



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA  
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**Estudo retrospectivo do tratamento da Nefrite Lúpica com  
Ciclofosfamida, Micofenolato de Mofetil e Azatioprina.**

Bolsista: Kamila Abtibol Alves

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr. Domingos Sávio Nunes De Lima

Colaboradores: Brunno Cidade de Lima

Dayara Trindade Ayres Martins

Diego da Silva Lima

MANAUS

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA  
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**Estudo retrospectivo do tratamento da Nefrite Lúpica com  
Ciclofosfamida, Micofenolato de Mofetil e Azatioprina.**

Bolsista: Kamila Abtibol Alves

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr. Domingos Sávio Nunes De Lima

Colaboradores: Brunno Cidade de Lima

Dayara Trindade Ayres Martins

Diego da Silva Lima

Relatório final do projeto de pesquisa desenvolvido como Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), no período de Agosto de 2012 a Julho de 2013.

MANAUS

2013

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AAL:** Ambulatório Araújo Lima
- ACR:** American College of Reumatology
- AINE:** Antiinflamatório não- esteroidal
- AZA:** Azatioprina
- AZA 2:** Azatioprina de manutenção
- CFM:** Ciclofosfamida
- CFM 1:** Ciclofosfamida de indução
- CFM 2:** Ciclofosfamida de manutenção
- DM:** Diabetes mellitus
- DP:** Desvio padrão
- Fi:** Frequência absoluta simples
- GC:** Glicocorticoide
- HAS:** Hipertensão Arterial Sistêmica
- IMP:** Desidrogenase iosina monofosfato
- IRC:** Insuficiência renal crônica
- ITU:** Infecção do trato urinário
- LES:** Lúpus Eritematoso Sistêmico
- MMF:** Micofenolato de mofetil
- MMF 1:** Micofenolato de mofetil de indução
- MMF 2:** Micofenolato de mofetil de manutenção
- SAF:** Síndrome do anticorpo antifosfolípide
- SNC:** Sistema nervoso central

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Frequência das classes de Nefrite Lúpica dos 14 pacientes que foram submetidos à biópsia renal. -----18
- Gráfico 2.** Fluxograma mostrando os esquemas terapêuticos de indução e manutenção dos 47 pacientes. ----- 20
- Gráfico 3.** Porcentagem dos 47 pacientes que iniciaram a terapia de indução com Ciclofosfamida ou com Micofenolato de mofetil . ----- 20
- Gráfico 4.** Porcentagem dos 47 pacientes em terapia de manutenção com Ciclofosfamida, Micofenolato de mofetil ou Azatioprina. -----21
- Gráfico 5.** Resposta do tratamento dos 47 pacientes com Ciclofosfamida, Micofenolato de mofetil ou com Azatioprina na terapia de indução e manutenção. -----22
- Gráfico 6.** Resposta, ao final de 18 meses, dos 27 pacientes tratados com ciclofosfamida na terapia de manutenção. -----22
- Gráfico 7.** Resposta, ao final de 18 meses, dos 18 pacientes tratados com micofenolato de mofetil na terapia de manutenção. -----23

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Gênero, Idade, Idade do diagnóstico, Tempo de doença, Tempo de acompanhamento e critérios diagnósticos (ACR) dos 47 pacientes. -----17
- Tabela 2.** Frequência dos 47 pacientes que realizaram biópsia renal. ----- 18
- Tabela 3.** Comorbidades apresentadas pelos 47 pacientes ao longo do tratamento. --19
- Tabela 4.** Comorbidades apresentadas pelos 47 pacientes no início e no fim do tratamento. ----- 23
- Tabela 5.** Proteinúria dos 47 pacientes no início do tratamento. ----- 24
- Tabela 6.** Proteinúria dos 47 pacientes no final do tratamento. ----- 24

## SUMÁRIO

<b>Resumo</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>10</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>12</b>
<b>Geral</b> .....	<b>12</b>
<b>Específicos</b> .....	<b>12</b>
<b>Metodologia</b> .....	<b>13</b>
<b>Tipo de Estudo</b> .....	<b>13</b>
<b>Local de Estudo</b> .....	<b>13</b>
<b>Caracterização da Amostra</b> .....	<b>13</b>
<b>População de Estudo</b> .....	<b>13</b>
<b>Critérios de inclusão</b> .....	<b>13</b>
<b>Critérios de exclusão</b> .....	<b>14</b>
<b>Procedimentos</b> .....	<b>14</b>
<b>Coleta de dados</b> .....	<b>14</b>
<b>Coleta de dados no momento da indicação terapêutica</b> .....	<b>15</b>
<b>Coleta de dados após o término do tratamento</b> .....	<b>15</b>
<b>Consolidação e análise dos dados</b> .....	<b>15</b>
<b>Fonte de erros</b> .....	<b>16</b>
<b>Aspectos éticos</b> .....	<b>16</b>
<b>Riscos e benefícios</b> .....	<b>16</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>17</b>
<b>Discussão</b> .....	<b>24</b>
<b>Conclusão</b> .....	<b>27</b>
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	<b>28</b>
<b>Anexo A</b> .....	<b>30</b>

<b>Anexo B</b> .....	<b>31</b>
<b>Anexo C</b> .....	<b>32</b>
<b>Anexo D</b> .....	<b>32</b>
<b>Cronograma de Atividades</b> .....	<b>34</b>

## RESUMO

Antigamente, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) era considerado uma doença rara, porém, hoje, com o aumento da sua prevalência e o seu impacto na população, tem-se um conhecimento maior sobre essa entidade. Isso reflete na busca de tratamentos mais eficazes com intuito de melhorar a qualidade de vida de todo paciente. Baseado nisso, o presente trabalho tem por objetivo avaliar os medicamentos imunossupressores utilizados no tratamento terapêutico (tanto na terapia de indução quanto na terapia de manutenção) dos pacientes com diagnóstico de LES atendidos no AAL, de acordo com a sua eficácia e com seus menores riscos e efeitos colaterais para o paciente, conseqüentemente, os que mais proporcionam uma melhor adaptação no cotidiano dessas pessoas, fazendo com que estas, possam viver o mais normal possível com essa doença. Para isso, são colhidos dados a respeito dos aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes que iniciaram a terapia no período de janeiro de 2006 a julho de 2011 com tratamento de no mínimo 6 meses. Ao final do estudo, podemos observar que o esquema terapêutico mais prescrito nestes pacientes atendidos no AAL foi a CFM como medicação de escolha tanto para indução (72,3%) quanto para manutenção (57,4%). Em relação à eficácia da resposta, as duas medicações foram similares, apresentando uma taxa de resposta em torno de 60%. Em relação à presença das comorbidades, apesar de não ser irrelevante, a quantidade de pacientes ao final do tratamento aumentou bastante, dado este que pode ter sido influenciado pelo curto período do estudo. Porém, os níveis de proteinúria foram fidedignos de parâmetro evolucionar, mostrando que a maioria dos pacientes tiveram uma resposta boa ao final do tratamento. Novos estudos devem ser realizados para melhor esclarecimento do tema e para termos um respaldo maior na terapêutica dos nossos pacientes.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), terapia imunossupressora de indução, terapia de manutenção.



## ABSTRACT

Previously, the Systemic Lupus Erythematosus (SLE) was considered a rare disease, but today, with the increase of its prevalence and its impact on the population, has greater knowledge about this entity. This reflects the search for more effective treatments in order to improve the quality of life of every patient. Based on this, the present study aims to evaluate the immunosuppressive drugs used in therapeutic treatment (both in induction therapy as maintenance therapy) patients with SLE treated at AAL, according to their efficiency and lower their risks and side effects for the patient, therefore, the most provide a better fit in the daily life of these people, so that they may live as normal as possible with this disease. For this, data are collected regarding the clinical and laboratory characteristics of patients who initiated therapy between January 2006 and July 2011 with treatment of at least 6 months. At the end of the study, we can observe that the most prescribed regimen in these patients was treated at AAL CFM as the medication of choice for both induction (72.3%) and maintenance (57.4%). Regarding the effectiveness of the response, both drugs were similar, with a response rate of 60%. Regarding the presence of comorbidities, although n is irrelevant to the number of patients after treatment greatly increased, as this which can have been influenced by the short study period. However, proteinuria levels were evolutionary reliable parameter, showing that most patients had a good response after treatment. Further studies should be conducted to better understand the issue and to have a greater support in the treatment of our patients.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), induction immunosuppressive therapy, maintenance therapy.

## INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica de origem auto-imune, que acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva [1]; considerada uma doença rara, tem prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, em estudos norte-americanos; pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo [2], sendo marcada por inflamação crônica [3].

Sua etiologia ainda é obscura, embora fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos estejam envolvidos [1]. A interação desses fatores parece levar à perda da tolerância imunológica. O desequilíbrio do sistema imunológico caracteriza-se pela presença de auto-anticorpos dirigidos principalmente contra antígenos nucleares, alguns dos quais participam da lesão tecidual imunologicamente mediada [4].

Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões [2]. As manifestações clínicas mais freqüentes são as cutâneas (sendo consideradas apenas: fotossensibilidade, *rash* malar e lesão discóide). Dentre as outras manifestações, as articulares foram as mais freqüentes [1]. Há também um comprometimento: hematológico (anemia hemolítica auto-imune), cardiopulmonar, neuropsíquico e renal (nefrite lúpica). O envolvimento renal é caracterizado pela pre-sença de proteinúria > 0,5 g/24 horas, cilindrúria anormal ou pelo aumento dos níveis séricos de creatinina sem outra causa [2].

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos e da gravidade desses acometimentos [2]. Por exemplo, se o paciente apresentar um quadro articular leve, poderá ser controlado com antiinflamatórios não-esteroidais (AINE). É conveniente ressaltar que o uso crônico de AINE pode alterar a função renal em pacientes com ou sem nefropatia [5]. Independente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos (difosfato de cloroquina: 4 mg/kg/dia ou hidroxicloroquina: 6 mg/kg/dia) é indicado com a finalidade de reduzir a atividade da doença e tentar poupar corticóide em todos os pacientes com LES. Melhora

do perfil lipídico e redução do risco de trombose são benefícios adicionais atribuídos ao uso de antimaláricos.

Além dos antimaláricos, os glicocorticóides (GC) são as drogas mais utilizadas no tratamento do LES ativo (tendo a prednisona como padrão). Em virtude dos múltiplos efeitos colaterais, os GC devem ser utilizados na dose efetiva para o controle da atividade da doença, e, assim que possível, fazer redução gradual de sua dose. Nos pacientes que não conseguem atingir uma dose de manutenção de GC aceitável (< 15 mg/dia de prednisona) está indicada a associação de outra droga para poupar os GC. Entre as drogas com comprovada ação poupadora de GC temos: antimaláricos, azatioprina e metotrexato [2].

A azatioprina é um inibidor da síntese de purinas e é utilizada no tratamento da nefrite lúpica. Age inibindo a síntese de DNA e importantes vias de sinalização em linfócitos T. O metotrexato também é um inibidor de purinas e age controlando o LES, permitindo a redução da dose de prednisona. Dentre as drogas poupadoras de GC, a ciclofosfamida (CFM) é a mais confiável para o tratamento de manifestações graves do LES, especialmente a nefrite lúpica e as manifestações do SNC [6].

Entre as novas e mais recentes propostas terapêuticas, o micofenolato de mofetil (MMF) é o 2-morfolinoetil, éster e pró-droga do ácido micofenólico, um antibiótico micótico que mostrou potente ação imunossupressora na prevenção da rejeição no transplante de órgãos [7]. É utilizada no tratamento de doenças auto-imunes, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico juvenil, particularmente nos casos de nefrite lúpica refratária à terapia com corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e/ou ciclosporina [8]. O MMF inibe a desidrogenase inosina monofosfato (IMP), a qual catalisa a conversão do IMP em xantina monofosfato, um precursor dos nucleotídeos guanínicos. Diferentemente da maioria das células do organismo que utilizam a via de resgate para a síntese de purinas, os linfócitos só utilizam a via da IMP, o que determina inibição da sua proliferação [7].

Para tratamento inicial da fase aguda da Nefrite Lúpica é feita a terapia de indução, utilizando os fármacos imunossupressores Ciclofosfamida ou o MMF e

analisados por um período de 6 meses; a partir deste período até 24 meses, é introduzido a terapia de manutenção com a utilização da Ciclofosfamida, da Azatioprina ou do MMF em função de analisar a evolução do quadro [9].

Segundo os estudos de Appel et al, o MMF não mostrou superioridade sobre a CF para a terapia de indução da Nefrite Lúpica, mensurado pela taxa de resposta renal após 24 semanas de tratamento. Quando estas duas drogas são usadas em combinação com prednisona, têm eficácia similar em curto prazo à terapia de indução. Em conclusão aos dados deste estudo, pode considerar o MMF como uma alternativa da CF para a terapia de indução da Nefrite Lúpica [10].

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo Geral:**

Avaliar a resposta terapêutica do tratamento da Nefrite Lúpica com Micofenolato de Mofetil, da Azatioprina e da Ciclofosfamida.

### **Objetivos Específicos:**

- Descrever as indicações do uso da Ciclofosfamida ou do MMF na terapia de indução (inicial);
- Descrever as indicações do uso da Ciclofosfamida, da Azatioprina ou do MMF na terapia de manutenção;
- Descrever a presença de comorbidades no grupo de estudo;
- Descrever as condições clínicas existentes no momento da indicação e ao final do tratamento.

## **METODOLOGIA:**

### **Tipo de Estudo**

Estudo retrospectivo de caráter descritivo no período de janeiro de 2006 a julho de 2011.

### **Local do Estudo:**

O projeto está sendo realizado na Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Faculdade de Ciências da Saúde (FCS), Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Ambulatório Araújo Lima (AAL), Serviço de Reumatologia, o mesmo é referência no atendimento a pacientes com Lúpus do estado do Amazonas.

### **Caracterização da Amostra:**

O serviço de Reumatologia do AAL atende cerca de 507 pacientes, destes estima-se que 30% (n=105) dos pacientes têm diagnóstico de Nefrite Lúpica. No período, de 2006 a 2011, foram acometidos com Nefrite Lúpica 50 pacientes e que estes fizeram o uso de um ou mais imunossupressores (Ciclofosfamida, Azatioprina e Micofenolato de Mofetil) para o tratamento da Nefrite Lúpica, sendo nosso grupo de estudo (N) composto de 50 pacientes.

### **População de Estudo:**

#### **Critérios de Inclusão:**

- Pacientes de ambos os sexos, de todas as faixas etárias com diagnóstico de LES, de acordo com os critérios propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) (TAN et al., 1982) (anexo A), acompanhados no serviço de Reumatologia do AAL:
  - Pacientes lúpicos com acometimento renal, definido segundo os critérios do ACR (anexo A) como sendo: proteinúria persistente maior que 0,5 g/dia ou mais que +++ (três cruces) no sedimento urinário e/ou cilindros celulares de hemácias, granulares, tubulares ou mistos; ou pacientes cujo exame de biópsia renal

evidenciou Nefrite Lúpica Classe III, IV ou V (Classificação de Nefrite Lúpica segundo a OMS) (anexo B) e que fizeram uso de imunossupressor (Ciclofosfamida, MMF ou Azatioprina), por no mínimo 6 meses, para terapia de indução (inicial) ou terapia de manutenção (anexo C).

#### **Crítérios de Exclusão:**

- Pacientes com diagnóstico de LES sem acometimento renal;
- Pacientes com LES e acometimento renal anterior a janeiro de 2006;
- Pacientes com Nefrite Lúpica Classe I, II ou VI;
- Pacientes com Nefrite Lúpica Classe III, IV ou V que não fizeram uso de imunossupressor ou que fez uso por um período inferior a 6 meses;
- Prontuários preenchidos inadequadamente ou extraviados.

#### **Procedimentos:**

##### **Coleta de dados:**

Foi realizada revisão de prontuários do AAL e HUGV (nos casos de internação), a fim de identificar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com LES. Dentre os dados analisados têm-se: procedência, sexo, idade do início da doença, tempo de evolução, critérios diagnosticados do lúpus, história de fatores de risco para DAC e outras comorbidades, manifestações clínicas iniciais, evolutivas e alterações laboratoriais e tratamento;

Para os pacientes com diagnóstico de Nefrite Lúpica foi analisado o tratamento com base nos imunossupressores (Ciclofosfamida, Azatioprina e Micofenolato de Mofetil) para terapia de indução e de manutenção por um período mínimo de 6 meses;

**Para resposta terapêutica, foi considerada melhora:** os pacientes que tiverem os níveis da proteinúria abaixo de 500mg e normalizado os valores do EAS e que tiveram creatinina < 1,2 mg/dL;

**Foi considerada não resposta terapêutica:** os pacientes com

persistência dos níveis de proteinúria e que progrediram para insuficiência renal crônica.

#### **Coleta de dados no momento da indicação terapêutica:**

Foram descritas as características clínicas e laboratoriais através de variáveis registradas em prontuário na consulta em que foi indicada o tratamento. Parâmetros avaliados (anexo D): dosagem de creatinina sérica (considerada aumentada quando  $> 1,2$  mg/dL); dosagem de albumina sérica (considerada hipoalbuminemia quando  $< 2,6$  g/dL); proteinúria de 24 horas; presença de sedimento urinário ativo (considerado ativo quando presente proteinúria, cilindrúria e hematúria); hematúria ( $> 5$  hemácias/campo, excluindo-se outras causas de hematúria: hematúria de origem menstrual, cistite hemorrágica, neoplasias genitourinárias, infecções genitourinárias); resultados da biópsia renal; presença de comorbidades como dislipidemia (perfil lipídico alterado, sendo os valores de referência do perfil lipídico completo, segundo o Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia: CT  $< 200$ ; LDL-c  $< 130$ ; HDL-c  $\geq 35$ ; TG  $< 200$ ), diabetes (aumento dos níveis séricos de glicose), hipertensão arterial (pressão sistólica acima de 140 mmHg e diastólica acima de 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões ou em uso de tratamento anti-hipertensivo), entre outras; e medicamentos em uso.

#### **Coleta de dados após o término do tratamento:**

Foram coletados dados referentes ao tratamento realizado no período de 6 a 18 meses de acordo com a resposta clínica e laboratorial de cada paciente, identificando a ocorrência de melhora ou de falha terapêutica.

#### **Consolidação e Análise dos dados:**

As informações serão registradas em um banco de dados sendo utilizado o programa Epi Info. Análises estatísticas serão conduzidas utilizando-se testes do qui-quadrado e t de student para testar diferenças entre variáveis categóricas e

contínuas, respectivamente. Métodos padrões de análise para estudos descritivos serão conduzidos, sendo utilizados média e desvio padrão para dados com distribuição normal; e mediana e limites, para dados com distribuição assimétrica. Será considerada significância estatística os resultados que apresentarem  $p \leq 0,05$  com intervalo de confiança de 95%.

#### **Fontes de erros:**

Erros potenciais que possam ser introduzidos inadvertidamente pelo desenho do estudo, particularmente os relacionados à seleção dos indivíduos incluídos.

- *Viés de Seleção:* Erros na seleção dos indivíduos estudados podem levar a estimativas de efeito de uma determinada exposição diferente entre os que foram incluídos no estudo, daqueles que não o foram, mas que estariam aptos a participar. Pois, não serão avaliados os pacientes que não concluíram o esquema terapêutico e que possivelmente apresentavam maior gravidade.

Como a demanda do AAL, pode ser considerada representativa dos casos de lúpus de Manaus e até mesmo, é referência para alguns municípios do Estado, acreditamos que será avaliado uma amostra representativa.

#### **Aspectos Éticos:**

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Federal do Amazonas, em respeito a resolução n.º 196 / 96, do conselho nacional de saúde, por envolver seres humanos.

#### **RISCOS E BENEFÍCIOS**

A pesquisa proposta possui riscos mínimos a população a ser estudada, e medidas serão tomadas para minimizá-los, caso venham acontecer, com intuito de preservar a integridade de cada paciente. Consideramos que os benefícios se estendem aos indivíduos participantes, por ter seus estados clínicos e laboratoriais



avaliados, e para a comunidade científica local, por representar um estudo pioneiro na cidade de Manaus (poucos estudos acerca da terapêutica de pacientes lúpicos da região foram publicados até o presente momento). Os profissionais da saúde poderão ter resultados de uma avaliação terapêutica mais confiável, diminuindo os vieses.

## RESULTADOS:

Durante a realização do estudo, foram revisados 507 prontuários de pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico de acordo com os critérios do ACR, acompanhados no período de janeiro de 2006 a julho de 2011, no Ambulatório Araújo Lima. Destes, 47 foram incluídos no referido estudo por preencherem todos os critérios de inclusão. As características demográficas desses pacientes são caracterizadas na tabela 1 abaixo.

Em relação ao tempo de acompanhamento, como houve disparidade, optamos por calcular a sua mediana, que foi de 0,12, com mínimo de 2 e máximo de 20.

**Tabela 1.** Gênero, Idade, Idade do diagnóstico, Tempo de doença, Tempo de acompanhamento e critérios diagnósticos (ACR) dos 47 pacientes.

<b>Variáveis</b>	<b>fi</b>	<b>%</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Máximo</b>
<b>Idade (anos)</b>			12	30,85	7,85	49
<b>Sexo</b>						
M	2	4,26%				
F	45	95,74%				
<b>Idade de Início da doença (anos)</b>			10	22,49	7,14	35
<b>Tempo de Doença (anos)</b>			2	9,10	4,67	21
<b>Tempo de acompanhamento (anos)</b>			2	0,52	3,62	20
<b>Critérios Diagnósticos do ACR</b>			2	5,08	1,36	9

DP: desvio padrão - fi: frequência absoluta simples - ACR: American College of Rheumatology

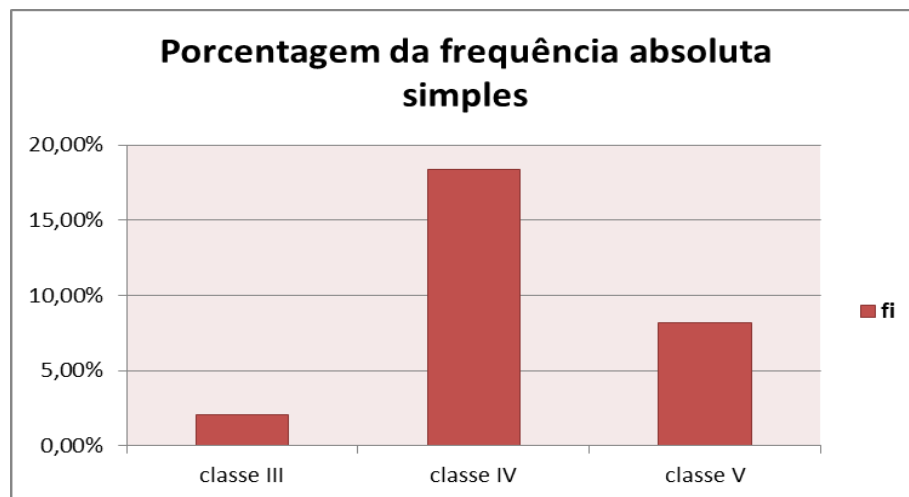
Dos 47 pacientes, 12 realizaram biópsia renal, sendo que 2 tiveram 2 classes diferentes em uma mesma biópsia, totalizando então um número de 14 biópsias.

**Tabela 2.** Frequência dos 47 pacientes que realizaram biópsia renal.

<b>Biópsia</b>	<b>fi</b>	<b>(%)</b>
<b>SIM</b>	12	28,57%
<b>NÃO</b>	35	71,43%

fi: Frequência absoluta simples

Dessas 14 biópsias, a classe IV ou Proliferativa Difusa (Segundo a classificação da Nefrite Lúpica) prevaleceu sobre as demais, conforme gráfico 1 abaixo. Os demais pacientes incluídos no estudo foi baseado em evidências clínicas / laboratoriais conforme os critérios de inclusão.



**Gráfico 1.** Frequência das classes de Nefrite Lúpica dos 14 pacientes que foram submetidos à biópsia renal.

Referente às comorbidades apresentadas por esta amostra, HAS e dislipidemia foram as que mais prevaleceram nestes 47 pacientes, com um número

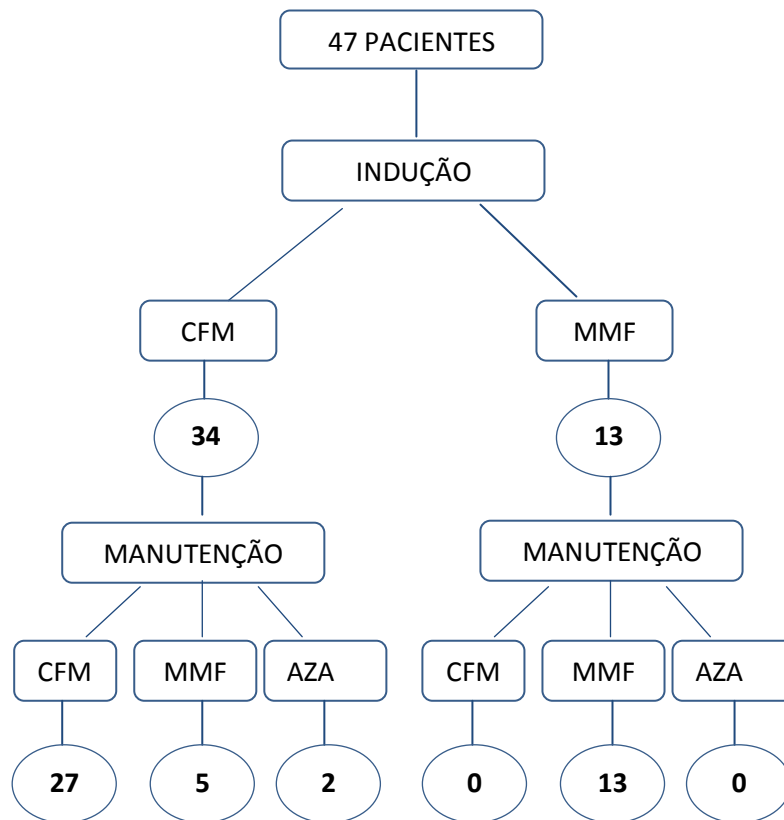
de 42 e 31 respectivamente, Sendo que as outras comorbidades (DM, SAF e IRC) foram menos prevalentes. Tabela 3.

**Tabela 3.** Comorbidades apresentadas pelos 47 pacientes ao longo do tratamento.

<b>COMORBIDADES</b>	<b>fi</b>	<b>%</b>
<b>HAS</b>	42	89,36%
<b>DISLIPIDEMIA</b>	31	65,96%
<b>DM</b>	1	2,12%
<b>SAF</b>	1	2,12%
<b>IRC</b>	4	8,51%

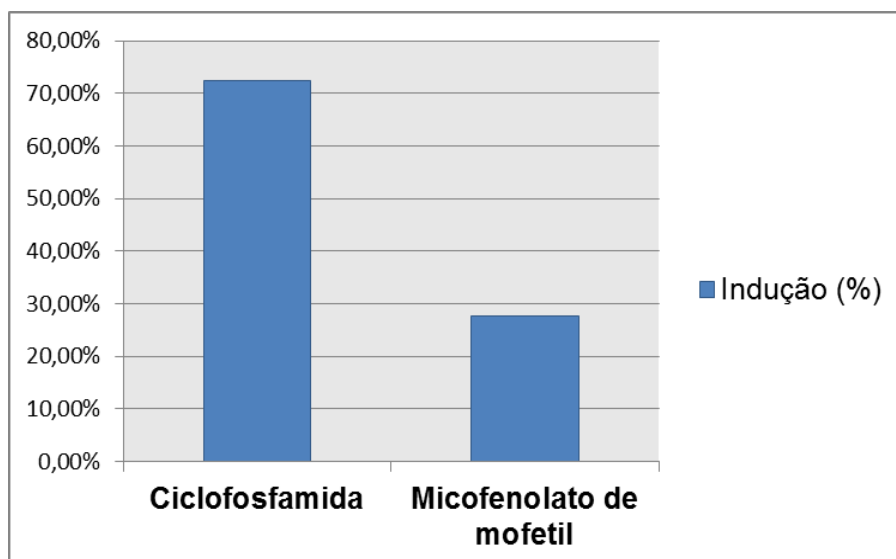
fi: Frequência absoluta simples; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; SAF: Síndrome do anticorpo antifosfolípide; IRC: Insuficiência renal crônica

Os esquemas terapêuticos são realizados em dois momentos. O primeiro se refere à terapia de indução (período que corresponde aos 6 primeiros meses), podendo ser utilizados os imunossuppressores CFM e MMF neste momento. No presente estudo, dos 47 pacientes, 34 iniciaram a terapia de indução com CFM, 13 com MMF e nenhum paciente com AZA (pois o mesmo normalmente só é utilizado para terapia de manutenção). O segundo momento se refere à terapia de manutenção (período a partir da resposta do paciente a terapêutica, que normalmente acontece depois dos 6 meses), em que são utilizados a CFM, MMF ou à AZA. Sob esta terapia, dos 34 pacientes que iniciaram com CFM, 27 mantiveram com CFM, 5 mudaram para MMF (e destes que mudaram, a melhora foi quase 100%) e 2 estavam em uso com AZA. E dos 13 pacientes que iniciaram com MMF, todos permaneceram com esta medicação durante toda a manutenção terapêutica, obtivendo uma melhora em torno de 70%. Pelo fluxograma mostrado no gráfico 2 abaixo, podemos perceber que a maioria dos pacientes que continuaram com sua medicação de indução ou que migraram para outra medicação na terapia de manutenção obtiveram melhora da resposta.

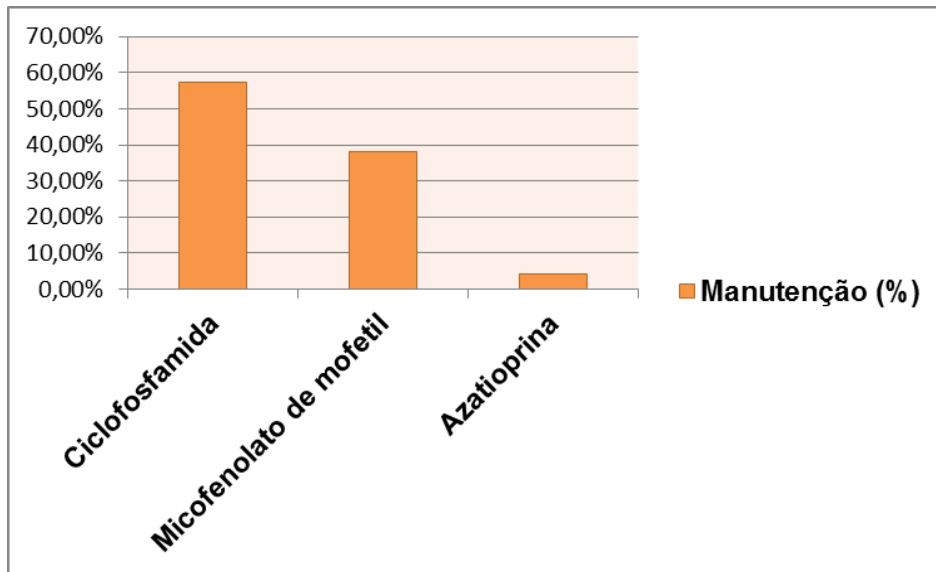


**Gráfico 2.** Fluxograma mostrando os esquemas terapêuticos de indução e manutenção dos 47 pacientes.

Os gráficos 3 e 4 abaixo mostram a totalidade dos pacientes durante os dois momentos de terapia, indução e manutenção respectivamente.

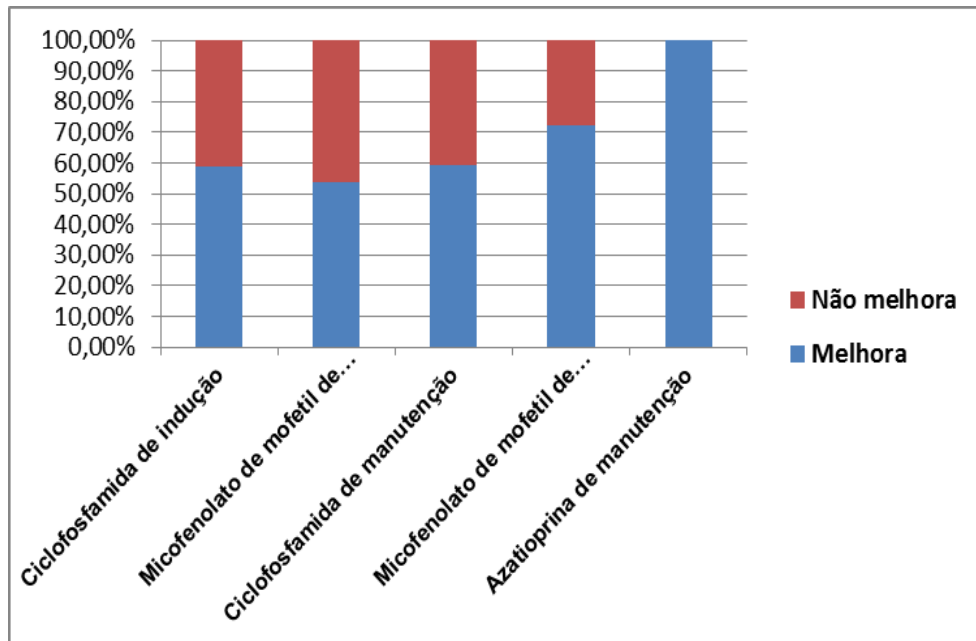


**Gráfico 3.** Porcentagem dos 47 pacientes que iniciaram a terapia de indução com ciclofosfamida ou com micofenolato de mofetil.



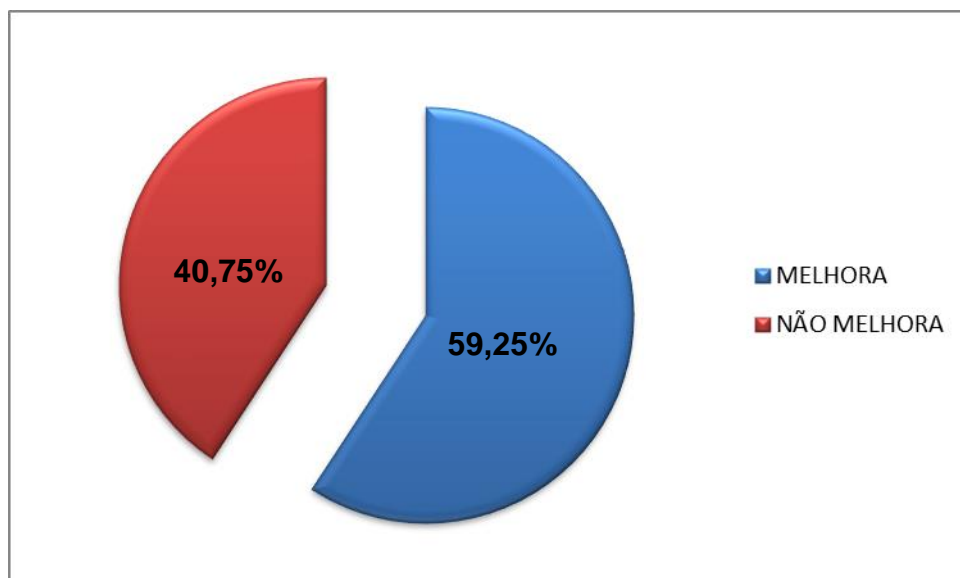
**Gráfico 4.** Porcentagem dos 47 pacientes em terapia de manutenção com ciclofosfamida, micofenolato de mofetil ou com azatioprina.

Baseado nos momentos de indicação de uso dos imunossupressores (início e após 18 meses), os pacientes responderam com melhora ou não melhora à terapia, lembrando que a melhora é caracterizada pela remissão da doença (reduzindo os níveis de proteinúria para <500mg e tornando o EAS limpo). Na terapia de indução, dos 34 pacientes que iniciaram com CFM, 20 (58,82%) apresentaram melhora; e dos demais 13 pacientes que iniciaram com MMF, 7 (53,85%) melhoraram. Já na terapia de manutenção, dos 27 pacientes com CFM, 16 (59,25%) apresentaram melhora da resposta terapêutica; dos 18 pacientes com MMF, 13 (72,22%) responderam bem; e dos 2 pacientes com AZA, 2 (100%) obtiveram melhora. Apesar do número pequeno de pacientes que mantiveram com AZA, a sua resposta foi 100% positiva. Porém, analisando os dados estatísticos, o “p-valor” se mostrou insignificante durante esses dois momentos do tratamento, concluindo-se que a melhora ou não melhora não teve relação com a medicação. Gráfico 5.

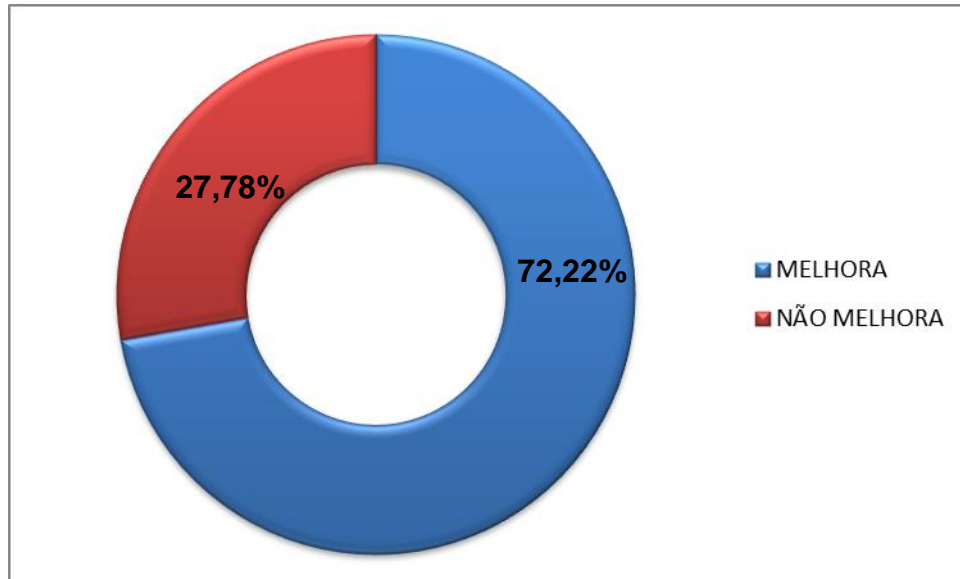


**Gráfico 5.** Resposta do tratamento dos 47 pacientes com Ciclofosfamida, Micofenolato de mofetil ou com Azatioprina na terapia de indução e na manutenção.

As análises das respostas terapêuticas de cada medicação do final do tratamento estão evidenciadas nos gráficos 6 e 7.



**Gráfico 6.** Resposta, ao final de 18 meses, dos 27 pacientes tratados com ciclofosfamida na terapia de manutenção.



**Gráfico 7.** Resposta, ao final de 18 meses, dos 18 pacientes tratados com micofenolato de mofetil na terapia de manutenção

Após os 18 meses, analisamos a evolução dos pacientes em relação às comorbidades, ou seja, se estas foram desenvolvidas ou não durante o tratamento, ou mesmo se os pacientes já as apresentavam e continuaram ou não com elas até o final do tratamento. Percebemos que a maioria dos pacientes continuaram ou mesmo desenvolveram as comorbidades. Apesar de não ter significância estatística, conforme mostrado na tabela 4.

**Tabela 4.** Comorbidades apresentadas pelos 47 pacientes no início e no fim do tratamento.

	HAS	DISLIPIDEMIA	DM
<b>INÍCIO DO TRATAMENTO</b>	22	12	1
<b>FIM DO TRATAMENTO</b>	35	26	1

HAS: Hipertensão arterial sistêmica – DM: Diabetes mellitus

Acompanhando os pacientes durante os 18 meses de tratamento, sua resposta terapêutica é analisada com base na sua evolução laboratorial, caracterizada principalmente pelos valores de proteinúria. Pois, através dela,

podemos observar quantos pacientes evoluíram para insuficiência renal (e dos 47 pacientes, 4 evoluíram para IRC e todos estavam sob terapia com CFM na indução e manutenção) e quantos estão em remissão da doença, e destes que melhoraram, qual foi a média deste parâmetro laboratorial. As tabelas 5 e 6 abaixo caracterizam este dado laboratorial dos pacientes no início e no fim do tratamento. Fazendo-nos concluir que o número de pacientes que obtiveram resposta terapêutica através da melhora da proteinúria foi maior do que os que não melhoraram.

**Tabela 5.** Proteinúria dos 47 pacientes no início do tratamento.

RESPOSTA	PROTEINÚRIA			
	N	MÉDIA	DP	P-VALOR
NÃO	20	1,99	2,11	0,662
SIM	27	2,24	1,82	

N: número de pacientes – DP: desvio padrão

**Tabela 6.** Proteinúria dos 47 pacientes no final do tratamento.

RESPOSTA	PROTEINÚRIA			
	N	MÉDIA	DP	P-VALOR
NÃO	16	1,90	1,97	0,019
SIM	31	0,56	0,92	

N: número de pacientes – DP: desvio padrão

## DISCUSSÃO

Nosso estudo encontrou a predominância do LES no sexo feminino, conforme dados da literatura. Segundo Borba et al. (2008), mostram que a relação entre os sexos é de 9 a 10 mulheres para 1 homem, dado inferior ao encontrado neste



estudo, em que a relação foi muito superior, de 22,5 mulheres para cada 1 homem (sendo que esta proporção no nosso equivale apenas a Nefrite Lúpica e não no Lúpus em geral). A média de idade foi de aproximadamente 30 anos, dado em consonância com a literatura. Sato (2008) confirma que o LES acomete adultos jovens. Referente a idade do início do diagnóstico, nosso estudo encontrou uma média de 22,49 anos e variando em  $\pm 7,14$  anos, dado aproximado ao que está registrado no estudo de Melo et al. (2009), em que encontraram uma média de 24,71 anos e um desvio padrão de  $\pm 10,14$  anos.

Em relação ao tempo de seguimento (ou acompanhamento) da doença em que nosso estudo apresentou uma mediana de 0,12 anos, variando em  $\pm 3,62$  anos (este baixo valor está relacionado a duas situações: doentes que abrem o quadro com nefrite e outros que apresentam nefrite ao longo da doença). Em um estudo realizado em Belo Horizonte, Cruz (2008) evidenciou uma média muito superior, apresentando uma média de 3,5 anos.

Os critérios de classificação do LES segundo o ACR são: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlceras orais e nasais, artrites, serosites, comprometimento renal, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas e anticorpos antinucleares. Este referido estudo, apresentou uma média de 5,08 critérios e um desvio padrão de 1,36 o que está dentro do que mostra a literatura. Borba et al. (2008) afirma isso, quando relata o diagnóstico da doença com a presença de 4 a 11 critérios.

A nefrite lúpica é classificada, de acordo com o padrão histológico. Dos 47 pacientes, 14 realizaram biópsia e destes, 9 eram da classe IV, classe esta que prevaleceu. Dado de acordo com o estudo realizado em São Paulo, Melo et al (2009), em que constatou que as classes que prevaleceu foram II e IV. O aumento das comorbidades durante a evolução dos pacientes foi um fato irrelevante, levando em consideração que um período de acompanhamento de 18 meses foi insuficiente para que os pacientes pudessem recuperar seu estado de normalidade em relação a estas comorbidades.

Os esquemas terapêuticos que mais prevaleceram no nosso estudo foram a CFM tanto na terapia de indução quanto na terapia de manutenção. Uma porcentagem de 56,3% dos pacientes que iniciaram a terapia com CFM ou com

MMF obtiveram resposta terapêutica. O mesmo aconteceu na terapia de manutenção, com ambos apresentando uma resposta similar ao tratamento, evidenciado pela taxa de resposta em torno de 60%.

Ao analisar uma amostra maior (140 pacientes com diagnóstico de LES), Ginzler et al. (2005) relatou que 71 pacientes estavam sob tratamento com MMF e 69 com CFM, após 6 meses concluiu que o MMF foi superior a CFM durante a terapia de indução tanto para remissão da doença quanto na segurança mais favorável da medicação. Este presente estudo mostrou que durante este início de terapia, a CFM apresentou uma resposta similar ao MMF. Levando em consideração que, em estudos prospectivos existem os critérios de inclusão e exclusão, e isso deixa a amostra mais seletiva, fazendo com que o nosso estudo incluísse todos os pacientes tratados, portanto a nossa amostra foi menor.

Appel et al. (2009) observando uma amostra de 370 pacientes durante 6 meses, mostrou-nos através da taxa de resposta renal que o MMF não apresentou superioridade a CFM (95% no intervalo de confiança 0.8 para 1.8 com um p valor de 0.58), equivalente ao presente estudo.

Chan et al. (2000) ao analisar a eficácia do MMF na terapia de manutenção, em que separou dois grupos com o mesmo n amostral, um recebendo CFM e outro MMF e verificou após 12 meses a porcentagem de remissão completa da doença. Ao final da análise, concluiu que o MMF foi superior a CFM na terapia de manutenção. Análise esta divergente do estudo atual.

Um estudo realizado em Hong-Kong, Chan et al. (2005) analisando uma pequena amostra de 64 pacientes, em que 33 estavam sob uso de MMF e 31 sob uso de CFM + AZA. No final do tratamento observou que mais de 90% dos 2 grupos responderam bem as medicações, chegando a conclusão de que tanto o MMF quanto a CFM + AZA apresentou eficácia similar nas terapias de indução e manutenção.

## **CONCLUSÃO**

Neste estudo, concluímos que o tratamento da Nefrite Lúpica com Ciclofosfamida e Micofenolato de mofetil foi eficaz, não havendo diferença estatística entre os mesmos.

Os dados nos revelaram que as comorbidades, HAS e dislipidemia, além de terem sido mais prevalentes, também acompanharam os pacientes durante toda a evolução do tratamento, não havendo redução das mesmas.

Em termos de infecções, estas atingiram a grande maioria, com destaque para Infecção do trato urinário (ITU) e Herpes zoster. No entanto, notamos que os níveis de proteinúria foram fidedignos de um parâmetro evolutivo, mostrando que a maioria dos pacientes teve uma resposta boa ao final do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. BEZERRA, E. L. M. *et al.* **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente.** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 45, n.6, p.339-342, novembro/dezembro.2005.
2. SATO, E. I. *et al.* **Consenso Brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico.** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 42, n. 6, p. 362-370, novembro/dezembro. 2002.
3. LIU, L. L. *et al.* **Successful Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus Complicated With Autoimmune Thyroid Disease Using Double-Filtration Plasmapheresis: A Retrospective Study.** Journal of Clinical Apheresis, v.26, p. 174-180, february. 2011.
4. SATO, E. I. **Lúpus Eritematoso Sistêmico.** In: SATO, E. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA. 1. São Paulo, 2004, v.1, p. 139-154.
5. COSTALLAT, L. T. L. **Lúpus Eritematoso Sistêmico.** In: MOREIRA, C.; PINHEIRO, G. R. C.; NETO, J. F. M. Reumatologia Essencial. 1. Rio de Janeiro, 2009, v.1, p. 378-389.
6. CROW, M. K. **Lúpus Eritematoso Sistêmico.** In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil Medicina. 23. Rio de Janeiro: Adriana Pittella Sudré *et al.*, 2009, v.2, p. 2326-2338.
7. ANDRADE, L. C. F. *et al.* **Treatment of Glomerular Disease With Mycophenolate Mofetil.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v.27, n.3, p.124-129, setembro. 2005.
8. SUEHIRO, R. M. *et al.* **Uso de Micofenolato Mofetil em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil e Nefrite Refratária.** Revista Brasileira de Reumatologia, v.44, n.5, p. 390-396, setembro/outubro. 2004

9. DOOLEY, M. A. *et al.* **Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis.** New England Journal of Medicine, v.365, n.20, p. 1886-1895, November. 2011.
10. APPLE, G. B. *et al.* **Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis.** Journal of the American Society of Nephrology, v. 20, p. 1103-1112. 2009.
11. CHAN, T. K. *et al.* **Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis.** J Am Soc Nephrol, v. 16, p. 1076-1084. Janeiro.2005.
12. CHAN, T.K. *et al.* **Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis.** The New England Journal of Medicine, v. 343, n. 16, p. 1156-1162. October.2000.
13. CRUZ, B.F. *et al.* **Atualização em Reumatologia: Nefrite Lúpica.** Rev bras reumato, v. 48, n. 3, p. 173-177. Maio/Junho.2008.
14. MELLO, A.K.G. *et al.* **Avaliação de 100 pacientes com nefrite lúpica acompanhados por dois anos.** Rev Bras Reumatol, v. 49, n. 1, p. 8-19.2009.
15. GINZLER, E.M. *et al.* **Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis.** The New England Journal of Medicine, v. 353, n. 21, p. 2219-2228. November.2005.

## ANEXOS

### ANEXO A – CRITÉRIOS ACR

Critérios de classificação para LES do Colégio Americano de Reumatologia

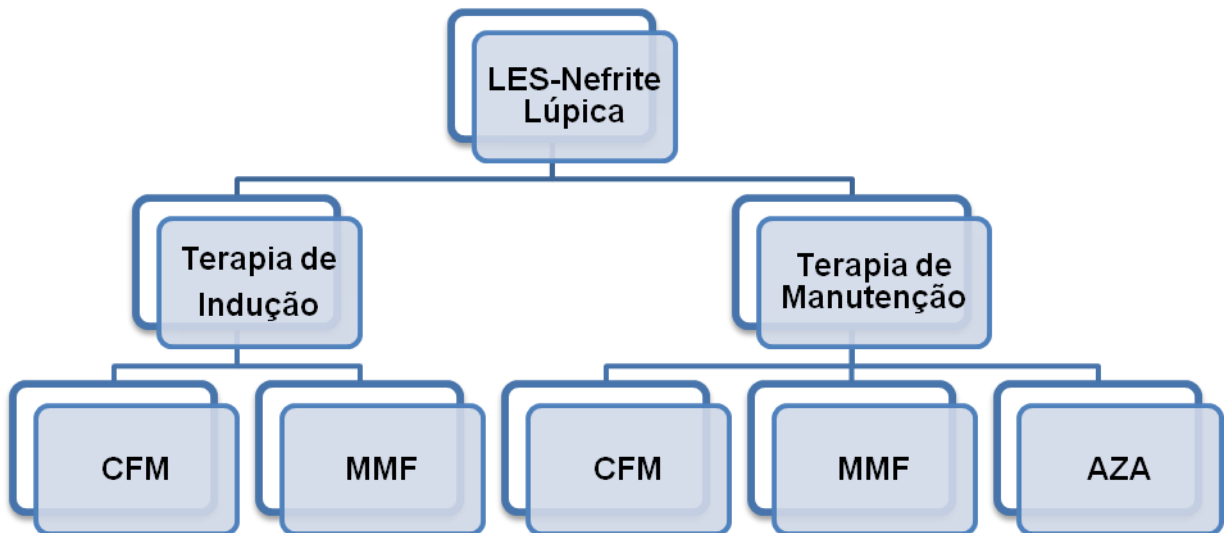
Critério	Definição
1. Eritema malar	Eritema fixo, plano e elevado sobre as eminências malares, que tendem a respeitar as pregas nasolabiais.
2. Lesão discóide	Placas eritematosas elevadas com cicatrização queratótica e clavos foliculares com cicatrização atrófica nas lesões velhas.
3. Fotossensibilidade	Exantema cutâneo como resultado de uma reação não usual a luz solar, por relato do paciente e observação do médico.
4. Úlceras orais	Ulceração oral e nasofaríngea, usualmente sem dores, observadas por um médico.
5. Artrite	De tipo não erosiva comprometendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à pressão, tumefação ou derrame.
6. Serosites	a) Pleurite, história convincente de dor pleural ou atrito auscultado por médico ou evidência de derrame pleural. b) Pericardite documentada por eletrocardiograma (ECG) ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
7. Desordem renal	a) Proteinúria persistente maior que 0,5 g/dia ou mais que +++ (três cruces) no sedimento urinário; b) Cilindros celulares de hemácias, granulares, tubulares ou mistos.
8. Desordem neurológica	a) Convulsões; b) Psicose.

9. Desordens hematológicas
- a) Anemia hemolítica com reticulocitose;
  - b) Leucopenia com menos que  $4.000/\text{mm}^3$  em duas ou mais ocasiões;
  - c) Linfopenia menor que  $1.500/\text{mm}^3$  em duas ou mais ocasiões;
  - d) Trombocitopenia com menos que  $100.000/\text{mm}^3$ .
10. Desordens imunológicas
- a) Célula LE positiva;
  - b) Anti- DNA positivo;
  - c) Anti Sm positivo;
  - d) Falso teste positivo para Lues por mais de 6 meses com FTA-ABS normal.
11. Anticorpo antinuclear
- Em título anormal por imunofluorescência e com um ensaio equivalente em qualquer momento e em ausência de drogas que provoquem síndrome símile-lúpus

TAN et al., 1982.

## ANEXO B – CLASSIFICAÇÃO NEFRITE LÚPICA

	Mesangial mínima (Tipo I)	Mesangial proliferativa (Tipo II)	Proliferativa focal (Tipo III)	Proliferativa difusa (Tipo IV)	Membranosa (Tipo V)
<b>Incidência</b>	?	10-20%	10-20%	40-60%	10-20%
<b>Histologia</b>	Depósitos imunes mesangiais na IF e/ou ME sem alterações na MO	Proliferação mesangial ligeira; Depósitos mesangiais	Proliferação mesangial e endotelial focal e segmentar; Depósitos mesangiais	Proliferação difusa; Lesões de necrose; Crescentes; Depósitos subendoteliais	Espessamento difuso da membrana basal; Depósitos subepiteliais
<b>Apresentação clínica</b>	Assintomática; proteinúria e hematúria ligeiras	Proteinúria e hematúria ligeiras	Proteinúria e hematúria; IR ligeira; Sind. Nefrótico (SN)	Proteinúria e hematúria; IR grave e HTA	Sind. Nefrótico (50-90%); Hematúria; IR e HTA
<b>Prognóstico renal</b>	Excelente	Excelente	Bom, excepto se transformação na forma difusa	Progressão para IR terminal se não tratada	Progressão lenta para IR terminal se SN persistente

**ANEXO C – ESQUEMA TERAPÊUTICO**

Acervo pessoal.

**ANEXO D – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS****PARTE I E PARTE II**



REGISTRO: \_\_\_\_\_

**PIBIC 2012/2013**  
**ESTUDO RETROSPECTIVO DO TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA COM CFM,**  
**MMF E AZA.**  
**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

**IDENTIFICAÇÃO:**

PACIENTE: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_ PROCEDÊNCIA: \_\_\_\_\_

IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE DOENÇA: \_\_\_\_\_

TEMPO DE ACOMPANHAMENTO NO AAL: \_\_\_\_\_

**CRITÉRIOS DIAGNOSTICADOS DO LÚPUS (ACR – 1982):**

- |   |                                  |                                       |                                      |                                     |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Fotossensibilidade | <input type="checkbox"/> Artrite | <input type="checkbox"/> Hematológico | <input type="checkbox"/> Neurológico | <input type="checkbox"/> Sorológico |
| <input type="checkbox"/> Rash Malar         | <input type="checkbox"/> RIM     | <input type="checkbox"/> Serosite     | <input type="checkbox"/> Úlcera Oral | <input type="checkbox"/> FAN        |
| <input type="checkbox"/> Rash Discóide      |                                  |                                       |                                      |                                     |

**CRITÉRIOS LÚPUS - 2012:**

- |   |  |                                    |   |
|---|--|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> LES Cutâneo agudo  | <input type="checkbox"/> Alopecia difusa | <input type="checkbox"/> FAN       | <input type="checkbox"/> Anti-DNA                     |
| <input type="checkbox"/> LES Cutâneo crônico  | <input type="checkbox"/> Sinovite        | <input type="checkbox"/> Anti-Sm   | <input type="checkbox"/> Anticorpo antifosfolipidio   |
| <input type="checkbox"/> Úlcera oral  | <input type="checkbox"/> Renal           | <input type="checkbox"/> Coombs D+ | <input type="checkbox"/> ↓ Complemento (C3, C4, CH50) |
| <input type="checkbox"/> Leucopenia/Linfopenia (<4000/mm <sup>3</sup> – <1000/mm <sup>3</sup> ) | <input type="checkbox"/> Neurológico     |                                    |   |
| <input type="checkbox"/> Trombocitopenia (< 100.000/mm <sup>3</sup> )                           | <input type="checkbox"/> AHAI            |                                    |   |

**BIÓPSIA:**  SIM (ANO: \_\_\_\_\_ )  NÃO      **RESULTADO:**  I    II    III    IV    V    VI
**PARÂMETROS LABORATORIAIS:**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Proteinúria >500mg  | <input type="checkbox"/> +++/++++ (Sed. Urinário) | <input type="checkbox"/> Cilindros Granulosos |
| <input type="checkbox"/> Cilindros Hemáticos | <input type="checkbox"/> Cilindros Hialinos       |   |

**COMORBIDADES:**

- |                              |   |   |                                       |                              |
|------------------------------|---|---|---------------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> HAS | <input type="checkbox"/> DM                     | <input type="checkbox"/> S. Sjogren             | <input type="checkbox"/> Dislipidemia | <input type="checkbox"/> SAF |
| <input type="checkbox"/> IRC | <input type="checkbox"/> Osteonecrose Avascular | <input type="checkbox"/> Osteoporose/osteopenia | <input type="checkbox"/> Fibromialgia |                              |

OUTRAS: \_\_\_\_\_

**INFECÇÃO:**

- |  |   |                                      |                                    |                                      |
|--|---|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Herpes zoster | <input type="checkbox"/> Pitiríase versicolor | <input type="checkbox"/> Tuberculose | <input type="checkbox"/> Escabiose | <input type="checkbox"/> Piodermites |
| <input type="checkbox"/> Condiloma     | <input type="checkbox"/> Infecções cutâneas   |                                      |                                    |                                      |

OUTRAS: \_\_\_\_\_

N°





