializado.



10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate [Internet]. 2017 (atualizado em 25/08/2017). Acesso em 03/12/2017. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?source=search_result&search=Overview%20of%20the%20clinical%20manifestations%20of%20systemic%20lupus%20erythematosus%20in%20adults.&selectedTitle=1~150
2. Borba EF, Brenol JCT, Latorre LC, et al. [Consensus of systemic lupus erythematosus]. Rev Bras Reum. 2008;48(4):196-207. Portuguese.
3. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2007 Feb 17;369(9561):587-96.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum. 1998 May;41(5):778-99.
5. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. Arthritis Rheum. 2007 Jun;56(6):2092-4.
6. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb;39(4):257-68.
7. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). Lupus. 2002;11(8):528-32.
8. Chogle AR, Chakravarty A. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis : emerging concepts, early diagnosis and management. J Assoc Physicians India. 2007 Jan;55:32-40.
9. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann Intern Med. 1995 Jun 15;122(12):940-50.



10. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*. 1989 May;68(3):141-50.
11. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42(1):51-60.
12. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Aug;21(1):55-64.
13. Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1991;11(3):127-32.
14. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299-308.
15. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988 Apr;14(1):99-116.
16. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, et al. Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2007 Oct;34(10):2018-23.
17. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):920-3.
18. Merola JF, Moschella SL. Overview of cutaneous lupus erythematosus. UpToDate [Internet]. 2017, atualizado em 24/07/2017 [Acesso em 03/12/2017]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cutaneous-lupus-erythematosus?source=search_result&search=Mucocutaneous%20manifestations%20of%20systemic%20lupus%20erythematosus.&selectedTitle=4~150
19. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*. 1999 Mar;74(3):275-84.
20. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1996 Nov 7;335(19):1424-30.
21. Khamashta MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1996 Oct;5(5):463-6.
22. Mucenic T, Brenol JC, Bredemeier M, et al. Glu298Asp eNOS polymorphism is not associated with SLE. *Lupus*. 2009 Apr;18(5):448-51.



23. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994 Feb;20(1):159-93.
24. Badsha H, Teh CL, Kong KO, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Jun;33(6):414-21.
25. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Apr;31(5):289-98.
26. Schenatto CB, Xavier RM, Bredemeier M, et al. Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun;65(6):829-31.
27. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Dec;42(12):2682-8.
28. Chambers SA, Allen E, Rahman A, et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun;48(6):673-5.
29. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8):1801-8.
30. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):1955-9
31. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Oct;19(5):685-708.
32. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-40.
33. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991 Aug;34(8):937-44.
34. Liang MH, Socher SA, Larson MG, et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989 Sep;32(9):1107-18.
35. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med.* 1988 Nov;69(259):927-37.



36. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, et al. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol*. 2000 Aug;27(8):1892-5.
37. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8.
38. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1143-51.
39. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.
40. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7.
41. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
42. Dellavance A, Gabriel Júnior A, Nuccitelli B, et al. [Third Brazilian Consensus for autoantibodies screening in HEp-2 cells (ANA): recommendations for standardization of autoantibodies screening trial in HEp-2 cells, quality control and clinical associations]. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(2):89-98. Portuguese.
43. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
44. Gordon C, Amisshah-Arthur M-B, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*, 2017 (doi:10.1093/rheumatology/kex286).
45. Rubin RL. Drug-induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 870-900.
46. Karpouzias GA, Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 992-1038.
47. Skorpen CG, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.



48. Bermas BL. Safety of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation. UpToDate 2017 (acesso em 03/12/2017) Atualizado em 13/11/2017. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/safety-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation?source=search_result&search=Safety%20of%20antiinflammatory%20and%20immunosuppressive%20drugs%20in%20rheumatic%20diseases%20during%20pregnancy%20and%20lactation&selectedTitle=1~150
49. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal Lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: p. 1058-80.
50. Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? Clin Exp Rheumatol. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S112-5.
51. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. Curr Opin Rheumatol. 2011 Jul;23(4):358-65.
52. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis. 2010 Jul;69(7):1269-74.
53. Consenso Brasileiro para Tratamento da Nefrite Lúpica - Rev Bras Reumatol. 2015 Jan-Feb;55(1):1-21. doi: 10.1016/j.rbr.2014.09.008. Epub 2014 Nov 1.
54. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. N Engl J Med. 1991 Jan 17;324(3):150-4.
55. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus. 1998;7(2):80-5.
56. Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus. 1996 Jun;5(3):237-41.
57. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1999 Jun;26(6):1275-9.
58. McCune WJ, Marder ME, Riskalla M. Immunosuppressive drug therapy. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed; 2007. p. 1198-1224.
59. Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. Am J Clin Dermatol. 2005;6(1):1-11.



60. Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (4):CD002954.
61. Jessops S, et al. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 5;5:CD002954.
62. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol.* 1996 May;34(5 Pt 1):830-6.
63. Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Sep-Oct;11(5):487-93.
64. Coelho A, Souto MI, Cardoso CR, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus.* 2005;14(6):434-9.
65. Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, et al. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med.* 2005 Mar;118(3):246-50.
66. Doherty SD, Hsu S. A case series of 48 patients treated with thalidomide. *J Drugs Dermatol.* 2008 Aug;7(8):769-73.
67. Hasper MF, Klokke AH. Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(4):321-4.
68. Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, et al. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2003 Jan;139(1):50-4.
69. Knop J, Bonsmann G, Happle R, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1983 Apr;108(4):461-6.
70. Kyriakis KP, Kontochristopoulos GJ, Panteleos DN. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 2000 Mar;39(3):218-22.
71. Lyakhovisky A, Baum S, Shpiro D, et al. [Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus]. *Harefuah.* 2006 Jul;145(7):489-92, 551.
72. Ordi-Ros J, Cortes F, Cucurull E, et al. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1429-33.
73. Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras.* 1998 Oct-Dec;44(4):289-93.
74. Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, et al. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol.* 1997 Mar;36(3):353-9.



75. Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 Aug;21(8):1457-62.
76. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol*. 1998 Feb;25(2):243-6.
77. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014;23:225_35.
78. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Apr;16(2):229-44.
79. Gold R, Fontana A, Zierz S. Therapy of neurological disorders in systemic vasculitis. *Semin Neurol*. 2003 Jun;23(2):207-14.
80. Fernandes Moça Trevisani V, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD002265.
81. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, et al. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med*. 1991 Dec;81(296):975-84.
82. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr;64(4):620-5.
83. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 1997 Feb;29(2):193-9.
84. Ginzler EM. Clinical trials in lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001 Jun;3(3):199-204.
85. Hejaili FF, Moist LM, Clark WF. Treatment of lupus nephritis. *Drugs*. 2003;63(3):257-74.
86. Fessler BJ, Boumpas DT. Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995 Feb;21(1):81-98.
87. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, et al. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1981 Apr;70(4):817-24.
88. Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986 Mar 6;314(10):614-9.
89. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, 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 Aug;46(8):2121-31.



90. Balow JE. Choosing treatment for proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):1981-3.
91. D'Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1997 May-Jun;15(3):275-82.
92. Illei GG, Austin HA, Crane M, 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.
93. Yee CS, Gordon C, Dostal C, 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 May;63(5):525-9.
94. Walsh, M., et al., Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(5): p. 968-75.
95. Zhu, B., et al., Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. 22(7): p. 1933-42.
96. Moore, R.A. and S. Derry, Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*, 2006. 8(6): p. R182.
97. Bertsias, G.K., 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): p. 1771-82.
98. Hahn, B.H., et al., American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. 64(6): p. 797-808.
99. Klumb, E.M., et al., [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol*, 2015. 55(1): p. 1-21.
100. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibañez T, Calvo-Aleñ J et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res* 2013;65:1775_85.
101. Gomard-Menesson E, Ruivard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus.* 2006;15(4):223-31.
102. Jacob HS. Pulse steroids in hematologic diseases. *Hosp Pract (Off Ed).* 1985 Aug 15;20(8):87-94.



103. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol.* 1975 Feb;4(1):167-80.
104. Wang XT, Lam VM, Engel PC. Marked decrease in specific activity contributes to disease phenotype in two human glucose 6-phosphate dehydrogenase mutants, G6PD(Union) and G6PD(Andalus). *Hum Mutat.* 2005 Sep;26(3):284.
105. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. *J Rheumatol.* 1995 Oct;22(10):1867-71.
106. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1993 May;36(5):682-4.
107. Arnal C, Piette JC, Leone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol.* 2002 Jan;29(1):75-83.
108. Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol.* 1973;10(1):28-34.
109. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, et al. Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(2):76-9.
110. Maksimowicz-Mckinnon K, Manzi S. Cardiovascular Manifestation of Lupus. *Dubois' Lupus Erythematosus.* 2007;Seventh Edition:663-77.
111. D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes G. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus.* 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 678-99.
112. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. *Dubois' Lupus Erythematosus.* 2007;Seventh Edition:1175-97.
113. Carvalho JF, Viana VST, Cruz RBP, et al. [Neonatal lupus syndrome]. *Rev Bras Reum.* 2005;45(3):153-60. Portuguese.
114. *Ophthalmology.* 2016 Jun;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, BETAMETASONA, CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, CLOROQUINA, DANAZOL, DEXAMETASONA, HIDROXICLOROQUINA, METILPREDNISOLONA, METOTREXATO, MICOFENOLATO DE MOFETILA, PREDNISONA E TALIDOMIDA

Eu, _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais efeitos adversos relacionados ao uso de **azatioprina, betametasona, ciclofosfamida, ciclosporina, cloroquina, danazol, dexametasona, hidroxicloroquina, metilprednisolona, metotrexato, micofenolato de mofetila, prednisona e talidomida**, indicados para o tratamento de **lúpus eritematoso sistêmico**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:

- controle da doença;
- melhora dos sintomas;
- prevenção de complicações da doença.
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- prednisona: medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- cloroquina, hidroxicloroquina, ciclosporina, dexametasona, betametasona e metilprednisolona: medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);



- azatioprina e micofenolato de mofetila: medicamento classificado na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou mulheres planejando engravidar):.
- **dexametasona/metilprednisolona/prednisona:** retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;
- **betametasona:** insônia, aumento do apetite, aumento do risco de infecções;
- **cloroquina e hidroxicloroquina:** principais reações adversas são usualmente relacionadas com a dose e o tempo de tratamento; problemas nos olhos, como visão borrada, ou qualquer alteração na visão, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, alterações emocionais, problemas para escutar, convulsões, problemas no coração, problemas nos músculos dos cílios, causando dificuldade para ler, diarreia, perda de apetite, náusea, dor no estômago, vômito, dor de cabeça, coceira, descoloração e queda de cabelo, descoloração da pele, das unhas ou no interior na boca, tontura, nervosismo, inquietação, vermelhidão, problemas de pele;
- **azatioprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- **ciclofosfamida:** diminuição do número de células brancas no sangue e aumento do risco de infecções, fraqueza, náusea, vômito, perda de apetite, diarreia, estomatite, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento, problemas nos rins, no coração, pulmão, queda de cabelos, aumento do risco de desenvolver cânceres, infertilidade, reativação de tuberculose, vermelhidão na face, dor de cabeça, erupção na pele, alteração do sódio no sangue, congestão nasal, lacrimejamento, corrimento nasal, congestão dos seios da face e espirros;



- **ciclosporina:** problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicéridios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura, aumento das mamas;
- **danazol:** reações adversas mais comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio, insuficiência cardíaca congestiva;
- **metotrexato:** pode causar problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, diminuição do número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira, vômitos; mais raramente e dependendo da dose utilizada, podem ocorrer cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;
- **micofenolato de mofetila:** diarreia, vômito, dispepsia, diminuição das células no sangue, anemia, infecção generalizada e outros tipos de infecção, incluindo doença pelo citomegalovírus, candidíase e herpes zoster;
- **talidomida:** reação adversa mais importante é a teratogenicidade, ou seja, causa graves defeitos no corpo dos bebês de mulheres que o utilizam na gravidez; também causa sono e problemas nos nervos das extremidades; em casos mais raros, pode causar tremor, fraqueza, tonturas, alterações do humor, prisão de ventre, boca seca, aumento do apetite, inchaço, náuseas, problemas na menstruação;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.



Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

- () azatioprina
- () betametasona
- () ciclofosfamida
- () ciclosporina
- () cloroquina
- () danazol
- () dexametasona
- () hidroxicloroquina
- () metilprednisolona
- () metotrexato
- () micofenolato de mofetila
- () prednisona
- () talidomida

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			



NOTA 1 - Para dispensação da talidomida, devem ser exigidos os termos específicos conforme o RDC nº 11, de 22 de março de 2011.

NOTA 2 - A administração endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 0303020016 - Pulsoterapia I (por aplicação) e 0303020024 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



ANEXO 1

SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (28,29)

Escore	Item
8	Convulsão – início recente Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coroide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecosa, com pouca resposta a analgésicos opioides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematúria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Piúria – mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção.
2	<i>Rash</i> malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38º C). Excluir infecções.



1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
TOTAL	

Observação: O resultado dos exames laboratoriais deve ter sido obtido em cerca de 10 dias da avaliação clínica do paciente. As definições de atividade da doença são classificadas da seguinte forma: LES inativo: 0; Atividade leve: 1-5; Atividade moderada: 6-10; Atividade alta: 11-19; e Atividade muito alta: 20 ou mais.



ANEXO 2

Itens	Descritores	Escore
OCULAR	Catarata-1 e Retinopatia ou atrofia óptica-1	0 a 2
NEUROPSIQUIÁTRICO	Déficit cognitivo ou psicose maior-1, Convulsões (> 6 meses)-1, AVC em qualquer época-1 (se >1 escore 2), Neuropatia craniana ou periférica (exclui óptica)-1, Mielite transversa-1	0 a 6
RENAL	DCE < 50%-1, Proteinúria >3,5g/ 24 h-1 ou doença renal em estágio final-3	0 a 3
PULMONAR	Hipertensão pulmonar-1, Fibrose pulmonar-1, Pulmão encolhido-1, Fibrose pleural-1, Infarto pulmonar-1	0 a 5
CARDIOVASCULAR	Angina ou bypass arterial-1, IAM em qualquer época-1 (se >1 escore 2), Cardiomiopatia-1, Doença valvular -1, Pericardite (>6 meses) ou pericardiectomia-1	0 a 6
DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA	Claudicação (>6 meses)-1, Perda de tecido (polpas digitais)-1, Perda significativa de tecido (dedo ou membro)-1 (se > 1 escore 2), TV com ulceração, edema ou estase venosa-1	0 a 5
GASTROINTESTINAL	Infarto ou ressecção do intestino, fígado, baço ou VB-1 (se >1 sítio, escore 2), Insuficiência mesentérica-1, Peritonite crônica-1, Constricção ou cirurgia TGI superior em qualquer ocasião-1, Pancreatite crônica-1	0 a 6
MUSCULOESQUELÉTICO	Atrofia ou fraqueza muscular-1, Artrite deformante ou erosiva-1, Osteoporose com fratura-1, Necrose avascular -1(se >1 escore 2), Osteomielite-1, Ruptura de tendão-1	0 a 7
PELE	Alopecia crônica cicatricial-1, Extensa cicatrização da pele ou panículo (exceto em couro cabeludo ou polpa digital)-1, Úlcera cutânea > 6 meses (excluir TV)-1	0 a 3
INSUFICIÊNCIA GONADAL PREMATURA	< 40 anos-1	0 ou 1
DIABETES	Independente do tratamento-1	0 ou 1
MALIGNIDADE	(exceto displasia) (se >1 sítio, escore 2)	0 a 2
TOTAL		0 a 47