



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Sérgio Miguel dos Santos Lima
Nefrite Lúpica na Criança: Proposta
de Validação de um Esquema
Terapêutico

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sérgio Miguel dos Santos Lima
Nefrite Lúpica na Criança: Proposta
de Validação de um Esquema
Terapêutico

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Reumatologia Pediátrica

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Dr^a Iva Humberta Oliveira Brito**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2012

FMUP

Eu, Sérgio Miguel dos Santos Lima, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801137, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ___/___/___

Assinatura: _____

Nome: Sérgio Miguel dos Santos Lima

Endereço electrónico: med06137@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 939346900

Número do Bilhete de Identidade: 13424665

Título da Dissertação/Monografia (cortar o que não interessa): Nefrite Lúpica na Criança:
Proposta de Validação de um Esquema Terapêutico

Orientador:

Drª Iva Humberta Oliveira Brito

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto:

Reumatologia Pediátrica

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ___/___/___

Assinatura: _____

Nefrite Lúpica na Criança: Proposta de Validação de um Esquema Terapêutico

***Lima, Sérgio Miguel dos Santos**

* Aluno do sexto ano de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Faculdade de Medicina do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200 – 319 Porto, Portugal

Telemóvel: 939346900

Endereço electrónico: med06137@med.up.pt

Contagem de Palavras

Resumo: 145 palavras

Abstract: 138 palavras

Texto: 4995 palavras

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença crónica de etiologia auto-imune com elevada morbidade que em cerca de 15-20% dos casos, afeta crianças e adolescentes. Nesta faixa etária, a evolução clínica é, geralmente, mais grave que nos adultos, necessitando, na maioria dos casos, de intervenções terapêuticas mais agressivas. Atendendo à aparente maior agressividade clínica, à escassez de ensaios clínicos específicos para a população pediátrica, aos efeitos laterais que as terapêuticas atualmente utilizadas induzem no crescimento e desenvolvimento das crianças e à baixa adesão terapêutica, sobretudo em adolescentes, importa rever a experiência clínica com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis. Os principais objetivos deste trabalho passam pela revisão bibliográfica dos dados relativos à experiência com os principais fármacos usados no tratamento da nefrite lúpica na criança e pela proposta de um esquema terapêutico que vá de encontro às necessidades impostas pela abordagem da doença nesta população.

Palavras-chave: ‘Lúpus Juvenil’, ‘Nefrite Lúpica’, ‘Tratamento’

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is chronic auto-immune disease with high morbidity that affects children and adolescents in about 15-20% of cases. In this age group, the clinical progression is, generally, more serious than in adults, demanding, in most cases, more aggressive therapeutical interventions. Bearing in mind the seemingly higher clinical aggressiveness, the scant clinical trials specific for the pediatric population, the effects of the current treatment strategies on growth and development and the low treatment adhesion, especially in adolescents, it is important to review the clinical experience with the currently used therapeutical schemes. The main goals of this paper are the bibliographic review of the data relative to the experience with the use of these drugs in children and the presentation of a treatment plan that meets the needs imposed by the approach of the disease in this population.

Keywords: 'Paediatric Lupus', 'Lupus Nephritis', 'Treatment'

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANA – Anticorpos anti-nucleares

Anti-ds-DNA – Anticorpos anti-DNA de cadeia dupla

ARA/ACR – American Rheumatism Association/American College of Rheumatology

AZA – Azatioprina

BILAG – British Isles Lupus Assessment Group

CCT – Corticosteróides

CyA – Ciclosporina A

CYC – Ciclofosfamida

DIM II – Desidrogénese da Iosina Monofosfato Tipo II

ECLAM – European Consensus Lupus Activity Measure

EULAR – European League Against Rheumatism

HTA – Hipertensão Arterial

ISN/RPS – International Society of Nephrology/Renal Pathology Society

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico

LESj – Lúpus Eritematoso Sistémico Juvenil

MMF – Micofenolato de Mofetil

MPA – Ácido Micofenólico

MPL – Metilprednisolona

MZR – Mizoribina

PD-1 – Programmed Death 1

PDL – Prednisolona

PRINTO/ARC – Pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology

RTX – Rituximab

SDI – Severity Disease Index

SLAM – Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

SMILEY – Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

VS – Velocidade de Sedimentação

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune multissistémica caracterizada por uma plêiade de manifestações clínicas sendo mais frequente em mulheres entre os 19 e os 29 anos. (1) Contudo, cerca de 15-20% dos casos de LES são diagnosticados antes dos 16 anos, designando-se por Lúpus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESj). (2) A apresentação da doença em idade pediátrica tem implicações epidemiológicas, terapêuticas e prognósticas, diferindo largamente da forma adulta. Além disto, os dados decorrentes da investigação científica restringem-se, maioritariamente, à forma adulta pelo que a maioria das recomendações acerca do tratamento do LESj são extrapoladas a partir da experiência no adulto.

Esta abordagem não é adequada pois as crianças tendem a ter uma atividade da doença à apresentação estatisticamente superior e de mais difícil controlo que os adultos. Por outro lado, os doentes com LESj tendem a expressar índices de dano orgânico irreversível estatisticamente mais elevados comparativamente aos adultos, sobretudo no que diz respeito ao dano associado à corticoterapia o que reflete a maior suscetibilidade das crianças a esta terapêutica e as doses cumulativas mais elevadas que são necessárias para o controlo da doença. (3)

A alteração fundamental subjacente ao LES é uma falência dos mecanismos de auto-tolerância que decorre da interação de fatores genéticos (4), ambientais e imunológicos. (5) A lesão renal é uma das mais frequentemente implicadas no LES. Esta lesão deriva não só da deposição de imunocomplexos, mas também do seu potencial citotóxico e da formação in situ de anticorpos. A deposição de complexos imunológicos leva à ativação do complemento causando dano celular direto, ativação de mediadores inflamatórios, fatores pró-coagulantes e citocinas que induzem a proliferação celular do glomérulo e a síntese de matrix extracelular. Uma outra forma de dano é a que ocorre na glomerulopatia membranosa na qual a ligação de auto-antígenos a locais subepiteliais causa formação de auto-anticorpos in situ. (4) Um aspecto interessante na patogénese da lesão renal característica do LES é o papel potencial dos anticorpos anti-fosfolípídeos. Estes levam à coagulação intravascular que pode promover a trombose glomerular e ter

um importante papel no desenvolvimento de lesões vasculares a nível renal. (4) Recentemente, demonstrou-se que os doentes com LES apresentam expressão e função aberrantes da molécula PD-1, central para a regulação da ativação das células T e, por isso, para a manutenção da tolerância imunológica periférica. (6)

O LES é uma doença extremamente heterogénea podendo atingir, virtualmente, qualquer órgão ou sistema. As manifestações constitucionais, músculo-esqueléticas, hematológicas, mucocutâneas, renais, neuropsiquiátricas e cardiopulmonares são as mais frequentes. (7)

As manifestações renais do LES ocorrem em 30-50% dos doentes adultos, mas podem ocorrer em até 80% dos doentes com LESj. (4) A manifestação mais frequente em crianças com nefrite lúpica é a proteinúria (sobretudo, não nefrótica) ocorrendo, em algumas séries, em 100% dos doentes. Outros achados frequentes à apresentação são a hematuria, sobretudo microscópica, e a leucocitúria. Menos frequentes são a hipertensão arterial (HTA) e a redução da taxa de filtração glomerular (TFG). (8-10)

Em termos laboratoriais, o LES caracteriza-se pela presença de auto-anticorpos, nomeadamente anticorpos anti-nucleares (ANA) em mais de 95% dos doentes adultos. Menos frequentes, mas mais específicos de LES são os anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA) e anti-músculo liso. Também podem ser encontrados no contexto desta doença anticorpos anti-fosfolípidos e anti-Ro. (7)

Atualmente, o diagnóstico de LES baseia-se nos critérios ARA/ARC que englobam variáveis clínicas e laboratoriais da doença. Estes critérios têm vindo a ser validados para o diagnóstico da LESj. (11)

A avaliação da lesão renal implica a realização de biópsia, já que as manifestações clínicas não se correlacionam com a atividade da doença. Atualmente, devem utilizar-se os critérios de 2003 do International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group (ISN/RPS) para avaliação do grau anatomo-patológico de lesão renal. (2) Comparativamente ao anterior sistema de classificação, os critérios do ISN/RPS deixam de reconhecer a existência de um padrão de glomerulonefrite segmentar difuso como entidade singular, passando a integrá-lo na classe IV. Esta alteração poderá ter implicações na capacidade desta classificação prever a atividade da doença e o

prognóstico. (12) Ambas as classificações encontram-se já estudadas e validadas para a população adulta e pediátrica. (13-21)

Diversos índices têm vindo a ser criados com o objetivo de avaliar o dano multissistémico na LES. Salientam-se os índices: BILAG (22), SLAM, SLEDAI, ECLAM (índices de actividade da doença), SDI (índice de dano), os critérios PRINTO/ARC para a avaliação da resposta terapêutica no LESj (23, 24) e índice SMILEY, usado para medir o impacto da LESj na qualidade de vida dos doentes. (25)

O LESj continua a ser a doença reumatológica auto-imune com maior morbilidade e mortalidade em idade pediátrica. O envolvimento de órgãos major constitui o principal fator de mau prognóstico à apresentação. (26)

É objetivo desta revisão, agregar os conhecimentos atuais acerca do tratamento da nefrite lúpica na criança, identificando os pontos fortes e os problemas de cada uma das estratégias utilizadas e propondo uma abordagem terapêutica baseada na evidência atual.

Corticoterapia

Os Corticoesteróides (CCT) são, ainda hoje, a principal arma terapêutica na indução e manutenção da remissão da doença quer em adultos, quer em crianças.

A estratégia terapêutica com os CCT passa pela utilização de altas doses durante a fase de indução, com diminuição progressiva da dose para o mínimo eficaz durante a fase de manutenção. (27, 28)

Um dos esquemas frequentemente utilizados no tratamento da nefrite lúpica moderada a grave passa pela utilização de Metilprednisolona (MPL) (0,6-1,0g/m²) em pulsos diários durante três dias consecutivos, seguida de corticoterapia oral, nomeadamente, Prednisolona (PSL) (1-2mg/kg/d, com decréscimo até à dose mínima eficaz). (29)

Apesar de essenciais no tratamento da nefrite lúpica, os CCT associam-se a diversos efeitos laterais a curto e longo prazo, nomeadamente, síndrome de Cushing, HTA, diabetes mellitus, osteoporose, necrose avascular da cabeça do fémur, cataratas, atraso do desenvolvimento estaturó-ponderal, alterações do humor e do sono, psicose, entre outros. (3, 29) Atendendo a que o curso da terapêutica é mais longo e as doses necessárias para o controlo da doença são mais altas em idade pediátrica, esta terapêutica condiciona elevada morbidade, baixa adesão terapêutica e aumento do risco cardiovascular a longo prazo. (2)

Assim, as estratégias atuais para o tratamento da nefrite lúpica tendem a utilizar drogas imunossupressoras que permitam diminuir a dose necessária de CCT para controlo da doença reduzindo, assim, a incidência e intensidade dos efeitos adversos desta terapêutica.

Ciclofosfamida

A introdução da Ciclofosfamida (CYC), um agente alquilante com características imunossupressoras, como terapêutica de indução no LES alterou, significativamente, o prognóstico da doença. Numa meta-análise de 1984, demonstrou-se que a terapia com CCT e CYC era superior à utilização de CCT isoladamente em termos de deterioração da função renal, atingimento de insuficiência renal terminal e morte por doença renal. (30) Contudo, a CYC não demonstrou superioridade face a outros imunossupressores quando combinados com CCT. (31)

Durante muitos anos, o esquema utilizado para indução da remissão com CYC consistiu na administração de seis pulsos mensais seguidos por pulsos quadrimestrais durante 2 anos, por ter mostrado superioridade face a um esquema de apenas seis meses em ensaio clínico randomizado. (32) Contudo, a evidência recente do estudo de 10 anos EULAR sugere que 6 pulsos de CYC seguidos de terapêutica de manutenção com AZA têm igual eficácia na indução da remissão em adultos quando comparados com terapêuticas mais prolongadas. Contudo estes esquemas também não diferiram significativamente entre si em termos de efeitos laterais. (33-35)

Os dados acerca da utilização da CYC em crianças são globalmente positivos. Verifica-se melhoria significativa da função renal (36-39), parâmetros laboratoriais de atividade da doença (37-40), diminuição da dose de CCT necessária para remissão (37, 39, 40), maior sobrevida renal, proteção renal mais duradoura, menor proporção de atraso do crescimento face aos CCT (41), diminuição do índice SLEDAI, do índice de atividade renal e paragem na progressão do índice de cronicidade renal (37). Contudo, nem todas as séries têm demonstrado resultados positivos com a sua utilização (16, 42-45), salientando-se baixas taxas de remissão em determinados grupos étnicos (43, 44) e na nefrite lúpica classe V. (45)

O esquema habitualmente utilizado consiste na administração de pulsos mensais de 0,5-1,0g/m² (ajustado de acordo com a função renal) de CYC durante 4 meses à semelhança do que sucede no adulto. Wang et al verificaram taxas de remissão completa, sobrevida renal e tempo para remissão

significativamente melhores em doentes submetidos a mais do que 6 pulsos de CYC (38). Contudo, estes resultados não foram corroborados por outros estudos. (16)

Os principais efeitos laterais da CYC são náuseas durante a infusão e alopecia transitória (37, 39, 43). Uma das principais preocupações com o uso de CYC é o risco de infeção. A incidência de infeções parece ser similar em doentes tratados por via oral ou endovenosa (46) e a mortalidade associada a infeções graves tem sido elevada em algumas séries (47). Uma outra preocupação com uso deste fármaco deve-se ao risco de disfunção ovárica, bem como aos seus potenciais efeitos deletérios na futura fertilidade das doentes (48, 49). O risco de disfunção ovárica associa-se, contudo, a idades mais avançadas e a elevadas doses cumulativas de CYC (49). Outras preocupações centram-se no risco de cistite hemorrágica, potencial cancerígeno (50) e teratogénio (49). Apesar de raramente descritos na literatura, estes efeitos laterais fazem questionar acerca da segurança a longo prazo da terapêutica com CYC, sobretudo no LESj.

Azatioprina

A Azatioprina (AZA) é um análogo das purinas com propriedades imunossupressoras que tem vindo a assumir um papel de primeira linha na manutenção da remissão em doentes com nefrite lúpica. (29) Tal como a CYC, demonstrou, em ensaio clínico randomizado com doentes adultos, superioridade relativamente aos CCT isoladamente. (30) Apesar disso, a superioridade da AZA face à CYC tem vindo a ser questionado por diversos estudos. (31, 51, 52) Em ensaio clínico randomizado, Grootsholten et al sugeriram que um esquema de AZA e MPL era similar a um esquema com pulsos de CYC em termos de eficácia clínica, apesar de se terem verificado maiores taxas de recidiva no grupo tratado com AZA. Houve ainda, maior incidência de infeção por herpes zóster no grupo com AZA (provavelmente devido às elevadas doses de CCT neste grupo) e maior incidência de disfunção ovárica em doentes tratadas com CYC. (53, 54) Um outro estudo sugeriu que, apesar de eficaz no tratamento de doentes com nefrite lúpica à apresentação da doença, a AZA apresenta resultados desapontantes em doentes com índices de cronicidade elevados. (55)

Contudo, num ensaio clínico randomizado com 60 doentes, a manutenção com AZA demonstrou superioridade face à CYC em termos de redução da dose de CCT, sobrevida renal, taxas de admissão hospitalar, amenorreia, incidência de infeções (sobretudo graves) náuseas e vômitos. (56)

Desta forma, a AZA é, hoje em dia, fármaco de primeira linha no tratamento de manutenção da nefrite lúpica, usando-se doses diárias de 2-2,5mg/kg combinadas com CCT orais. (29) O seu uso em crianças tem vindo a demonstrar eficácia em alguns estudos (44, 57-59), apesar de nunca ter sido estudada em ensaio clínico randomizado. Baskin et al obtiveram resultados excelentes com AZA em manutenção da nefrite lúpica pediátrica, com 70% de taxa de remissão completa. É de salientar que este estudo usou doses baixas de CYC ($500\text{mg}/\text{m}^2$) o que resultou numa baixa taxa de efeitos laterais, sem ocorrência de infeções graves. (58) Benseler et al, realizaram um estudo prospetivo não randomizado comparando a utilização de CYC com AZA em doentes com nefrite lúpica pediátrica em insuficiência renal aguda. Os resultados entre ambos os grupos não diferiram em termos de eficácia e efeitos laterais, contudo, os doentes tratados com

CYC, apesar de não estatisticamente diferentes dos doentes tratados com AZA, tendiam a apresentar doença mais grave. Ainda assim, este resultado indica que a AZA é eficaz mesmo em doentes com nefrite lúpica grave. (59)

A principal preocupação com o tratamento com AZA centra-se na sua toxicidade hematológica com indução frequente de leucopenia. (60-62) A AZA não está contra-indicada na gravidez e o seu custo é relativamente baixo, mas permanecem questões acerca dos seus efeitos a longo prazo, nomeadamente o seu potencial cancerígeno (62), apesar da inexistência de evidência na literatura, mesmo em estudos de longa duração. (54, 63)

Micofenolato de Mofetil

O Micofenolato de Mofetil (MMF) é uma pró-droga administrada por via oral em duas doses separadas, cujo metabolito ativo – ácido micofenólico (MPA) – atua como inibidor reversível da DIM II. Este efeito causa inibição da síntese de novo de purinas que é específica para os linfócitos, na medida em que estes não são capazes de ativar vias alternativas. Desta forma, o MMF funciona como citostático com efeito particular sobre os linfócitos. Por esta razão, esta droga tem vindo a ser introduzida como fármaco imunossupressor no tratamento da LES, entre outras doenças reumatológicas. (64)

A experiência do uso de MMF vem, sobretudo, de estudos realizados em adultos e diz respeito, tanto à terapêutica de indução como à de manutenção. Zhu et al realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando o MMF com a CYC para indução e com a AZA para a manutenção. (61) Três ensaios clínicos randomizados em adultos foram incluídos nesta meta-análise (65-67) comparando a utilização do MMF com a utilização de CYC na indução da remissão da doença. A eficácia de ambas as drogas foi similar, contudo, o risco de infeção foi significativamente superior nos doentes tratados com CYC. A mesma meta-análise agregou dois ensaios clínicos randomizados comparando o uso de MMF com o de AZA para manutenção da remissão em adultos (56, 67). A eficácia na manutenção da remissão foi similar entre ambas as drogas, contudo o perfil de efeitos laterais diferiu, notando-se maior incidência efeitos laterais gastro-intestinais com MMF e maior incidência de leucopenia com a AZA.

Num estudo mais recente, Contreras et al compararam, em ensaio clínico randomizado multicêntrico, a eficácia e toxicidade de um esquema de indução com CYC e CCT com um esquema de indução com MMF (0,5g em 2 tomas por dia ad iniciium com escalada semanal de 0.5g/toma até um máximo de 1.5g/toma) e CCT. Em termos de eficácia, ambos os grupos responderam similarmente à indução com remissão da doença em 56.2% dos doentes no grupo com MMF e de 53.0% no grupo com CYC. Contudo, o MMF pareceu mais eficaz na indução da remissão em doentes de raça negra. Em termos de efeitos laterais, a incidência foi similar em ambos os grupos quer a nível de complicações infecciosas,

quer gastro-intestinais, apesar de náuseas e vômitos serem mais comuns com a CYC e diarreia ser mais frequente com MMF. A incidência de alopecia também foi superior nos doentes tratados com CYC.(68)

Dooley et al, compararam AZA com MMF (2g/d) como terapêutica de manutenção com resultados diferentes. Neste estudo, o MMF demonstrou superioridade face à AZA no que diz respeito ao tempo para falência da terapêutica, com perfil de efeitos adversos similar, exceto no que diz respeito a manifestações hematológicas (mais frequentes com AZA). (60)

Os estudos realizados em crianças são, contudo, escassos. (58, 69-76) O primeiro relato da experiência em crianças surge em 2001 e reporta melhoria sintomática e serológica completa em duas crianças com nefrite lúpica refractária à CYC e à Ciclosporina A (CyA). (69) Posteriormente, Buratti et al verificaram que o MMF é uma droga eficaz em doentes com nefrite lúpica classe V sem, contudo, verificarem eficácia em doentes com glomerulonefrite proliferativa. Além disto, estes investigadores verificaram uma elevada taxa de efeitos laterais (73%), nomeadamente leucopenia, infeções, náuseas, prurido, cefaleias e fadiga. (70)

O primeiro estudo comparativo entre o MMF e a CYC na indução da remissão de nefrite lúpica em crianças surge em 2008. Neste estudo, 13 crianças com nefrite lúpica classe III foram alocadas a um grupo de indução com CYC (1g/m² mensal em sete doses) e outro de indução com MMF (300-900mg/m²/d em duas tomas), seguido de manutenção com MMF em ambos os grupos. Após seis meses de indução, ambos os grupos tiveram reduções significativas, mas não diferentes entre si, da dose de CCT necessária para controlo da doença. O grupo a fazer MMF como droga indutora teve maior proporção de remissões completas aos 6 meses (66% vs 0%) e menor proporção de ausência de resposta (17% vs. 43%) apesar destas diferenças não atingirem significância estatística. É de salientar, contudo, que este estudo não foi randomizado. (71)

Estudos mais recentes têm vindo a consolidar o papel do MMF no tratamento da nefrite lúpica pediátrica. Fujinaga et al reportaram a sua experiência com 4 crianças utilizando indução com CYC em baixa dose com Mizoribina (MZR) e CCT e fazendo manutenção com MMF (500mg/d) ajustado para níveis de MPA de 2-5 µg/mL. Além de atingirem bons resultados clínicos, a toxicidade deste esquema foi

muito reduzida, provavelmente devido à utilização de baixas doses de CYC, mas também à monitorização apertada dos níveis MPA. (72) O maior estudo à data em crianças é um coorte retrospectivo com 26 doentes que utiliza doses de MMF 1,5-2,0 g/d em doentes com vários graus de nefrite lúpica. Verificou-se que o MMF era uma boa alternativa em doentes resistentes ou intolerantes a outros imunossuppressores, apresentando maior eficácia em doentes sem envolvimento renal ad iniciium. (73) Outros estudos confirmaram a eficácia do MMF em populações diferentes com baixa incidência de efeitos laterais. (74, 76)

Outros autores propõem diferentes estratégias para a utilização do MMF. Baskin et al apresentam um esquema com indução com CCT e CYC, utilizando MMF em doentes refratários à manutenção com AZA. 50% dos doentes apresentaram refração à manutenção com AZA e o MMF permitiu a obtenção de remissão total em 50% destes e de remissão parcial em 20%. (58) Aragon et al, por sua vez, usaram um esquema de indução com MMF (625-1299mg/m²/d) e CCT, com utilização de CyA (3-6mg/kg/d) em doentes com proteinúria significativa resistente à terapêutica. A resposta clínica dos 20 doentes incluídos neste estudo foi excelente, com remissão renal completa aos 12 meses de 75% e melhoria de todos os parâmetros clínicos e laboratoriais estudados aos 6 e 12 meses. A taxa de efeitos laterais foi de 25%, bastante inferior aos números previamente reportados. (75)

Desta forma, o uso do MMF em crianças tem vindo a demonstrar algum interesse, tanto na fase de indução como na fase de manutenção. Contudo, mais estudos comparativos são necessários para que se possa perceber, claramente, quais as vantagens desta droga sobre outros imunossuppressores.

Algumas destas vantagens podem ser inferidas dos conhecimentos que temos já acerca destas drogas. O MMF parece ter um melhor perfil de efeitos laterais que a CYC, com eficácia sobreponível em vários estudos em adultos. Nos estudos com crianças, contudo, o MMF mostrou eficácia na indução sobretudo em formas mais ligeiras, desconhecendo-se, largamente, a sua eficácia em formas graves da doença. É importante, também, considerar o facto deste fármaco ser administrado em duas tomas orais o que poderá gerar problemas de adesão terapêutica. É, ainda, cerca de dez vezes mais caro que a CYC. (77)

No que diz respeito à terapêutica de manutenção, os dados são, ainda, escassos, apesar de se terem verificado respostas ao MMF pelo menos comparáveis àquelas que se esperam da AZA. Salienta-se, ainda, a possibilidade de utilizar o MMF em doentes refratários à terapêutica com AZA atingindo-se, assim, maiores taxas de remissão.

Outro problema que surge com a utilização de MMF em crianças prende-se com a forma de administração. Um estudo farmacocinético em crianças com várias doenças reumatológicas sugere doses de $900\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ em duas tomas de forma a atingir níveis de MPA séricos de $1\text{-}5\ \mu\text{g}/\text{mL}$. (78) Contudo, este tópico encontra-se pouco estudado e outros autores defendem diferentes formas de ajuste posológico. (79)

Mizoribina

A MZR é um inibidor da desidrogénase da inosina monofosfato que reduz a concentração de nucleotídeos guanósídeos em linfócitos, inibindo a sua proliferação e, conseqüentemente, imunossupressão, (80) quer a nível celular, quer a nível humoral. (81) Encontra-se, atualmente, aprovada para a prevenção da rejeição de transplantes renais, tratamento da nefrite lúpica, artrite reumatoide e síndrome nefrótica no Japão. (82)

Apesar disto, os dados atualmente existentes acerca da experiência com este fármaco em idade pediátrica são escassos e contraditórios.

Em 2002, Aihara et al realizaram um ensaio clínico não randomizado com trezes doentes seguidos durante dois anos para comparar a eficácia e segurança do tratamento de manutenção com PSL (30mg/d) isoladamente com o tratamento combinado com PSL (15-20mg/d) e MZR (150-200mg/d). As recidivas clínicas apenas ocorreram no braço sem MZR e a dose de CCT necessária para a manutenção foi significativamente inferior neste braço. Para além de um caso de insuficiência hepática ligeira transitória sem necessidade de interrupção da terapêutica, não houve efeitos laterais significativos nos doentes tratados com MZR. Além disto, os doentes tratados com MZR atingiram a altura esperada em maior percentagem e tiveram ganhos ponderais inferiores. (82)

Coortes posteriores permitiram demonstrar significância estatística para a melhoria de parâmetros clínicos (diminuição do ECLAM), (83) laboratoriais – aumento do CH50, diminuição dos anticorpos anti-dsDNA (83-85); aumento de C3 e diminuição da VS (81) – e de lesão renal (diminuição da proteinúria, sem alterações significativas de TFG). (83-85).

Quanto à posologia, tem vindo a ser sugerido que níveis séricos máximos de MZR inferiores a 2,5-3,0µg/mL não são suficientes para atingir eficácia clínica satisfatória. (86) Desta forma, vários autores defendem que o esquema clássico de 150mg/d em duas tomas diárias não será suficiente para uma manutenção eficaz da doença. Como alternativas, alguns sugerem tratamento com MZR em pulsos de 10mg/kg (máximo 500mg) duas vezes por semana (83-85) enquanto que Nozo et al elaboraram um

esquema de manutenção com MZR em altas doses diárias (300mg/d em duas tomas). Este esquema, apesar de eficaz na redução da dose de CCT e na melhoria dos parâmetros laboratoriais, associou-se a hiperuricemia que obrigou a redução da dose para metade num doente. (80)

Em 2007, Tanaka et al realizaram um ensaio clínico randomizado com 58 doentes, comparando um esquema de manutenção com CCT isoladamente, com um esquema combinado de CCT e MZR (4-5mg/kg/d, máximo 250mg em duas doses diárias). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em termos de recidivas de LESj, de dose necessária de CCT, de lesão renal ou efeitos laterais entre os grupos. (87) Contudo, esta dose de MZR parece inadequada face aos conhecimentos atuais e pode ter sido a responsável pela má resposta clínica dos doentes neste estudo.

Apesar de apenas aprovada no Japão e da literatura ser parca e contraditória, a MZR é um fármaco a ter em conta como imunossupressor adjuvante aos CCT no tratamento de manutenção do LESj, sobretudo face ao seu perfil de efeitos adversos quando comparado com o perfil de outros imunossupressores. (82) Poderá ser usada como imunossupressor de segunda linha na manutenção do LESj quando os efeitos laterais dos restantes imunossupressores sejam inaceitáveis.

A dose de MZR deve ser ajustada para função renal (87) e devem determinar-se dos níveis séricos de ácido úrico, sobretudo quando se utilizam altas doses. (80) Mais estudos são necessários para esclarecer acerca da eficácia da MZR e acerca da dose mais adequada no tratamento do LESj.

Ciclosporina A

A CyA é um inibidor da síntese de interleucina-2 que inibe a proliferação de linfócitos T. A sua principal utilidade no tratamento do LES é na redução do grau de proteinúria tendo demonstrado, em vários estudos, ótimos resultados. (75, 88-94) Apesar de principalmente estudada em doentes com nefrite classe V (89, 93), a CyA tem demonstrado, também, eficácia no tratamento de doentes com nefrite classe III-IV com proteinúria refratária aos CCT e terapêutica imunossupressora (88, 90, 91) Em ensaio clínico randomizado, a CyA demonstrou superioridade face à CYC na remissão da proteinúria em doentes com nefropatia membranosa. (93)

Contudo, as taxas de recidiva após suspensão do fármaco são muito elevadas. (89, 90, 93) Por outro lado, o perfil de efeitos laterais pode agravar o grau de lesão renal, já que a CyA tem sido associada a diminuição da TFG e a HTA. (89, 92-94) Porém, estes efeitos laterais parecem ser transitórios e a sua incidência pode ser diminuída através da utilização de doses baixas (5mg/kg/d, ajustando de acordo com os níveis séricos para valores inferiores a 200ng/mL). (92) Outros efeitos laterais frequentes da CyA são a hiperplasia gengival e o hirsutismo que podem comprometer a adesão terapêutica. (88, 89)

Rituximab

O Rituximab (RTX) é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido ao marcador CD20 expresso desde o estadio pré-B até às células B maduras. Embora inicialmente concebido para o tratamento de doenças hematológicas, o RTX tem vindo a ser usado no LES, particularmente nas formas resistentes ao tratamento convencional. (95)

A experiência com o RTX no LES do adulto é vasta e positiva (96-103), mas a sua utilização no LESj é limitada. O primeiro coorte prospectivo sobre a utilização do RTX no tratamento de LESj refratária foi realizado por Marks et al com sete doentes demonstrando melhoria clínica significativa, com um padrão de efeitos laterais aceitável; contudo, a reduzida dimensão do estudo não permitiu demonstrar alterações significativas de critérios laboratoriais, de doença renal e da necessidade de CCT. (104)

Em 2006, Williams et al realizaram um coorte retrospectivo multicêntrico com 11 doentes que permitiu reforçar o papel do RTX na remissão da doença hematológica e renal, bem como na melhoria dos parâmetros laboratoriais mais importantes. Contudo, neste estudo ocorreram episódios de septicemia em dois doentes e de toxicidade hematológica severa em quatro doentes, embora sem mortalidade associada. (105)

Em 2008, dois estudos retrospectivos com coortes de maiores dimensões demonstraram significância estatística na melhoria de parâmetros clínicos (diminuição do BILAG/SLEDAI-2k e diminuição da dose de CCT), laboratoriais (diminuição do título de anticorpos anti-dsDNA, aumento de C3, diminuição da VS), hematológicos e renais (aumento da TFG e diminuição da proteinúria). Apesar da aparente coincidência entre os dois estudos, há que salientar que o esquema de RTX usado difere, significativamente, entre os dois. Outro ponto de divergência é o perfil de segurança do RTX: enquanto que Podolskay et al não identificaram efeitos laterais graves nos seus 19 doentes, Nwobi et al verificaram uma morte por endocardite infecciosa associada a depressão imunológica excessiva num dos seus doentes devido à utilização de três doses de RTX após um ciclo de CYC; um outro doente desenvolveu vasculite cerebral após quatro doses de RTX. (106, 107)

Assim, e apesar dos resultados aparentemente promissores com a utilização do RTX em crianças, esta necessita, ainda, de validação subsequente. Um ensaio clínico randomizado japonês com o objetivo de comparar a utilização de RTX com placebo na síndrome nefrótica refratária infantil está em curso e poderá acrescentar dados importantes ao tratamento da nefrite lúpica na criança. (108)

Outras questões importantes ainda precisam de ser esclarecidas. Uma delas diz respeito à dose a utilizar em crianças. O esquema mais usado tem sido 750mg/m² bissemanalmente em duas doses precedido de uma dose de MPL e seguido de CYC e PDL oral. Contudo, Nwobi et al utilizaram doses mais baixas de RTX (375mg/m²) a intervalos menores (semanalmente) com resultados similares, tendo, além disso, dispensado a utilização de CYC após a indução com RTX. (105)

Outro aspeto importante é o facto deste fármaco ter sido estudado apenas para a indução em doentes refratários a outras terapêuticas. Assim, qualquer utilização do RTX fora destas circunstâncias, carece de evidência científica.

Quanto aos efeitos laterais, o RTX tem sido implicado na indução de imunossupressão grave em alguns doentes. Em dois casos reportados em adultos, esta imunossupressão pode ter levado à reativação do vírus John Cunningham causando leucoencefalopatia multifocal progressiva mortal. (29) Na população pediátrica, este efeito nunca foi demonstrado. Ocasionalmente, verificou-se desenvolvimento de anticorpos contra o fármaco que motivaram a investigação no sentido de identificar um anti-CD20 completamente humanizado. (29, 109)

Outras Opções Terapêuticas

A utilização de plasmaferese no tratamento da nefrite lúpica não demonstrou eficácia significativamente superior ao tratamento com CCT e CYC em ensaio clínico randomizado, quer em termos clínicos, quer em termos laboratoriais. (110, 111) Apesar disso, a plasmaferese demonstrou induzir mais rapidamente remissão da doença em doentes com nefrite lúpica proliferativa (112) e melhorar critérios clínicos e laboratoriais em crianças com LESj. (113)

O Metotrexato tem sido sugerido como uma outra arma terapêutica no LES refratário. Os dados acerca da sua utilização são escassos, mas demonstrou eficácia clínica em crianças que falharam a remissão após CYC. (114)

Novos agentes estão a ser desenvolvidos e testados para o tratamento do LES do adulto e encontram-se sumariados na tabela 1. (95, 109)

Discussão

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura referentes aos vários esquemas terapêuticos usados na nefrite lúpica e à sua escassez no LESj com atingimento renal sugere-se uma proposta de abordagem ao doente pediátrico com nefrite lúpica. (Figura 1)

Apesar dos significativos efeitos laterais, os CCT são essenciais para a indução da remissão em doentes com nefrite lúpica classes III-IV em doses de MPL de 0,6-1,0g/m² (máximo de 1g) em três pulsos diários consecutivos. Estes pulsos devem ser seguidos por CCT orais em alta dose (PSL 1-2mg/kg/d, máximo 80mg/d) com decréscimo progressivo para a dose mínima tolerada (idealmente, doses de cerca 10-15mg em dias alternados) que deve ser continuada em manutenção.

De forma a maximizar a taxa de remissões, evitar recidivas e diminuir a necessidade de altas doses de CCT, o esquema de indução deve conter um agente imunossupressor. Os imunossuppressores mais adequados para este fim são a CYC e o MMF. A CYC apresenta a vantagem de estar mais sistematicamente estudada em doentes pediátricos, pelo que deve ser preferida em doentes graves. A dose de CYC deve ser 0,5-1,0g/m² mensais durante seis meses. A dose de MMF a utilizar é mais discutível, parecendo haver evidência acerca da utilização de doses na ordem dos 0,5-0,9g/m², sobretudo se a monitorização dos níveis de MPA for possível.

Na terapêutica de manutenção, a utilização de MMF ou de AZA (2-2,5mg/kg/d) parece ser válida. Não parece haver evidência que suporte a preferência de uma droga relativamente a outra, pelo que a decisão terapêutica depende largamente das características do doente e no padrão de efeitos laterais de ambas os fármacos.

A MZR não deve ser usada como fármaco de primeira linha, mas é uma opção válida como fármaco de manutenção quando os efeitos laterais dos restantes imunossuppressores sejam inaceitáveis, ou quando estes estejam contra-indicados.

O uso de RTX poderá ter interesse como terapêutica de indução apenas em doentes refratários às terapêuticas anteriormente propostas. O esquema com administração de $0,75\text{g/m}^2$ bissemanalmente em duas doses parece ser equivalente à administração de $0,35\text{g/m}^2$ semanalmente.

A utilização da CyA deve limitar-se a doentes com proteinúria refractária em doses 5mg/kg/d , devendo evitar-se a sua utilização em doentes com compromisso da função renal ou HTA.

Conclusão

Apesar da crescente experiência relativamente aos fármacos usados no tratamento do LESj e do desenvolvimento de novas armas terapêuticas, a nefrite lúpica continua a ter elevada morbilidade na criança. A abordagem terapêutica é dificultada pelo facto dos ensaios clínicos se basearem em pequenas amostras e pela incapacidade de comparar a resposta terapêutica aos diferentes fármacos. Desta forma, salienta-se a importância da realização de ensaios clínicos randomizados de grandes dimensões em crianças, para melhor definir o papel de cada fármaco no tratamento da doença.

Bibliografia

1. Woo P, Laxer, RM, Sherry, DD. Pediatric Rheumatology in Clinical Practice. 1 ed: Springer; 2007.
2. von Scheven E, Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE? Best practice & research Clinical rheumatology. 2009;23(5):699-708. Epub 2009/10/27.
3. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 2008;58(2):556-62. Epub 2008/02/02.
4. Bakkaloglu A. Lupus nephropathy in children. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2001;16 Suppl 6:126-8. Epub 2001/09/25.
5. Kummur V, Abbas, AK, Fausto, N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 ed: Elsevier Saunders; 2004.
6. Bertias GK, Nakou M, Choulaki C, Raptopoulou A, Papadimitraki E, Goulielmos G, et al. Genetic, immunologic, and immunohistochemical analysis of the programmed death 1/programmed death ligand 1 pathway in human systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 2009;60(1):207-18. Epub 2009/01/01.
7. Fauci A, Braunwald, E, Kasper, DL, Hauser, SL, Longo, DL, Jameson, JL, Loscalzo, J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 ed: McGraw Hill; 2008.
8. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2004;19(1):36-44. Epub 2003/11/25.
9. Zappitelli M, Duffy C, Bernard C, Scuccimarri R, Watanabe Duffy K, Kagan R, et al. Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2004;19(5):503-10. Epub 2004/03/17.

10. Bakr A. Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2005;20(8):1081-6. Epub 2005/06/09.
11. Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, Bastos WA, Oliveira SK, Azevedo EC, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology. *Clinical and experimental rheumatology*. 1994;12(1):83-7. Epub 1994/01/01.
12. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(4):1298-306. Epub 2007/11/30.
13. Chakrabarti S, Ghosh AK, Bose J, De PK, Das K. Clinicopathologic study of lupus nephritis. *Journal of the Indian Medical Association*. 1998;96(9):268-71. Epub 1999/03/04.
14. Hurtado A, Asato C, Escudero E, Stromquist CS, Urcia J, Hurtado ME, et al. Clinicopathologic correlations in lupus nephritis in Lima, Peru. *Nephron*. 1999;83(4):323-30. Epub 1999/11/27.
15. Khoo JJ, Pee S, Thevarajah B, Yap YC, Chin CK. Lupus nephritis in children in Malaysia. *Journal of paediatrics and child health*. 2005;41(1-2):31-5. Epub 2005/01/27.
16. Lee BS, Cho HY, Kim EJ, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, et al. Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single center's experience. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2007;22(2):222-31. Epub 2006/11/30.
17. Marks SD, Sebire NJ, Pilkington C, Tullus K. Clinicopathological correlations of paediatric lupus nephritis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2007;22(1):77-83. Epub 2006/11/16.
18. Al-Zahrani IH, Qayyum A. Lupus nephritis. Clinicopathological correlation. *Saudi medical journal*. 2007;28(10):1503-5. Epub 2007/10/05.
19. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney international*. 2004;66(6):2382-8. Epub 2004/12/01.

20. Mittal B, Hurwitz S, Rennke H, Singh AK. New subcategories of class IV lupus nephritis: are there clinical, histologic, and outcome differences? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(6):1050-9. Epub 2004/11/24.
21. Nezhad ST, Sepaskhah R. Correlation of clinical and pathological findings in patients with lupus nephritis: a five-year experience in Iran. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2008;19(1):32-40. Epub 2007/12/19.
22. Pope J. The revised BILAG Index with numerical scoring in systemic lupus erythematosus: added value with some limitations. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(9):1616-7. Epub 2010/07/22.
23. Brunner HI, Higgins GC, Wiers K, Lapidus SK, Olson JC, Onel K, et al. Prospective validation of the provisional criteria for the evaluation of response to therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010;62(3):335-44. Epub 2010/04/15.
24. Ruperto N, Ravelli A, Oliveira S, Alessio M, Mihaylova D, Pasic S, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the definition of improvement. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(3):355-63. Epub 2006/06/02.
25. Moorthy LN, Peterson MG, Baratelli MJ, Hassett AL, Lehman TJ. Preliminary cross-cultural adaptation of a new pediatric health-related quality of life scale in children with systemic lupus erythematosus: an international effort. *Lupus*. 2010;19(1):83-8. Epub 2009/11/26.
26. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(4):550-6. Epub 2008/03/19.
27. Bertoni M, Brugnolo F, Bertoni E, Salvadori M, Romagnani S, Emmi L. Long term efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone pulses in active lupus nephritis. A 21-month prospective study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1994;23(2):82-6. Epub 1994/01/01.

28. Doria A, Piccoli A, Vesco P, Vaccaro E, Marson P, De Silvestro G, et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Annales de medecine interne*. 1994;145(5):307-11. Epub 1994/01/01.
29. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2010;99(7):967-74. Epub 2010/03/13.
30. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *The New England journal of medicine*. 1984;311(24):1528-33. Epub 1984/12/13.
31. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1997;29(2):193-9. Epub 1997/02/01.
32. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340(8822):741-5. Epub 1992/09/26.
33. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(8):2121-31. Epub 2002/09/05.
34. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(12):3934-40. Epub 2004/12/14.
35. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(1):61-4. Epub 2009/01/22.

36. Tangnararatchakit K, Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W. The efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis in children. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet*. 1999;82 Suppl 1:S104-10. Epub 2000/03/24.
37. Lehman TJ, Onel K. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *The Journal of pediatrics*. 2000;136(2):243-7. Epub 2000/02/05.
38. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of the renal outcome of pediatric lupus nephritis. *Clinical rheumatology*. 2004;23(4):318-23. Epub 2004/08/05.
39. Chiu SJ, Ou LS, Tsai TL, Hung IJ, Huang JL. Sequential evaluation of clinical and laboratory changes amongst children suffering from lupus nephritis during intermittent intravenous cyclophosphamide therapy. *Clinical rheumatology*. 2006;25(4):515-9. Epub 2005/11/12.
40. Yan DC, Chou CC, Tsai MJ, Chiang BL, Tsau YK, Hsieh KH. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy on children with severe active lupus nephritis. *Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui za zhi [Journal] Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui*. 1995;36(3):203-9. Epub 1995/05/01.
41. Barbano G, Gusmano R, Damasio B, Alpighiani MG, Buoncompagni A, Gattorno M, et al. Childhood-onset lupus nephritis: a single-center experience of pulse intravenous cyclophosphamide therapy. *Journal of nephrology*. 2002;15(2):123-9. Epub 2002/05/23.
42. Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996;7(6):924-9. Epub 1996/06/01.
43. Al Salloum AA. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in Arab children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18(4):357-61. Epub 2003/04/18.
44. Lau KK, Jones DP, Hastings MC, Gaber LW, Ault BH. Short-term outcomes of severe lupus nephritis in a cohort of predominantly African-American children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2006;21(5):655-62. Epub 2006/03/30.

45. Cramer CH, 2nd, Mills M, Valentini RP, Smoyer WE, Haftel H, Brophy PD. Clinical presentation and outcome in a cohort of paediatric patients with membranous lupus nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(12):3495-500. Epub 2007/08/01.
46. Opastirakul S, Chartapisak W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2005;20(12):1750-5. Epub 2005/09/01.
47. Laoprasopwattana K, Dissaneewate P, Vachvanichsanong P. Fatal infection in children with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009;24(7):1337-43. Epub 2009/03/13.
48. Langevitz P, Klein L, Pras M, Many A. The effect of cyclophosphamide pulses on fertility in patients with lupus nephritis. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 1992;28(3-4):157-8. Epub 1992/10/01.
49. Park MC, Park YB, Jung SY, Chung IH, Choi KH, Lee SK. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus*. 2004;13(8):569-74. Epub 2004/10/07.
50. Alivizatos G, Dimopoulou I, Mitropoulos D, Dimopoulos AM, Koufakis I, Lykourinas M. Bladder cancer in a young girl with systemic lupus erythematosus treated with cyclophosphamide. *Acta urologica Belgica*. 1991;59(1):133-7. Epub 1991/01/01.
51. Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(2):256-64. Epub 2001/08/02.
52. Yee CS, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Griffiths B, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide

and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(5):525-9. Epub 2004/04/15.

53. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney international*. 2006;70(4):732-42. Epub 2006/07/06.

54. Arends S, Grootsholten C, Derksen RH, Berger SP, de Sevaux RG, Voskuyl AE, et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011. Epub 2011/12/01.

55. de Glas-Vos JW, Krediet RT, Weening JJ, Arisz L. Treatment of proliferative lupus nephritis with methylprednisolone pulse therapy and oral azathioprine. *The Netherlands journal of medicine*. 1995;46(1):4-14. Epub 1995/01/01.

56. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *The New England journal of medicine*. 2004;350(10):971-80. Epub 2004/03/05.

57. Demircin G, Oner A, Erdogan O, Delibas A, Baysun S, Bulbul M, et al. Long-term efficacy and safety of quadruple therapy in childhood diffuse proliferative lupus nephritis. *Renal failure*. 2008;30(6):603-9. Epub 2008/07/29.

58. Baskin E, Ozen S, Cakar N, Bayrakci US, Demirkaya E, Bakkaloglu A. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(1):111-7. Epub 2009/09/04.

59. Benseler SM, Bargman JM, Feldman BM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, et al. Acute renal failure in paediatric systemic lupus erythematosus: treatment and outcome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(2):176-82. Epub 2009/01/15.

60. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(20):1886-95. Epub 2011/11/18.
61. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(7):1933-42. Epub 2007/04/05.
62. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(12):2083-9. Epub 2010/09/14.
63. Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39(9):969-74. Epub 2000/09/15.
64. Paredes A. Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2007;22(8):1077-82. Epub 2007/03/21.
65. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(21):2219-28. Epub 2005/11/25.
66. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2005;10(5):504-10. Epub 2005/10/14.
67. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(4):1076-84. Epub 2005/02/25.
68. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(5):1103-12. Epub 2009/04/17.

69. Fu YF, Liu GL. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clinical nephrology*. 2001;55(4):318-21. Epub 2001/05/04.
70. Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(9):2103-8. Epub 2001/09/12.
71. Lau KK, Ault BH, Jones DP, Butani L. Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. 2008;22(5):282-8. Epub 2008/09/02.
72. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hara S, Umino D, Someya T, Shimizu T, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil for children with severe lupus nephritis after low-dose intravenous cyclophosphamide regimen. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23(10):1877-82. Epub 2008/04/17.
73. Falcini F, Capannini S, Martini G, La Torre F, Vitale A, Mangiantini F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus*. 2009;18(2):139-43. Epub 2009/01/20.
74. Dittrich K, Ross S, Benz K, Amann K, Dotsch J. Experience with mycophenolate mofetil as maintenance therapy in five pediatric patients with severe systemic lupus erythematosus. *Klinische Padiatrie*. 2009;221(7):425-9. Epub 2009/12/17.
75. Aragon E, Chan YH, Ng KH, Lau YW, Tan PH, Yap HK. Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2010;19(8):965-73. Epub 2010/06/29.
76. Kazyra I, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Archives of disease in childhood*. 2010;95(12):1059-61. Epub 2010/09/03.

77. Carmona M, Esteves, A, Golçalves, J, Macedo, T, Mendonça, J, Osswald, W, Pinheiro, R, Rodrigues, A, Sampaio, C, Sepodes, B Teixeira, A. *Prontuário Terapêutico*. 9ª ed2009.
78. Filler G, Hansen M, LeBlanc C, Lepage N, Franke D, Mai I, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18(5):445-9. Epub 2003/04/11.
79. Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Wiers K, Cox S, Nelson S, Dina B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;40(4):307-13. Epub 2010/07/27.
80. Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, et al. High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2006;48(2):152-7. Epub 2006/04/26.
81. Yoshidome K, Takei S, Imanaka H, Maeno N, Ohkawa T, Kawano Y. Efficacy of mizoribine in the treatment of systemic lupus erythematosus in children. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2004;46(4):444-9. Epub 2004/08/18.
82. Aihara Y, Miyamae T, Ito S, Kobayashi S, Imagawa T, Mori M, et al. Mizoribine as an effective combined maintenance therapy with prednisolone in child-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2002;44(2):199-204. Epub 2002/03/19.
83. Tanaka H, Tsugawa K, Oki E, Suzuki K, Ito E. Mizoribine intermittent pulse protocol for induction therapy for systemic lupus erythematosus in children: an open-label pilot study with five newly diagnosed patients. *Clinical rheumatology*. 2008;27(1):85-9. Epub 2007/05/08.
84. Tanaka H, Tsugawa K, Tsuruga K, Suzuki K, Nakahata T, Ito E, et al. Mizoribine for the treatment of lupus nephritis in children and adolescents. *Clinical nephrology*. 2004;62(6):412-7. Epub 2005/01/06.
85. Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Tsugawa K, Ito E, Waga S. Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clinical nephrology*. 2003;60(6):390-4. Epub 2003/12/24.

86. Tanaka H, Tsugawa K, Nakahata T, Kudo M, Suzuki K, Ito E. Implication of the peak serum level of mizoribine for control of the serum anti-dsDNA antibody titer in patients with lupus nephritis. *Clinical nephrology*. 2005;63(6):417-22. Epub 2005/06/18.
87. Tanaka Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Ando T, Ikeda M, et al. Combination therapy with steroids and mizoribine in juvenile SLE: a randomized controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(5):877-82. Epub 2009/11/11.
88. Fu LW, Yang LY, Chen WP, Lin CY. Clinical efficacy of cyclosporin a neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *British journal of rheumatology*. 1998;37(2):217-21. Epub 1998/05/06.
89. Hu W, Liu Z, Shen S, Li S, Yao X, Chen H, et al. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chinese medical journal*. 2003;116(12):1827-30. Epub 2003/12/23.
90. Baca V, Catalan T, Villasis-Keever M, Ramon G, Morales AM, Rodriguez-Leyva F. Effect of low-dose cyclosporine A in the treatment of refractory proteinuria in childhood-onset lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(8):490-5. Epub 2006/09/01.
91. El-Sehemy MS, Al-Saaran AM, Baddour NM, Adam AG, Moez PE. Comparative clinical prospective therapeutic study between cyclophosphamide, cyclosporine and azathioprine in the treatment of lupus nephritis. *The Egyptian journal of immunology / Egyptian Association of Immunologists*. 2006;13(1):39-52. Epub 2007/11/03.
92. Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, et al. Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2007;17(2):92-7. Epub 2007/04/18.
93. Austin HA, 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(4):901-11. Epub 2009/03/20.

94. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*. 2010;19(2):162-9. Epub 2009/12/03.
95. Sousa E, Isenberg D. Treating lupus: from serendipity to sense, the rise of the new biologicals and other emerging therapies. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2009;23(4):563-74. Epub 2009/07/14.
96. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(10):2673-7. Epub 2002/10/18.
97. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005;44(12):1542-5. Epub 2005/09/29.
98. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Cambridge G, Isenberg DA. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(7):942-5. Epub 2005/11/05.
99. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(4):482-7. Epub 2009/04/01.
100. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, Henriksson EW, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(3):330-4. Epub 2007/09/11.
101. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(8):2580-9. Epub 2004/08/31.

102. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Perez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(3):R83. Epub 2006/05/09.
103. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(4):1263-72. Epub 2007/03/30.
104. Marks SD, Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(10):3168-74. Epub 2005/10/04.
105. Willems M, Haddad E, Niaudet P, Kone-Paut I, Bensman A, Cochat P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(5):623-7. Epub 2006/06/02.
106. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Seeherunvong W, Zilleruelo G. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23(3):413-9. Epub 2007/12/22.
107. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(5):401-6. Epub 2007/11/28.
108. Iijima K. Rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2011;53(5):617-21. Epub 2011/07/21.
109. Tullus K. New developments in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011. Epub 2011/04/26.
110. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992;326(21):1373-9. Epub 1992/05/21.

111. Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, Takasaki Y. Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* 2008;12(4):298-305. Epub 2008/09/16.
112. Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, Refe MC, Strusi AS, Danieli G. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *Journal of clinical apheresis.* 2002;17(2):72-7. Epub 2002/09/05.
113. Wright EC, Tullus K, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2004;19(10):1108-14. Epub 2004/08/10.
114. Lehman TJ, Edelheit BS, Onel KB. Combined intravenous methotrexate and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2004;63(3):321-3. Epub 2004/02/14.

ANEXOS

Tabela 1 – Novas Drogas Utilizadas no Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (95, 109)

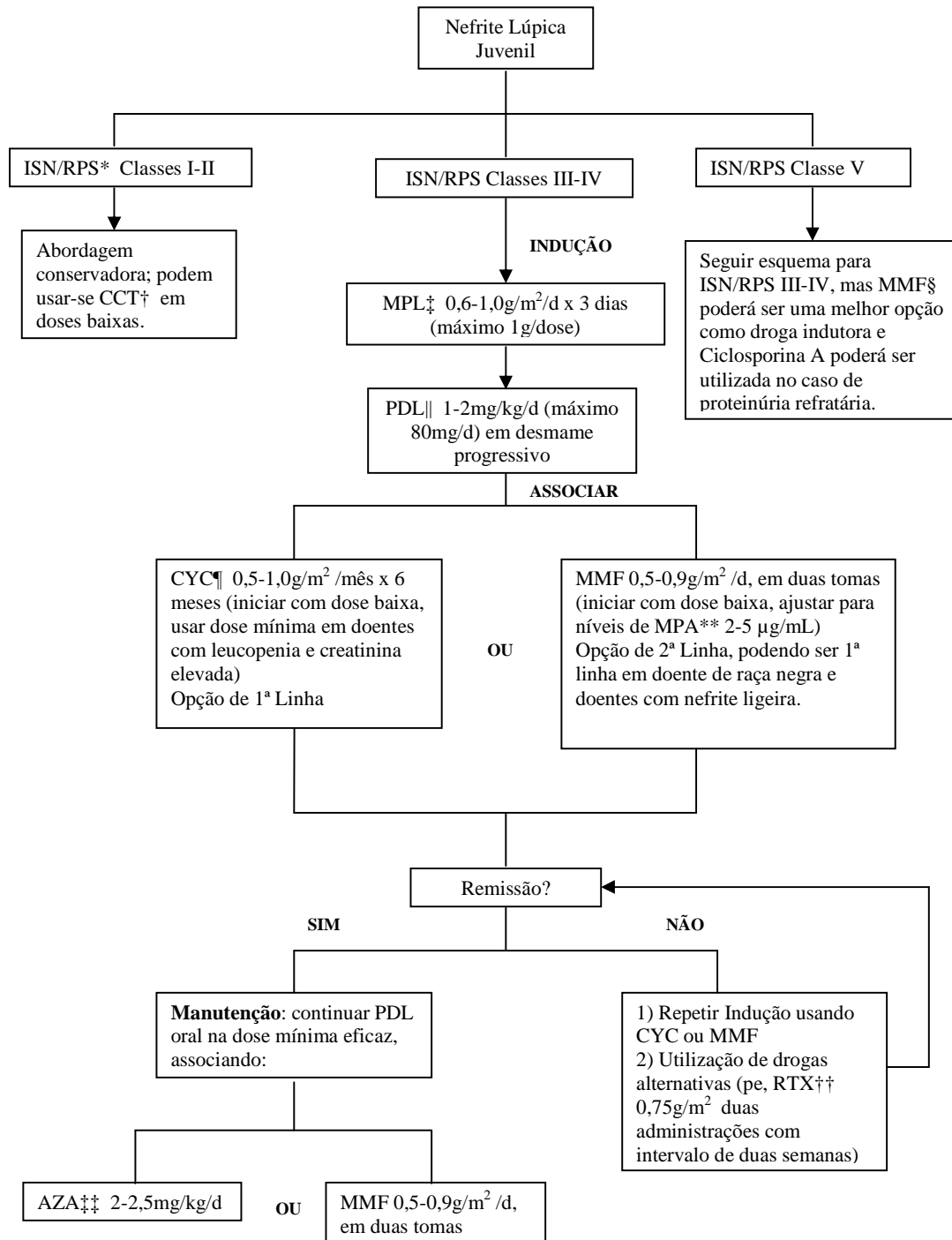
Fármaco	Modo de Ação	Experiência Atual	Observações
Epratuzumab	Anti-CD22	Melhoria significativa do BILAG* em 77% dos doentes às 6 semanas em apenas um estudo	Anticorpo Monoclonal Humanizado
Belimumab	Inibidor da Proteína Estimuladora de Linfócitos B circulante	Não demonstrou redução significativa da atividade da doença às 24 semanas em estudo randomizado	Anticorpo Monoclonal Humano
Atacicept	Inibidor da Proteína Estimuladora de Linfócitos B circulante e do Ligando Indutor da Proliferação de Linfócitos B	Apenas um estudo realizado, demonstrando redução dos níveis de Imunoglobulina e de Linfócitos B	Proteína de Fusão
Tocilizumab	Anti-IL-6	Melhoria dos índices de atividade, dos níveis de Imunoglobulina e do título de anti-dsDNA † em um estudo com 16 doentes.	Anticorpo Monoclonal Humanizado

Infliximab	Anti-TNF-alfa	Redução da proteinúria e remissão da artrite em pequenos estudos, mas possibilidade de desenvolvimento de novos auto-anticorpos	Anticorpo Monoclonal Quimérico
B-N10	Anti-IL-10	Redução da atividade da doença aos 6 meses em 6 doentes, mas com desenvolvimento de anticorpos contra o fármaco	Anticorpo Monoclonal Murino
MEDI-545	Anti-INF	Segurança e tolerabilidade em análise	Anticorpo Monoclonal Humano
Abatacept	Inibidor da Co-estimulação	Redução da progressão da nefrite lúpica e efeito sinérgico com a Ciclofosfamida na redução da proteinúria e aumento da sobrevida em animais	Proteína de Fusão
IDEC-131	Anti-CD40L	Não demonstrou eficácia em estudo fase 1 e fase 2	Anticorpo Monoclonal Humanizado

BG9588	Anit-CD40L	Melhoria da proteinúria, hematúria e títulos de anti-dsDNA, mas com indução de eventos trombóticos graves	Anticorpo Monoclonal Humanizado
Abetimus	Tolerogéneo sintético	Redução dos surtos renais, dos níveis de anti-dsDNA, da proteinúria e do SLEDAI ‡	DNA de cadeia dupla covalentemente ligado a um transportador não imunogénico
Edratide	Tolerogéneo sintético	Redução dos títulos de anti-dsDNA e dos níveis de proteinúria, mas sem melhoria do SLEDAI	Peptídeo sintetizado com base no CDR1 §

Legenda – * British Isles Lupus Assessment Group, † Anticorpos anti-DNA de cadeia dupla, ‡ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, § Complementarity determining region 1

Figura 1 – Proposta de Esquema Terapêutico para o Tratamento da Nefrite Lúpica Juvenil



Legenda – * International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, † Corticoesteróides, ‡ Metilprednisolona, § Micofenolato de Mofetil, || Prednisolona, ¶ Ciclofosfamida, ** Ácido Micofenólico, †† Rituximab, ‡‡ Azatioprina.

Regras de Publicação da Revista Arquivos de Medicina*

* Como disponíveis em <http://www.scielo.oces.mctes.pt/revistas/am/pinstruc.htm#Alcance> no dia 10 de março de 2012.

Escopo e política

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo a investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

Forma e preparação de manuscritos

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total).

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

Autoria

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de P=NS, P<0,05 ou P>0,05, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como P<0,0001.

Tabelas e Figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha deve ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

- Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). Looking at the future of the Medic aid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.