



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2012/2013

Ana Catarina Gomes Meireles
Tratamento da Nefrite Lúpica

março, 2013

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Catarina Gomes Meireles
Tratamento da Nefrite Lúpica

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof. Doutor João Miguel Machado Dória Frazão**

**E sob a Coorientação de:
Dra. Inês Passos e Castro Neto Ferreira**

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

março, 2013

FMUP

Eu, Ana Catarina Gomes Meireles, abaixo assinado, nº mecanográfico 070801027, 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, 20/03/2013

Assinatura: Ana Catarina Gomes Meireles

Nome: Ana Catarina Gomes Meireles

Email: catarina.gmeireles@gmail.com

Título da ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessa): Tratamento da Nefrite Lúpica

Orientador: João Miguel Machado Dória Frazão

Coorientador (se aplicável): Inês Passos e Castro Neto Ferreira

Ano de conclusão: 2013

Designação da área do projeto: Nefrologia

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2013

Assinatura: Ana Catarina Gomes Meireles

Tratamento da Nefrite Lúpica

Ana Catarina Gomes Meireles

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Rua Central do Carriço, 108 Mouriz

4580-592 Paredes

916654639

catarina.gmeireles@gmail.com

Agradecimentos: Ao Professor Doutor João Frazão e à Dra. Inês Ferreira, pelo carinho, dedicação e empenho na orientação da elaboração desta tese de mestrado.

Resumo: 163 palavras

Abstract: 127 palavras

Texto Principal: 4904 palavras

RESUMO

A nefrite lúpica é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Nos últimos anos tem-se evoluído significativamente na terapêutica da nefrite lúpica, com o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de novos fármacos cada vez mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Tradicionalmente as estratégias terapêuticas envolvem duas fases distintas, a indução e a manutenção de remissão renal. Os fármacos mais usados na atualidade, para a fase de indução, são a ciclofosfamida ou o micofenolato de mofetil, sempre em associação a corticoterapia. Na indução, em alguns estudos, o micofenolato de mofetil em comparação com a ciclofosfamida tem apresentado vantagens no seu perfil de toxicidade, tendo também revelado uma eficácia terapêutica idêntica. Na fase de manutenção prefere-se o uso do micofenolato de mofetil ou azatioprina, que apresentam eficácia semelhante. Apesar da melhoria observada no prognóstico, ainda existe uma percentagem significativa de doentes refratários ou com resposta parcial, sendo necessária a descoberta de novos esquemas, melhor tolerados e mais eficazes.

Palavras-Chave: nefrite lúpica; lúpus eritematoso sistêmico; ciclofosfamida; micofenolato de mofetil; rituximab.

ABSTRACT

Lupus nephritis is the major cause of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus. A significant evolution has occurred over the last few years with the development of more efficacious and safer new therapeutic strategies and new compounds resulting in fewer side effects. Traditionally, the therapeutic strategies involve two phases, induction and maintenance of kidney remission. The drugs presently used for the induction phase, are cyclophosphamide or mycophenolate mofetil, always combined with corticosteroids. In some studies, the mycophenolate mofetil compared to cyclophosphamide has shown less toxicity with a comparable efficacy. Despite the improvement in the prognosis observed over the last decades, there is a significant percentage of patients with refractory disease or partial response, justifying the research of new regimens with higher efficacy and tolerability.

Key-Words: lupus nephritis; systemic lupus erythematosus; cyclophosphamide; mycophenolate mofetil; rituximab.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença de etiologia autoimune, cuja patogénese ainda não está completamente esclarecida. Pode envolver qualquer órgão e tecido, sendo os mais frequentemente afetados a pele, articulações, rins e membranas serosas, sendo a nefrite lúpica (NL) a manifestação severa mais comum (1, 2).

Em geral, a sobrevida dos pacientes com LES é cerca de 95% aos 5 anos e 92% aos 10 anos, mas na presença de NL, a sobrevida reduz-se para 88% aos 10 anos, sendo inferior na raça negra (3). À altura do diagnóstico de LES, até 50% dos doentes apresenta NL, e 60% dos restantes vêm a apresentar envolvimento renal em alguma fase da sua vida (4). O risco para desenvolvimento de NL é superior no sexo masculino, idade jovem e de raça não caucasiana, designadamente raça negra e hispânicos (5). Por outro lado, o baixo estrato socioeconómico, é por si só um fator de risco independente (6).

De acordo com as recomendações de *American College of Rheumatology* a definição de NL inclui critérios analíticos e histológicos: proteinúria persistente $>0,5\text{g}/\text{dia}$ e/ou sedimento urinário ativo caracterizado pela presença de cilindros celulares, eritrocitúria ($>5/\text{campo}$ de grande ampliação (CGA)) ou leucocitúria ($>5/\text{CGA}$), esta última na ausência de infeção urinária. O ratio proteinúria/creatinina urinário pode substituir a quantificação de proteinúria 24-horas, considerando-se o valor $>0,5\text{g}/\text{g}$ equivalente a proteinúria $>500\text{mg}/\text{dia}$. O critério histológico é obtido pela biópsia renal, a qual não só confirma o diagnóstico de NL como permite identificar a classe histológica e a severidade das lesões, necessárias para o estabelecimento da estratégia terapêutica (3, 7).

A NL pode apresentar uma variedade de mecanismos lesionais, sendo o principal a deposição glomerular de imunocomplexos. Uma classificação morfológica dos padrões desta lesão glomerular no LES, mostrou-se útil para a clínica e para orientação terapêutica (1). Segundo a classificação de 2004 da *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) são reconhecidos seis padrões, sumariados na Tabela 1: Classe I (NL mesangial mínima - microscopia ótica (MO) normal, presença de depósitos imunes mesangiais apenas identificáveis na imunofluorescência (IF)), Classe II (NL mesangial proliferativa - proliferação mesangial com aumento de matriz mesangial à MO, e identificação de depósitos imunes mesangiais na IF mas não na MO), Classe III (NL focal -

proliferação mesangial, aumento de matriz mesangial e depósitos imunes subendoteliais, em menos de 50% dos glomérulos), Classe IV (NL difusa - alterações sobreponíveis à anterior, com envolvimento de mais de 50% dos glomérulos), Classe V (NL membranosa - depósitos subepiteliais, espessamento difuso da membrana basal, com ou sem depósitos mesangiais) e a Classe VI (NL com esclerose avançada - glomerulosclerose de mais 90% dos glomérulos). Às classes III e IV é ainda adicionada a indicação (A) para a presença de lesões ativas e/ou (C) na presença de lesões crônicas (3, 7).

As classes I e II apresentam um ótimo prognóstico e, geralmente não necessitam de tratamento imunossupressor (8), optando-se apenas pelo bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA), para controlo da pressão arterial e proteinúria (9). Nas classes III e IV, é necessária corticoterapia combinada com outros imunossupressores. A classe V, quando combinada com a III e a IV deve ser abordada da mesma forma que estas últimas, enquanto que a sua presença isolada exige uma abordagem diferente: deve ser iniciado tratamento imunossupressor se proteinúria superior a 3,5g/dia, sobretudo se refratária ao bloqueio RAA (3, 10). Por outro lado, a classe VI, requer a preparação para terapia de substituição renal e orientação para transplante renal (3).

O objetivo do tratamento imunossupressor, numa primeira fase, é a frenagem da atividade da doença (fase de indução) e, numa segunda fase, prevenir a recorrência (fase de manutenção), tendo sempre em conta a minimização dos efeitos adversos (11). Para a indução, os fármacos mais utilizados são a ciclofosfamida e o micofenolato de mofetil (MMF), sempre em associação com corticoterapia (4). Esta fase tem uma duração variável entre 3 a 6 meses (3, 10, 12). Por outro lado, na terapêutica de manutenção, os estudos sugerem a utilização de MMF e a azatioprina em detrimento de ciclofosfamida (4). O tratamento visa a resposta renal completa, definida como um ratio proteinúria/creatinina $<0,5\text{g/g}$ e a taxa de filtração glomerular (TFG) normal ou quase normal (até 10% da TFG normal, se previamente anormal). Uma resposta renal parcial, é definida pela redução de proteinúria em mais de 50%, sempre para níveis subnefróticos, e TFG normal ou quase normal, de preferência, nos primeiros 6 meses a 12 meses (10). A duração ideal para a terapêutica de manutenção não é consensual mas é sugerido um período de pelo menos 3 anos. Após este intervalo de tempo e de acordo com a evolução poderá ser iniciada a redução gradual de imunossupressão (10).

Apesar da sobrevida renal e do doente ter melhorado nas últimas décadas com a terapêutica vigente, o tratamento ótimo continua a ser um desafio (13). Apenas 70-80% dos pacientes respondem a este tratamento, com efeitos adversos consideráveis. Para além disso, 50% recidiva mesmo sob imunossupressão, e 10-20% evolui para doença renal crónica terminal, tornando-se por isso premente a descoberta de novos fármacos (2).

O objetivo da presente monografia é realizar, através de uma pesquisa bibliográfica, uma revisão dos esquemas terapêuticos vigentes para o tratamento (indução e manutenção) da NL, bem como uma revisão na literatura científica de terapêuticas novas e prometedoras, que possam oferecer eficácia semelhante com menor toxicidade.

Procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica com as seguintes palavras-chave: “tratamento” e “nefrite lúpica” na *PubMed* e a uma revisão da lista de referências dos artigos obtidos resultantes dessa pesquisa, tendo sido incluídos artigos com ano de publicação desde 1971 a 2013, escritos em língua inglesa ou portuguesa. O número final de artigos científicos incluídos relacionados com a temática em questão foram 52.

INDUÇÃO

A indicação para tratamento imunossupressor na NL classes I e II é excepcional, sendo na maioria das vezes justificada pelas manifestações extrarrenais. Contudo, na classe I, quando associada a podocitopatia e conseqüentemente acompanhada por proteinúria nefrótica, é sugerido o tratamento com corticosteróides (10). Relativamente à classe II, em caso de refratariedade ao bloqueio do eixo RAA, alguns autores recomendam o início de corticoterapia (0,25 a 0,5 mg/kg/dia) em monoterapia ou associada a azatioprina (1-2 mg/kg/dia), se proteinúria persistente (igual ou superior a 1g/dia), e especialmente se microhematúria concomitante (10).

O tratamento imunossupressor na classe VI só tem lugar, muito excepcionalmente, caso apresente manifestações extrarrenais que justifiquem a sua introdução. Caso contrário, deverão apenas ser instituídas medidas que atrasem progressão da doença renal crônica, bem como a preparação para início de terapêutica de substituição da função renal e a orientação para transplante renal (3, 10).

A indicação da indução com tratamento imunossupressor está bem estabelecida para as classes III, IV e V, destacando-se como fármacos de primeira linha a ciclofosfamida ou MMF associados a corticoterapia (3, 10).

Uma resposta renal completa pode levar até dois anos a ser atingida, com <30-40% dos pacientes a consegui-lo nos primeiros 6 meses (10). Na ausência de resposta nos primeiros 6 meses ou deterioração progressiva nos primeiros 3 meses, caracterizada por uma elevação igual ou superior a 50% de proteinúria e da creatinemia, deve-se optar pela alteração terapêutica: de MMF para ciclofosfamida ou vice-versa. Em casos especiais poderá ser instituída azatioprina (3, 10). O recurso a anticorpos anti-CD20 está, apenas, bem estabelecido para casos refratários, com resposta total e parcial na ordem dos 65-80% (2, 3, 10).

Os inibidores da calcineurina na nefrite lúpica podem ter lugar em monoterapia na classe V, ou em combinação com MMF e corticoterapia (classe IV + V) (10, 14).

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida em associação com corticoterapia é considerada como terapêutica de primeira linha para a NL. É um agente alquilante, que interfere com o DNA levando à apoptose,

inibindo a proliferação clonal dos linfócitos B e T e a replicação de genes envolvidos na resposta imune (15).

Inicialmente, vários estudos realizados pelo *National Institutes of Health*, demonstraram a superioridade do tratamento da NL proliferativa, com prednisolona durante um ano, associada a ciclofosfamida por via endovenosa em doses elevadas (0,5 a 1,0g/m²) mensais durante seis meses e depois trimestralmente, até serem completados 24 meses de tratamento. Um desses estudos, com 82 pacientes com NL proliferativa, comparou metilprednisolona endovenosa isolada (1 g/m², mensal durante 12 meses), com ciclofosfamida endovenosa em monoterapia (0.5-1 g/m², 6 pulsos mensais seguidos de 6 pulsos trimestrais), e a combinação de metilprednisolona com ciclofosfamida. A remissão renal ocorreu em 85% no grupo combinado, 62% no grupo da ciclofosfamida e 29% no grupo da metilprednisolona. A combinação metilprednisolona e ciclofosfamida foi também o grupo com menor número de recidivas (16).

Apesar da introdução de ciclofosfamida na estratégia terapêutica ter revolucionado o prognóstico destes doentes, com aumento da sobrevida dos 50 para os 90% aos 5 anos (17), não ficou alheia ao desenvolvimento de inúmeras comorbilidades: amenorreia, alopecia, infecções, necrose avascular, osteoporose, cataratas, obesidade, diabetes mellitus e neoplasias (16).

De forma a tentar reduzir os efeitos adversos inerentes à ciclofosfamida, conservando a eficácia, surgiu um novo esquema, conhecido como o Regime Euro-Lupus que inclui a corticoterapia em associação com seis pulsos de ciclofosfamida endovenosa em dose reduzida (500mg), a cada quinze dias, seguido por manutenção com azatioprina (2 mg/kg/dia). Um estudo, constituído por 90 pacientes com NL classes III, IV, demonstrou que não existe maior probabilidade de falência de tratamento nos pacientes a quem foi administrado o regime de dose reduzida (16%), comparativamente com aqueles que foram submetidos ao regime de doses elevadas (20%). No que diz respeito à remissão e recidiva renal, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (71 vs. 54% e 27 vs. 29%, respetivamente). Ocorreu o dobro de episódios de infeção severa no grupo de alta dose comparativamente com o grupo de baixa dose. Com este estudo ficou documentado que o regime de ciclofosfamida endovenosa em baixa dose permite obter resultados comparáveis àqueles obtidos com o regime de alta dose, com menor dose cumulativa de ciclofosfamida e menos efeitos

adversos. Contudo, é aconselhada prudência ao extrapolar estes resultados para outras populações, uma vez que foi maioritariamente composto por caucasianos da Europa Ocidental e Sul (grupo com melhor prognóstico) e por doentes com NL classes III e IV com gravidade ligeira (média de creatinina sérica 1,15 +- 0,66 mg/dl) (18).

Micofenolato de Mofetil

O MMF é a forma precursora do ácido micofenólico, e atua por inibição da desidrogenase do monofosfato de inosina, enzima necessária para o controlo da síntese de novo dos nucleótidos de guanosina e do DNA dos linfócitos (8). Vários estudos, inclusive 3 meta-análises revelaram uma eficácia sobreponível, se não superior, à ciclofosfamida para alguns grupos de doentes, sendo atualmente também considerada como terapêutica de primeira linha para o tratamento de NL classe III, IV e V (19-22). Apesar de menos consolidada, existe alguma evidência sobre a eficácia de MMF em casos de NL com manifestações severas (crescêntica, TFG < 30ml/min) (23-25).

No primeiro estudo realizado para avaliar a eficácia do MMF, 42 doentes foram randomizados por forma a serem tratados, durante 12 meses, com MMF (2 g/dia durante 6 meses seguidos de 1g/dia nos 6 meses seguintes) ou ciclofosfamida oral (2,5 mg/kg/dia durante 6 meses) seguida de terapêutica de manutenção com azatioprina (1,5 mg/kg por dia), ambos associados a prednisolona. Após um ano de follow-up foi possível demonstrar resultados similares em ambos os grupos: taxa de remissão total (81 vs. 76%) e parcial (14 vs. 14%). Contudo, o grupo da ciclofosfamida obteve maior percentagem de infeções (19 vs. 33%), e foi o único grupo com ocorrência de outros efeitos adversos como amenorreia, alopecia, leucopenia e morte. Apesar do grupo do MMF ter obtido maior número de recidivas (15 vs. 11%), esta diferença não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido à pequena amostra do estudo (26).

Um follow-up mais longo do mesmo estudo, com uma amostra maior, permitiu demonstrar a existência de um perfil de segurança e tolerabilidade no regime de MMF: ausência de morte, leucopenia e alopecia, redução em 3,6% do risco de amenorreia em relação ao regime de ciclofosfamida, e com uma percentagem muito menor de infeções (13 vs. 40%). Em relação a taxas de remissão (parcial e total) e recidiva, os resultados foram idênticos. Contudo, a extrapolação destes

resultados para outras populações estaria limitada, uma vez que foi aplicada numa população chinesa (27).

Posteriormente, foi realizado um estudo nos Estados Unidos, com maior diversidade de raças, constituído por 140 pacientes com NL proliferativa ou membranosa. Foi comparada, durante 6 meses, a eficácia e segurança de MMF (oral, até 3g) com ciclofosfamida (pulsos endovenosos mensais, até $1\text{g}/\text{m}^2$), ambos associados a prednisolona. O MMF demonstrou-se superior em relação à ciclofosfamida quanto às taxas de remissão, completa e parcial (22,5 vs. 5,8% e 29,6 vs. 24,6%) e de falência de tratamento (47,9 vs. 69,6%) e obteve menos infeções e hospitalizações, mas mais efeitos laterais gastrointestinais. (28).

Subsequentemente foi realizado um dos maiores estudos, o *Aspreva Lupus Management Study* (ALMS), que englobou 370 pacientes (classes III, IV, V, III+V e IV+V) de diferentes raças e etnias, caracterizando-se por um estudo multicêntrico, prospetivo, randomizado e controlado, que comparou MMF (3 g/dia) e ciclofosfamida (endovenosa, 0,5-1 g/m^2 em pulsos mensais), associados a prednisolona, como tratamento de indução, com o objetivo de demonstrar a sua superioridade. A percentagem de resposta renal (completa e parcial) aos 6 meses foi semelhante nos dois grupos (56,2 vs. 53,0%) e não existiram diferenças na frequência de efeitos adversos. Contudo, foram constatadas diferenças importantes entre os grupos raciais: MMF foi significativamente mais eficaz na raça negra e latinos (29).

Com base nestes resultados, foi possível demonstrar que o MMF é uma alternativa terapêutica à ciclofosfamida na indução da NL.

Inibidores da Calcineurina

De acordo com a classificação da ISN/RPS, da NL, a classe V+IV é caracterizada pela apresentação concomitante de nefrite proliferativa difusa e nefropatia membranosa (7), apresentando resposta terapêutica menos satisfatória e por isso associada a pior prognóstico renal (14). Assim sendo, surgiram novas combinações de imunossuppressores. Um estudo que envolveu 40 doentes chineses com NL classe IV e V, comparou o uso de uma terapêutica combinada (MMF, tacrolimus e corticosteróides) com o uso de ciclofosfamida endovenosa ($0,75\text{g}/\text{m}^2$), ambos associados a pulsos de metilprednisolona (e de seguida prednisona oral), durante 6 ou 9 meses (caso a remissão total não

fosse atingida aos 6 meses). Foi revelada a superioridade do uso da terapêutica tripla nesta classe, traduzida por uma taxa de resposta renal completa superior aos 6 e 9 meses (50 e 65%, respetivamente) comparativamente com a ciclofosfamida (5 e 15%, respetivamente). A taxa de remissão parcial aos 6 e 9 meses foi de 40 e 30%, respetivamente, no grupo combinado, e de 40% com a ciclofosfamida em ambos os meses. Além disso, a redução da proteinúria foi mais precoce com o esquema triplo. Observaram-se ainda menos efeitos adversos com esta associação, sem documentação de nefrotoxicidade, apesar do diagnóstico de novo de hipertensão arterial (HTA) em 3 pacientes (14).

Fica ainda por esclarecer o papel de tacrolimus na indução de remissão apenas associado a corticoterapia, apesar de resultados satisfatórios em alguns estudos, ainda que com envolvimento de um número diminuto de doentes (30-33).

A NL membranosa é uma forma menos frequente de NL, representando apenas 8-20% dos casos. Como resultado da sua baixa frequência, são poucos estudos realizados. A abordagem inicial destes casos deve incluir o bloqueio do eixo RAA (com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou antagonistas do recetor da angiotensina (ARAs)) e a proteção do sistema cardiovascular com um controlo vigoroso da pressão arterial e dos níveis lipídicos (19, 34).

Se esta abordagem for insuficiente para o controlo da proteinúria ou se a apresentação inicial for síndrome nefrótica grave, acompanhado por derrame de serosas ou anasarca, deverá ser instituída terapêutica imunossupressora (34).

Num estudo com 42 pacientes com NL membranosa, foi comparada prednisona em monoterapia ou associada quer a ciclosporina (5mg/kg/dia), quer a ciclofosfamida (6 pulsos endovenosos, 0,5-1g/m²). A taxa de remissão foi de 27% com a prednisona em monoterapia, 60% quando combinado com a ciclofosfamida e 80% com a ciclosporina. Contudo, a combinação de prednisona com ciclosporina apresentou maior percentagem de recidivas ($p < 0,05$) aquando da suspensão de ciclosporina (35).

Quer o estudo ALMS quer a análise combinada de dois estudos, em pacientes com NL classe V, mostrou um efeito comparável na redução de proteinúria quer com MMF, quer com ciclofosfamida endovenosa (36), pelo que o uso de MMF, também é recomendado para o tratamento da classe V (10).

Rituximab

Rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, depletor de células B, utilizado no tratamento de primeira linha do linfoma Não-Hodgkin (37). Tem-se mostrado útil em induzir a remissão em pacientes com NL refratários às terapias convencionais, assim como na prevenção de recidivas (19).

Numa meta-análise que incluiu 106 pacientes, refratários à terapêutica de primeira linha, e posteriormente tratados com rituximab, constatou cerca de 69% de respostas completas, com as taxas mais baixas referentes a LN membranosa (38).

O estudo *The Lupus Nephritis Assessment With Rituximab* (LUNAR), prospectivo, multicêntrico, randomizado e controlado, incluiu 144 doentes com diagnóstico de NL (classes III e IV +/- V), sem terapêutica imunossupressora prévia, tratados com MMF (3 g/dia) em monoterapia ou associado a rituximab (1000mg), ambos associados a corticoterapia. Apesar do grupo tratado com rituximab ter apresentado uma redução de anti-dsDNA e elevação de C3 estatisticamente significativas, estas não se traduziram numa resposta clínica superior. As respostas renais (completa e parcial) foram semelhantes em ambos os grupos (56,9 vs. 45,8%), pelo que não foi demonstrado efeito benéfico adicional com a associação de rituximab ao esquema terapêutico com MMF (39).

Azatioprina

O papel da azatioprina no tratamento de indução para a NL é limitado. Um estudo com 87 pacientes com NL (classes III, IV e IV+V), comparou a ciclofosfamida (pulsos de 750mg/m² a cada 4 semanas num total de 6 pulsos, seguidos por um total de 7 pulsos a cada 12 semanas), com a azatioprina (2mg/kg/dia), ambos combinados com prednisolona oral. Durante o período de seguimento (mediana de 5,7 anos) foi demonstrada a superioridade do tratamento com ciclofosfamida em relação à azatioprina: menor número de recidivas (2 vs. 10), infeções e duplicação de creatinina sérica (2 vs. 6). Além disso, a reavaliação histológica com a repetição das biópsias num subconjunto dos doentes, 2 anos mais tarde, demonstrou um aumento significativo no índice de cronicidade, nos doentes que receberam azatioprina (40).

Assim sendo, conclui-se que a azatioprina não é considerada como terapêutica de primeira linha devendo restringir-se o seu uso em casos de NL com manifestações ligeiras, e sobretudo se a utilização de fármacos de primeira linha estiver contraindicada, tal como na gravidez (40-43).

MANUTENÇÃO

Ciclofosfamida

Apesar de ser um dos fármacos mais usados no tratamento da indução, a ciclofosfamida não é considerada um fármaco de primeira linha no tratamento de manutenção, uma vez que o tratamento prolongado condiciona uma dose cumulativa superior e conseqüentemente maior toxicidade (19). Vários estudos foram realizados, de forma a encontrar alternativas para minimizar a toxicidade, sem sacrificar a eficácia.

Tanto o MMF como a azatioprina mostraram-se eficazes em manter a remissão e prevenir recidivas em pacientes com NL (44, 45). Num estudo constituído por caucasianos, asiáticos, hispânicos e afro-americanos, tanto a azatioprina como o MMF, demonstraram a sua superioridade relativamente à ciclofosfamida endovenosa: menor taxa de mortalidade ou doença renal crónica terminal (45% com a ciclofosfamida, 89% com o MMF e 80% com a azatioprina), assim como, menor toxicidade (menos hospitalizações, amenorreia e infeções) (44).

Micofenolato de Mofetil vs. Azatioprina

A equivalência entre o MMF e a azatioprina foi também demonstrada no *MAINTAIN Nephritis Trial*, onde 105 pacientes (80% caucasianos), com NL proliferativa, previamente submetidos a terapêutica de indução com ciclofosfamida e corticoterapia foram mantidos com imunossupressão de manutenção com MMF (2 g/dia) ou azatioprina (2 mg/kg/dia), durante um período de 3 anos. Apesar de menor incidência de recidivas renais nos pacientes que receberam MMF, a diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, o desenvolvimento de citopenias foi estatisticamente superior no grupo da azatioprina, ainda que apenas um doente tenha tido a necessidade de abandonar a terapêutica (46).

Por outro lado, no estudo ALMS, 227 pacientes (>50% de raça não caucasiana), após indução de remissão com MMF ou ciclofosfamida endovenosa, foram randomizados para tratamento de manutenção com MMF (2g/dia) ou azatioprina (2mg/kg/dia), com seguimento durante 3 anos. Neste estudo, o MMF mostrou ser superior em relação a azatioprina na manutenção da remissão, na prevenção de recidivas renais (12,9 vs. 23,4%), bem como no tempo para a duplicação de creatinina

sérica e para o desenvolvimento de doença renal crónica. A superioridade do MMF foi consistente, independentemente da terapia de indução, raça e região geográfica.

Observou-se uma menor percentagem de falência do tratamento no grupo tratado com MMF (16,4%) relativamente à azatioprina (32,4%). Assim como no estudo descrito anteriormente, leucopenia foi mais comum nos pacientes tratados com azatioprina, assim como efeitos adversos que levaram ao abandono do estudo (25,2 vs. 39,6%). As infeções foram o efeito lateral mais comum em ambos os grupos, com percentagens de 79,1% para o MMF e 78,4% para a azatioprina (47).

As diferenças encontradas nestes dois estudos podem ser explicadas em parte pelas diferenças no protocolo da indução, o número e a etnicidade dos pacientes (amostra menor, com pacientes caucasianos no MAINTAIN, versus a diversidade de raças e etnias presentes no estudo ALMS), o pré-requisito de resposta à indução (ALMS) e os diferentes outcomes usados (19).

Em conclusão, tanto a azatioprina como o MMF são opções viáveis e eficazes para a terapêutica de manutenção da nefrite lúpica. No entanto, é imprescindível individualizar o tratamento de acordo com preferências e expectativas do doente, bem como comorbilidades e características demográficas, adequando as vantagens e desvantagens de cada fármaco ao doente em causa (19). A superioridade revelada pelo MMF em doentes de raça negra e latina favorece a sua utilização neste grupo de doentes. Por outro lado, uma vez que este fármaco não está associado a falência gonadal, a sua utilização deve ser privilegiada no tratamento de indução em detrimento de ciclofosfamida em mulheres em idade fértil ou com expectativas de engravidar no futuro. Contudo, dado ao seu potencial teratogénico, uma gravidez deve ser sempre planeada por forma a ser evitada a sua exposição. Foram observadas malformações craniofaciais com o uso deste fármaco, sendo recomendada a sua suspensão, pelo menos 6 semanas antes de engravidar (48, 49). A necessidade de manutenção ou introdução de imunossupressão na gravidez passa pela utilização de corticoterapia em monoterapia ou em associação com azatioprina, esta última quando utilizada em alternativa ao MMF deve ser iniciada 3 meses antes da conceção (3).

NOVAS TERAPÊUTICAS

O **ocrelizumab** é um anticorpo monoclonal humanizado. O estudo *BELONG*, incluiu 38 doentes com NL, classe III ou IV, tratados com ocrelizumab (duas doses diferentes - 400 ou 1000mg) e concomitantemente com MMF ou ciclofosfamida, ambos sob corticoterapia. Tal como observado em estudos dirigidos para o tratamento da artrite reumatoide, o término do estudo foi antecipado pelo desenvolvimento excessivo de infeções severas e oportunistas (2).

O **epratuzumab** um anticorpo monoclonal humanizado contra o antigénio CD22 presente nas células B, cuja ação reside na modulação do sinal intracelular bem como na depleção das células B circulantes (37). O seu uso no tratamento de NL é limitado, uma vez que os estudos efetuados em doentes com LES tinham como objetivo a avaliação do seu impacto nos scores de atividade de doença (BILAG SCORE) com inclusão de um número diminuto de doentes com NL (2, 50).

A ativação dos linfócitos T requer a ligação do recetor de células T ao antigénio MHC e um sinal co-estimulatório fornecido pela ligação da proteína CD28 das células T à proteína B7, expressa na superfície das células apresentadoras de antigénios. O **abatacept** é um modulador da co-estimulação cuja ligação a B7 impede a ativação dos linfócitos T. O seu uso está aprovado na artrite reumatoide em adultos e na artrite idiopática juvenil. No âmbito da NL, estão em curso dois ensaios clínicos, nos quais está prevista a associação do fármaco quer ao MMF, quer à terapêutica de indução utilizada no regime Euro-Lupus (4).

O **belimumab** é um anticorpo monoclonal humanizado, que inibe o recetor da proteína solúvel BLyS (37). Foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento de LES, mas a sua indicação para o tratamento de NL ainda não foi estabelecido (2, 3).

TRATAMENTO ADJUVANTE

É recomendado o controlo dos fatores de risco cardiovasculares, assim como as complicações inerentes à doença renal crónica: anemia, HTA, proteinúria, dislipidemia e doença mineral óssea (10).

A base fundamental do tratamento conservador na NL passa pelo controlo da pressão arterial (tensão arterial alvo $\leq 130/80$ mmHg (3, 10)), e proteinúria com especial relevância para o bloqueio do eixo RAA (4). As guidelines da *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, recomendam, como primeira linha de terapia anti-hipertensiva, o uso IECAs ou ARAs (9). Foi também reportado que, os IECAs atrasam o envolvimento renal em doentes com LES (88,1 vs. 75,4%) (51). Além disso, vários estudos em animais demonstraram os benefícios que o bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona traz na redução/eliminação da inflamação na NL (52). Contudo, esta classe de fármacos está contraindicada na gravidez (3, 10).

A não ser que esteja contraindicada, todos os pacientes devem ser medicados com hidroxicloroquina. O uso deste fármaco está associado a menor recidiva renal, maior controlo das lesões cutâneas e articulares, e menos eventos tromboembólicos. O seu uso é também recomendado em mulheres grávidas (3, 10).

A terapêutica com estatinas deve ser instituída a todos os pacientes com $LDL > 100$ mg/dl, não só porque a doença renal crónica é um fator de risco cardiovascular independente, como o próprio LES é um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose (3).

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a terapêutica da NL sofreu uma grande evolução, com um aumento marcado na eficácia. Apesar do aumento significativo da sobrevida com a introdução da ciclofosfamida na estratégia terapêutica da NL, verifica-se a uma elevada morbi-mortalidade nesta população, na dependência das complicações cardiovasculares inerentes ao estado de aterosclerose acelerada do LES, bem como aos efeitos induzidos pelo próprio tratamento imunossupressor.

Por forma a minimizar os efeitos a curto e longo prazo da imunossupressão, foram desenvolvidas várias alternativas terapêuticas para a indução de remissão, que se demonstraram bastante eficazes, tais como esquemas de ciclofosfamida endovenosa em baixa dose, bem como a introdução do micofenolato de mofetil ou mesmo inibidores de calcineurina. Contudo, a aplicabilidade destes esquemas deve ter sempre em conta as populações estudadas, uma vez que alguns dos principais fatores de prognóstico destes doentes são sem dúvida as características demográficas, para as quais também foi demonstrada a sua influência na resposta renal para os diferentes fármacos. Por outro lado, a individualização da estratégia terapêutica tendo em conta as características clínicas e demográficas do doente, bem como as expectativas do doente, são imprescindíveis para uma abordagem terapêutica eficaz.

Por forma a consolidar o estado de remissão e minimizar o risco de recidivas, torna-se indispensável a instituição de imunossupressão de manutenção, quer seja com azatioprina ou MMF. Mais uma vez, esta abordagem deve ser individualizada, sendo ainda controverso o período de tempo necessário desta fase de tratamento.

Paralelamente aos resultados alcançados nos últimos anos, verifica-se que uma percentagem significativa de doentes é refratária ou esboça apenas uma resposta renal parcial, enfatizando a necessidade de novos agentes terapêuticos neste cenário. O rituximab tem-se mostrado útil em induzir a remissão em pacientes com NL refratária às terapêuticas convencionais, assim como na prevenção de recidivas.

Em suma, torna-se desejável a identificação de novos agentes farmacológicos, potencialmente mais eficazes, com menor perfil de toxicidade, por forma a serem aplicados quer em monoterapia,

quer em combinação com outros fármacos, de maneira a ser alcançada uma resposta eficaz, sustentada e adequada para as diferentes populações, e para um maior número de doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Kumar V, Robbins SL. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2007. xiv, 946 p. p.
2. Gregersen JW, Jayne DR. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nature reviews Nephrology*. 2012 Sep;8(9):505-14.
3. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*. 2012 Jun;64(6):797-808.
4. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010 Dec;21(12):2028-35.
5. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *The American journal of medicine*. 2002 Jun 15;112(9):726-9.
6. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney international*. 2006 May;69(10):1846-51.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004 Feb;15(2):241-50.
8. Santos-Araujo C, Pestana M. [Lupus nephritis treatment]. *Acta medica portuguesa*. 2008 May-Jun;21(3):259-72. PubMed PMID: 18674418. Epub 2008/08/05. Tratamento da nefrite lupica. por.
9. Nephrology ISo. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology KDIGO*. 2012;2(5).
10. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Nov;71(11):1771-82.
11. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(6):R182.
12. Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus*. 2009 Mar;18(3):257-63.
13. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney international*. 2006 Oct;70(8):1403-12.
14. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008 Oct;19(10):2001-10.
15. de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(11):1135-64.

16. Gourley MF, Austin HA, 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996 Oct 1;125(7):549-57.
17. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, 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*. 2003 Sep;82(5):299-308.
18. 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 Aug;46(8):2121-31.
19. Fanouriakis A, Krasoudaki E, Tzanakakis M, Boumpas DT. Recent progress in the treatment of lupus nephritis. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2012 May 15.
20. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2010 Jul;89(4):227-35.
21. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2010 May;19(6):703-10.
22. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2011 Jan;38(1):69-78.
23. Tang Z, Yang G, Yu C, Yu Y, Wang J, Hu W, et al. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrology*. 2008 Dec;13(8):702-7.
24. Ginzler EM, Felson DT, Anthony JM, Anderson JJ. Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1993 Oct;20(10):1694-700.
25. Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994 Aug;24(2):159-71.
26. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000 Oct 19;343(16):1156-62.
27. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK, Hong Kong Nephrology Study G. 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 Apr;16(4):1076-84.
28. 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 Nov 24;353(21):2219-28.
29. 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 May;20(5):1103-12.

30. Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2012;227(4):281-8.
31. Lee YH, Lee HS, Choi SJ, Dai Ji J, Song GG. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus*. 2011 May;20(6):636-40.
32. Li X, Ren H, Zhang Q, Zhang W, Wu X, Xu Y, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012 Apr;27(4):1467-72.
33. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus*. 2012 Aug;21(9):1025-35.
34. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nature reviews Nephrology*. 2009 Apr;5(4):212-20.
35. 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 Apr;20(4):901-11.
36. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos, II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney international*. 2010 Jan;77(2):152-60.
37. Cordeiro AC, Isenberg DA. Novel therapies in lupus - focus on nephritis. *Acta reumatologica portuguesa*. 2008 Apr-Jun;33(2):157-69.
38. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, Brito-Zeron P, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011 Jun;40(3):159-69.
39. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis and rheumatism*. 2012 Apr;64(4):1215-26.
40. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007 Mar;56(3):924-37.
41. 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 Aug;70(4):732-42.
42. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis and rheumatism*. 1991 Aug;34(8):945-50.
43. Shelp WD, Bloodworth JM, Jr., Rieselbach RE. Effect of azathioprine on renal histology and function in lupus nephritis. *Archives of internal medicine*. 1971 Oct;128(4):566-73.
44. 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 Mar 4;350(10):971-80.

45. Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2005;14 Suppl 1:s33-8.
46. 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 Dec;69(12):2083-9.
47. 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 Nov 17;365(20):1886-95.
48. Vento M, Perez Aytes A, Ledo A, Boso V, Carey JC. Mycophenolate mofetil during pregnancy: some words of caution. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):184-5.
49. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *American journal of medical genetics Part A*. 2009 Jun;149A(6):1241-8.
50. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, Strand V, Houssiau FA, Pike M, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013 Jan 12.
51. Duran-Barragan S, McGwin G, Jr., Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology*. 2008 Jul;47(7):1093-6.
52. Teplitsky V, Shoenfeld Y, Tanay A. The renin-angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. *Lupus*. 2006;15(6):319-25.

ANEXOS 1

Tabelas:

Tabela 1: Características histológicas das diferentes classes de nefrite lúpica segundo a classificação da *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*.

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
	Mesangial	Mesangial	Focal	Difusa	Membranosa	Esclerose
	Mínima	Proliferativa				Avançada
Histologia	MO* normal, depósitos imunes mesangiais apenas na IF †	Proliferação mesangial e depósitos mesangiais na IF	Proliferação mesangial, aumento da matriz mesangial, depósitos imunes subendoteliais, em <50% dos glomérulos	Proliferação mesangial, aumento da matriz mesangial, depósitos imunes subendoteliais, em >50% dos glomérulos	Depósitos subepiteliais, espessamento difuso da membrana basal, com ou sem depósitos mesangiais	Glomerulosclerose de >90% dos glomérulos

Tabela 1: Características histológicas das diferentes classes de nefrite lúpica segundo a classificação da *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*. *MO: Microscopia ótica; †IF: Imunofluorescência.

ANEXOS 2

Normas de publicação da revista “Arquivos de Medicina”

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

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

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

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.

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) e até 15 referências.

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 e até 5 referências.

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) e até 10 referências.

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) e até 10 referências.

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 as 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 que 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 devem 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 pancreaticobiliary 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 Medicaid 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.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.