



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 100/SAS/MS, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre lúpus eritematoso sistêmico no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 03, de 16 de maio de 2012; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e do Departamento de Atenção Especializada – DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral do lúpus eritematoso sistêmico, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A revisão da literatura foi realizada até 15/06/2011 nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os unitermos “*Lupus Erythematosus, Systemic*” [Mesh] AND “*Therapeutics*” [Mesh] e limitando-se a estudos em humanos, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, e aos tipos ensaio clínico randomizado e meta-análise, foram encontrados 151 artigos, os quais foram revisados individualmente e incluídos aqueles que abordavam medicamentos comercializados no Brasil e com desfechos relevantes, no total de 87 artigos.

Foi também pesquisada a biblioteca Cochrane com os mesmos unitermos e foram encontradas 9 referências, sendo utilizadas 3 revisões sistemáticas para elaboração deste Protocolo.

Além disso, foram revisadas as referências dos estudos incluídos, capítulos de livros-texto e estudos conhecidos pelos autores e o *UpToDate*, versão 19.2.

2 INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica 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)

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)

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 nasolabial, 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 rubor), 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 constritiva. Miocardite está frequentemente associada a 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 antifosfolípidios 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, posituação 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 terapêuticas). 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)

A atividade da doença pode ser avaliada pela combinação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Existem vários índices com sensibilidade semelhante (27) para avaliar a atividade da doença, tais como: SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (28, 29) (Anexo), SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) (30) e BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*). (31) A detecção de lesão irreversível ou seqüela decorrente da doença pode ser medida por meio do SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SLICC/ACR: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology*) (32).

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.

3 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)

4DIAGNÓSTICO

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, anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico, 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 é 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 (33) e revisados em 1997, (34) 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 antifosfolípídios 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. (35)

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 baixa sensibilidade. A presença de anticorpos tem valor clínico quando ocorrer em pacientes com manifestações compatíveis com o diagnóstico de LES.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento todos os pacientes com o diagnóstico confirmado de LES, segundo os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os paciente que fizerem uso de um dos seguintes medicamentos:

- cloroquina e hidroxicloroquina: uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- azatioprina: imunossupressão (aids, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, neoplasia maligna em atividade, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- ciclosporina: imunossupressão (aids, linfoma e outros), insuficiência renal crônica, neoplasia maligna em atividade, gestação, lactação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não controlada, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- ciclofosfamida: imunossupressão (aids, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, 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: gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, 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.

7 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. Recentemente, 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. (36) 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. (37) 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. Imunossupressores geralmente são contraindicados durante a gestação.

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. (38) 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.

8 TRATAMENTO

8.1 NÃO MEDICAMENTOSO (2, 39, 40)

O tratamento do LES envolve inicialmente medidas gerais, listadas a seguir.

- 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 suplementação de cálcio e de vitamina D para todos os pacientes.

- 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 tuberculose (reação de Mantoux) antes da introdução dos medicamentos imunossupressores e quimioprofilaxia 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 para 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.

- Realizar controle e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares, tais como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Entre os medicamentos utilizados podem ser citados os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os GCs, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Em ensaio clínico randomizado, o uso de hidroxicloroquina (HCQ), foi comparado com o de placebo em pacientes com atividade leve avaliada pelo escore SLEDAI. (41) Os pacientes tratados com HCQ desenvolveram, no final do seguimento, menos artrite. Não foram observadas diferenças significativas para serosite, lesões cutâneas ou febre. O risco relativo de exacerbação grave do LES que necessitou exclusão do paciente do estudo foi 6,1 vezes maior no grupo placebo, não havendo diferença entre as alterações da dose de GC utilizada entre os grupos. Uma nova análise desses pacientes foi realizada após 3 anos de seguimento. (42) Dos pacientes randomizados, 50% do grupo placebo e 28% do grupo HCQ tiveram pelo menos uma reativação caracterizada pelo uso de GC sistêmico ou imunossupressores, ou aumento de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Não houve diferença entre os grupos no tempo decorrido até a reativação.

Em outro estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado com 23 pacientes e 12 meses de seguimento, observou-se que pacientes em uso de difosfato de cloroquina ao final do estudo estavam usando dose de prednisona significativamente menor e apresentavam escores de SLEDAI significativamente menores do que o grupo placebo. O risco de reativação da doença foi 4,6 vezes maior no grupo placebo quando comparado ao em uso de difosfato de cloroquina. (43)

Os glicocorticoides (GC) são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. Tendo prednisona como padrão pela via oral, as doses podem ser divididas em: (44)

- 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 dias consecutivos.

Esquemas usuais de prednisona utilizados em pacientes com LES também podem ser ajustados da seguinte maneira: (44)

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

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

- dose alta: 30-10 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.

Os GC 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. (45, 46)

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

8.3 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. (47) Para os pacientes com lesões cutâneas disseminadas, recomenda-se o uso de GC sistêmico em associação com imunossupressores. Revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou a eficácia e a segurança do uso de AZA, HCQ, clofazimina, dapsona, sais de ouro, MTX, alfainterferona, fenitoína, retinoides, sulfasalazina, bloqueadores da calcineurina tópicos (pimecrolimo e tacrolimo), agentes biológicos (etanercepte, efalizumabe, infliximabe e rituximabe) e talidomida nos pacientes com lúpus discoide. (48) 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, (45) ou AZA. (49)

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. (50) 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). Mais recentemente, vários outros estudos não controlados mostraram a eficácia de talidomida em pacientes com lesões cutâneas refratárias, (51-61) sendo recomendada neste Protocolo.

8.4 MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

Artrite crônica com recidivas frequentes ocorre em cerca de 10% dos pacientes. O tratamento geralmente é feito com AINES, antimaláricos (62) ou GCs. Nos casos refratários, pode-se optar por MTX. (63) 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. (45)

8.5 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 metabólicas. (64, 65) 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. (66) Nesse 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 (67, 68).

8.6 MANIFESTAÇÕES RENAIAS

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. Entre as medidas gerais deve-se considerar: (2)

- tratar a HAS especificamente com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, devido a seus efeitos antiproteinúricos e renoprotetores, exceto quando houver disfunção renal aguda;
- tratar a dislipidemia com orientação dietética, visando diminuir a ingestão de carboidratos e lipídios e uso de medicamentos hipolipemiantes, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde;
- evitar o tabagismo;
- evitar o uso de medicamentos nefrotóxicos, especialmente AINES;
- orientar aspectos nutricionais, objetivando a redução da ingestão de sal;
- prevenir a osteoporose nos usuários crônicos de GC, de acordo com as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde para Osteoporose.

O tratamento sistêmico 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 (69-71). Pacientes com glomerulonefrite (GN) proliferativa devem ser tratados com GC em doses altas por um período de 6-8 semanas, com posterior redução gradativa da dose (72). A pulsoterapia com metilprednisolona é recomendada para casos graves com disfunção renal aguda (73).

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, (74) 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. (75) 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 (76).

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 (69). 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 (70). O benefício da CCF na GN 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 (70, 71, 77). O seguimento desses mesmos pacientes, reavaliados após 4 anos demonstrou resultados semelhantes.

Ensaio clínico randomizado com 82 pacientes apresentando GN 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 (78).

Ensaio clínico randomizado comparou o uso de CCF endovenosa e oral administrada em forma de pulsoterapia com uso de CCF oral de forma contínua. (79) Trinta e dois pacientes com GN lúpica 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. Micofenolato de mofetila (MMF) foi empregado para o tratamento da GN lúpica com bons resultados, porém revisão do grupo Cochrane e recentes meta-análises não encontraram evidência da superioridade do uso de MMF em relação ao uso de CCF e consideraram que estudos adicionais necessitam ser conduzidos. (80-82) MMF não foi acrescentado neste Protocolo devido à fragilidade das evidências científicas de sua eficácia, bem como à necessidade de estudos maiores e em longo prazo para avaliar melhor seu efeito tardio sobre a função renal, estudar os efeitos adversos (amenorreia e neoplasias) e identificar subgrupos com características específicas capazes de melhor ou pior resposta ao tratamento, e à ausência de indicação para tratamento de GN lúpica no registro do medicamento na Anvisa.

Nos pacientes com GN 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 oral ciclosporina (CYC) e AZA(2).

8.7 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 (83). Nos casos graves, pode ser usada pulsoterapia com metilprednisolona. (84) Nos casos refratários ao GC ou mesmo corticodependentes, podem-se usar imunossupressores, como AZA (85) e CYC. (86) 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. (87) Outros medicamentos que podem ser utilizados, mas com evidência científica escassa, são CCF (88), antimaláricos associados à prednisona, (89) AZA (90) e CYC (91).

8.8 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 imunossupressores poupadores de GC, tais como a AZA (92, 93). Miocardite geralmente requer tratamento com GC em dose alta, por via oral ou em pulsoterapia na fase inicial, e, em casos refratários, imunossupressores como AZA ou CCF podem ser benéficos, apesar de a evidência basear-se em estudos não controlados (92). Pneumonite lúpica aguda e hemorragia pulmonar são manifestações graves e incomuns, para as quais pulsoterapia com GC isolado ou em combinação com CCF, plasmaférese ou AZA podem ser preconizados. (93) Outras apresentações, como doença pulmonar intersticial e síndrome dos pulmões encolhidos, podem ser tratadas com GC associado ou não a imunossupressores (93).

8.9 FÁRMACOS

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

8.10 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Cloroquina: 2-4 mg/kg/dia, por via oral.
- Hidroxicloroquina: 4-6 mg/kg/dia, por via oral
- Metilprednisolona: pulsoterapia de 1.000 mg ou 15 mg/kg endovenosa ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos; repetir mensalmente conforme resposta terapêutica.

- 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.

- Azatioprina: dose inicial de 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.

- Ciclosporina: dose inicial de 3-4 mg/kg/dia, dividida em 2 doses até a dose máxima de 6 mg/kg/dia, por via oral.

- 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.

- 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.

- Metotrexato: dose inicial de 10 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada para até 25 mg/semana.

- 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.

Para lúpus neonatal

- Dexametasona e betametasona: dose inicial de 4 mg/dia, por via oral, e seguir conforme descrito na tabela a seguir (94):

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	Dexametasona ou Betametasona 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

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

8.11 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 imunossupressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6-12 meses. A hidroxicloroquina deve ser utilizada de forma contínua.

8.12 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Controle da atividade da doença (rápido e persistente), que pode ser avaliada pelo SLEDAI.
- Controle e impedimento do surgimento de fatores de risco para complicações crônicas do LES.

9 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.

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.

- Cloroquina e hidroxicloroquina

Deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e depois a cada 6-12 meses. 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 ou miopatia.

- Glicocorticoides

Devem ser realizadas glicemia de jejum, dosagens de potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento. 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 da osteoporose deve ser feito de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, do Ministério da Saúde.

- 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 do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso até a normalização do exame.

- 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 triglicerídios) 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 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 limite superior de referência, 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/mm³) ou de plaquetas (menos de 100.000/mm³) 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.

- 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 limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso até a normalização do exame.

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

9.1 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.

10 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.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate [Internet]. 2011 [cited 2012 Nov 21]; 19(2). Available from:

<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>.

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. Schur PH, Morchella SL. Mucocutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *UpToDate [Internet]*. 2011 [cited 2012 Nov 21]; 19(2). Available from: <http://www.uptodate.com/contents/mucocutaneous-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus>.
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. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
35. 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.
36. 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.
37. Karpouzas 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.
38. 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.

39. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jul;23(4):358-65.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996 Jun;5(3):237-41.
44. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 2007;Seventh Edition:1175-97.
45. 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.
46. McCune WJ, Marder ME, Riskalla M. Immunosuppressive drug therapy. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed; 2007. p. 1198-1224.
47. Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):1-11.
48. Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 (4):CD002954.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Doherty SD, Hsu S. A case series of 48 patients treated with thalidomide. *J Drugs Dermatol*. 2008 Aug;7(8):769-73.
54. Hasper MF, Klokke AH. Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(4):321-4.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Lyakhovisky A, Baum S, Shpiro D, et al. [Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus]. *Harefuah*. 2006 Jul;145(7):489-92, 551.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Gold R, Fontana A, Zierz S. Therapy of neurological disorders in systemic vasculitis. *Semin Neurol*. 2003 Jun;23(2):207-14.
66. Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (2):CD002265.
67. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, et al. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med*. 1991 Dec;81(296):975-84.
68. 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.
69. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 1997 Feb;29(2):193-9.
70. Ginzler EM. Clinical trials in lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001 Jun;3(3):199-204.
71. Hejaili FF, Moist LM, Clark WF. Treatment of lupus nephritis. *Drugs*. 2003;63(3):257-74.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Balow JE. Choosing treatment for proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):1981-3.
77. D'Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 May-Jun;15(3):275-82.

78. 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.
79. 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.
80. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 (1):CD002922.
81. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* Jan;38(1):69-78.
82. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* Jul;89(4):227-35.
83. 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.
84. Jacob HS. Pulse steroids in hematologic diseases. *Hosp Pract (Off Ed).* 1985 Aug 15;20(8):87-94.
85. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol.* 1975 Feb;4(1):167-80.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol.* 1973;10(1):28-34.
91. 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.
92. Maksimowicz-Mckinnon K, Manzi S. Cardiovascular Manifestation of Lupus. *Dubois' Lupus Erythematosus.* 2007;Seventh Edition:663-77.
93. 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.
94. Carvalho JF, Viana VST, Cruz RBP, et al. [Neonatal lupus syndrome]. *Rev Bras Reum.* 2005;45(3):153-60. Portuguese.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, METILPREDNISOLONA, AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, CICLOFOSFAMIDA, DANAZOL, METOTREXATO 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 cloroquina, hidroxicloroquina, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato 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 as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas;
- prevenção de complicações associadas com a doença.

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

- cloroquina e hidroxicloroquina, ciclosporina 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: 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):.

- 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;

- metilprednisolona: 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, manifestação de diabetes melito.

- 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, fraqueza, náusea, vômito, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento, problemas nos rins, no coração, pulmão, queda de cabelos, aumento do risco de desenvolver cânceres.

- 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 triglicéridos, 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;

- 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.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

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

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

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:		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma ficará arquivada na farmácia, e a outra será entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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

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 causa, 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.