

Relatório de **recomendação**

Nº 761

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Julho/2022

Lúpus Eritematoso Sistêmico

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico



2022 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Grupo Elaborador

Bárbara Corrêa Krug – Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Candice Beatriz Treter Gonçalves – HAOC

Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC

Jessica Yumi Matuoka – HAOC

Odirlei André Monticelo – Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina/UFRGS

Paulo Dornelles Picon – HAOC

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Sarah Nascimento Silva – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Revisão Técnica

Odirlei André Monticelo - Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina/UFRGS

Edgard Torres dos Reis Netos - Escola Paulista de Medicina/Unifesp

Revisão Final

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – Coordenadora-Geral Substituta CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS

CONTEXTO

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

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, o Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de

sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

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

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT de Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT inclui orientações sobre o uso de micofenolato de mofetila para o tratamento de nefrite lúpica, uma vez que o medicamento foi incorporado conforme Portaria SCTIE/MS nº 46/2022.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 64ª reunião do Plenário, realizada nos dias 07 e 08 de março de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 15/2018, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Lúpus Eritematoso Sistêmico, foi realizada entre os dias 27/03/2018 a 16/04/2018. Foram recebidas 213 contribuições. A maioria das contribuições partiu de pessoa física (N=210; 98%), provenientes de pacientes (N=100; 47%), familiar de paciente (N=60; 28%), profissional da saúde (N=26; 12%), especialistas (N=13; 6%), interessados no tema (N=11; 5%). As três (2%) contribuições de pessoa jurídica foram oriundas de associações de pacientes (N=2) e empresa fabricante de tecnologia (N=1).

Ainda, a recomendação preliminar da CONITEC foi avaliada como muito boa (N=152; 71,4%), boa (N=45; 21,1%), regular (N=9; 4,2%), ruim (N=6; 2,8%) e muito ruim (N=1; 0,5%).

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

Dentre as principais contribuições recebidas, destaca-se a solicitação de incorporação de medicamentos biológicos para o tratamento do LES como o belimumabe (20 contribuições) e rituximabe (7 contribuições), além do uso do medicamento micofenolato de sódio e de mofetila (17 contribuições). Ainda, 28 contribuições gostariam de alterar ou incluir alguma informação ao texto enquanto 27 gostariam de comentar sobre algum outro aspecto do documento.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2018/CP_CONITEC_15_2018_PCDT_Lpus_eritematoso_sistmico1.pdf

Quadro I - Contribuições da CP nº 15/2018 e respectivas respostas

Contribuição	Resposta
Diagnóstico	
<i>Entre os exames laboratoriais para diagnóstico, os anticorpos anti-nucleossomo têm grande importância, pois têm a mesma especificidade que o anti-DNA nativo. Ademais ocorrem mais precocemente e são mais sensíveis que o anti-DNA nativo. Também gostaria de sugerir o anticorpo anti-P ribossomal, que é altamente específico para LES e pode indicar atividade de doença e comprometimento neuropsiquiátrico.</i>	Sugestão não acatada. Os anticorpos anti-nucleossomo e anti-P-ribossomal não acrescentam benefícios significativos no diagnóstico e tratamento destes pacientes, apesar de serem muito específicos para esta doença. Ressalta-se que nenhum dos critérios de classificação diagnóstica incorporou o uso deste anticorpos até o momento.
<i>Sugiro incluir dosagem de betahcg antes de uso de fármacos com potencial teratogênico e a cada troca de medicação por conta de doença ativa (apenas há orientação para talidomida). Sugiro avaliar possibilidade de incluir terapia com acetato de leuprorrelina mensal para pacientes com uso de ciclofosfamida para reduzir risco de menopausa precoce.</i>	Sugestão não acatada. O uso da leuprolida em pacientes femininas lúpicas submetidas ao tratamento com ciclofosfamida não foi recomendada pelo <i>Consenso Brasileiro para diagnóstico, manejo e tratamento da Nefrite Lúpica</i> .
<i>Um dos aspectos que trago, é referente ao tratamento e diagnóstico. Pois são muitos os exames e caro o reumatologista para quem vive do salário mínimo impossível fazer o tratamento. Pq o sistema único de saúde n cobre o tratamento de pessoas com lupus?</i>	Sugestão não acatada. O tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) no âmbito do SUS deve seguir o PCDT do Ministério da Saúde.
Tratamento	
Incorporação do medicamento micofenolato de sódio/mofetila no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).	Sugestão acatada. O medicamento micofenolato de mofetila avaliado pela Conitec, com recomendação favorável à sua incorporação, para tratamento de nefrite lúpica e incorporado ao SUS conforme Portaria SCTIE/MS nº 46/2022 foi avaliado pela CONITEC. Porém, à época da Consulta Pública, em função da ausência de indicação em bula para o tratamento da nefrite lúpica e de autorização de uso excepcional pela Anvisa, o

Contribuição	Resposta
	medicamento não poderia ser preconizado pelo PCDT.
Incorporação do medicamento Belimumabe para o tratamento do LES.	Sugestão não acatada. O medicamento belimumabe foi avaliado pela Conitec com recomendação desfavorável à sua incorporação conforme relatório de recomendação de set/2017 (CP nº49/2017).
<i>“O uso de fotoprotetores é muito importante nos pacientes com LES. Entendemos que a distribuição para todos os pacientes talvez encontre entraves orçamentários, mas reforçamos que seria imprescindível a distribuição pelo menos para aqueles pacientes com manifestações cutâneas”.</i>	Sugestão não acatada. O PCDT já orienta sobre o cuidado da pele contra a exposição solar, incluindo o uso de fotoprotetores e outras medidas de proteção solar. Contudo, a determinação do método de proteção e outras questões envolvidas extrapolam o escopo deste documento.
Incluir o rituximabe para nefrite e manifestações hematológicas, conforme Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico, manejo e tratamento da Nefrite Lúpica.	Sugestão não acatada. O rituximabe, anticorpo monoclonal quimérico que desencadeia depleção de linfócitos B, é um medicamento bastante utilizado em pacientes com doença grave e refratária. O <i>Consenso Brasileiro para diagnóstico, manejo e tratamento da Nefrite Lúpica</i> recomenda seu uso após falha ao uso de ciclofosfamida e do micofenolato. Entretanto, dois ensaios clínicos (EXPLORER e LUNAR) avaliaram perfis de pacientes com doença moderada a grave com envolvimento renal e extra-renal e concluíram que os desfechos clínicos e laboratoriais definidos em protocolo não foram atingidos. O desenho destes estudos talvez não tenha permitido mostrar mais claramente os benefícios do uso do medicamento. Porém, na prática clínica, o rituximabe vem sendo empregado no tratamento de pacientes com doença grave e refratária ao manejo convencional, especialmente nos casos com envolvimento renal, mas também musculoesquelético, hematológico, cutâneo e neurológico. Além disso, o medicamento não possui indicação aprovada em bula para LES e não foi avaliado pela Conitec para esta indicação.
Uso de imunoglobulina intravenosa para pacientes com manifestações hematológicas refratárias ou aqueles que necessitem de imunomodulação em vigência de infecções severas.	Sugestão não acatada. A imunoglobulina é utilizada em pacientes muito bem selecionados e refratários ao tratamento convencional, geralmente em âmbito hospitalar. Casos refratários de plaquetopenia grave, anemia hemolítica auto-



Contribuição	Resposta
	imune grave, polineuropatia inflamatória desmielinizante, lúpus neonatal com cardiomiopatia e hidropsia fetal e síndrome do anticorpo antifosfolípideo catastrófica seriam alguns exemplos práticos para uso de imunoglobulina. Além disto, há relatos na literatura do uso de imunoglobulina em diversas outras manifestações lúpicas graves, mas sem evidência científica de que realmente tenham benefício. Por outro lado, há situações onde se necessita imunomodulação em vigência de infecções graves não controladas. Nestes casos, haveria possibilidade do uso de imunoglobulina. Entretanto, tratam-se de situações de exceção na prática clínica, o que não justifica a inclusão da imunoglobulina neste Protocolo.
<i>“Inclusão do Tacrolimus que é inibidor de calcineurina como a ciclosporina, com menos efeitos adversos e melhor tolerabilidade gastro-intestinal. Há bastante evidência na literatura da eficácia do tacrolimus em conjunto com o micofenolato para indução nos casos de nefrite proliferativa, classes 4 ou 3 (+ ou - 5). Nosso grupo de Glomerulopatias em Recife PE tem boa experiência com uso do esquema multitarget (MMF + ciclosporina) nos casos de lúpus refratário, com melhora de proteinúria. No entanto alguns pacientes não toleram ciclosporina ou apresentam efeitos adversos com hipertrofia gengival ou hipertricose, ou ainda intolerância gástrica, com boa tolerância ao tacrolimus. Ref. Vide anexos”</i>	Sugestão não acatada. O tacrolimo é um inibidor da calcineurina que desencadeia diminuição dos níveis de IL-2 e outras citocinas que atuam preferencialmente no funcionamento dos linfócitos T. Este medicamento tem sido utilizado em algumas situações no LES, mas ainda as evidências científicas, tanto em manifestações renais quanto extra-renais, são pequenas e predominantemente voltadas para população asiática. A maioria dos estudos tem sido realizados em pacientes com nefrite demonstrando bons resultados no controle da proteinúria, geralmente em associação com micofenolato, no esquema conhecido como "multitarget". O tempo de acompanhamento destes pacientes na maioria das vezes foi inferior a 1 ano. Desta forma, são necessários estudos adicionais para avaliar resultados em longo prazo e na manutenção dos pacientes. Vários estudos tem sido realizados e certamente no futuro haverá mais dados clínicos que possam embasar sua avaliação pela Conitec. Ressalta-se que a ciclosporina é uma opção ao uso de tacrolimo e já está disponível no SUS.
Monitoramento	

Contribuição	Resposta
Reavaliação do tempo de exame oftalmológico para pacientes em uso de hidroxicloroquina, bem como da dose. A academia americana de oftalmo, sugere ainda o limite da dose diária da hidroxicloroquina para 5 mg/kg e avaliação oftalmológica anual, após os primeiros 5 anos de uso para pacientes sem alto risco. Referências:- Consenso Brasileiro de Lupus da Soc Bras de Reumatologia. rev bras reumatol. 2015;55(1):1–21- - Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012;71:1771–1782- Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1386-94	Sugestão não acatada. A ocorrência de toxicidade retiniana é rara nas doses recomendadas e sua monitorização deve ser feita pelo exame oftalmológico basal (antes de iniciar o uso) e após mantida periodicamente em intervalos de tempo que dependem da presença ou não de fatores de risco. Nos pacientes com elevado risco de toxicidade retiniana (dose diária maior que 5 mg/kg de peso corporal real, tempo de uso maior que 5 anos, presença de doença renal, uso concomitante de tamoxifeno ou presença de doença macular), o exame oftalmológico deve ser realizado pelo menos anualmente, a partir do início do tratamento. No contexto brasileiro, em que a cloroquina é utilizada em doses superiores a 2,3 mg/kg (dose segura defendida pela Academia Americana de Oftalmologia), em que a única apresentação de hidroxicloroquina disponível é 400 mg (dose superior à considerada segura; 5 mg/kg) e em que o uso de OCT na avaliação oftalmológica do baseline não é uma rotina, é prudente manter a recomendação de avaliação anual.
Críticas e elogios	
Muito válida a proposta do protocolo para Lupus. A iniciativa irá beneficiar muitos pacientes acometidos de Lupus e proporcionar qualidade de vida e remissão da doença.	Agradecemos o elogio.
<i>“Os dados levados em consideração estão defasados, artigos de 2007”</i>	Há referências publicadas em diferentes datas, discutindo aspectos atualizados de fisiopatogenia e tratamento até artigos clássicos que são referenciados em qualquer boa revisão sobre o assunto.
Outros	
Reconhecer o lúpus como doença incapacitante passível de aposentadoria por invalidez.	Sugestão não acatada pois foge ao espoco deste PCDT.
ESPERO TAMBÉM O PROTOCOLO CLINICO SOBRE ARTRITE PSORIÁTICA	Informa-se que o Ministério da Saúde possui PCDT sobre o tema, cuja versão vigente foi publicada por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 9, de 21/05/2021.
Legislação para oferta gratuita do medicamento hidroxicloroquina	O medicamento hidroxicloroquina 400 mg já é preconizado no Protocolo de LES, sendo disponibilizado no SUS.

Contribuição	Resposta
NÃO tenho recebido nenhum medicamento da Secretária da Saúde. Gostaria que regulassem a distribuição e que os pacientes fossem respeitados.	Problemas de abastecimento de medicamentos fogem ao escopo deste PCDT.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 78ª Reunião Ordinária do Plenário avaliaram a argumentação do especialista do grupo elaborador quanto à impossibilidade de atualizar o PCDT sem preconizar o uso do medicamento micofenolato. À época, o medicamento não possuía indicação aprovada em bula e a Anvisa não havia se manifestado sobre a autorização de uso excepcional do medicamento, impedindo que o Protocolo preconizasse o medicamento. Assim, diante do impasse, deliberou-se encaminhar o questionamento ao Conselho Federal de Medicina para discussão de recomendações de medicamentos de uso *off label*.

Em abril de 2022, a Anvisa incluiu a indicação de “terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III a V” na bula do medicamento micofenolato de mofetila. Assim, a decisão de incorporação do medicamento foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 46/2022 e o referido PCDT pode retornar para deliberação do Plenário.

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 110ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de julho de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 758/2022. O tema será encaminhado para a decisão da Secretária da SCTIE.



DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 21, de 01 de NOVEMBRO de 2022.

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

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE - SUBSTITUTA e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE – SUBSTITUTA, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 758/2022 e o Relatório de Recomendação nº 761 – Julho de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Lúpus Eritematoso Sistêmico, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 100, de 07 de fevereiro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 28, de 08 de fevereiro de 2013, seção 1, páginas 70-75.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA
ANA PAULA TELES FERREIRA BARRETO

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, com consequente inflamação em diversos órgãos, que pode resultar em dano tecidual e disfunção de órgãos. Sua etiologia permanece pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos para o surgimento da doença. As manifestações clínicas são polimórficas e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite¹.

O LES afeta mais as mulheres, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva^{2,3}. A incidência estimada em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano, e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas³⁻⁶. No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na região Nordeste⁷.

A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior que a da população geral e está relacionada à atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC), à maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade dos pacientes⁸⁻¹³.

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



2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT envolveu a realização de revisões sistemáticas (RS) e a avaliação de ensaios clínicos randomizados (ECR) para as sínteses de evidências. Foram adotadas ou adaptadas as recomendações de diretrizes já publicadas para as tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para as respectivas manifestações. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 2.

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

- L93.0 Lúpus discóide
- L93.1 Lúpus cutâneo subagudo
- M32.1 Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)

4. DIAGNÓSTICO

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A fadiga é uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Febre, geralmente moderada e com resposta rápida ao glicocorticoide, é verificada na maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Mialgias, perda de peso e linfadenomegalia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes com LES¹⁴.

O acometimento articular é a manifestação mais frequente, depois dos sintomas constitucionais, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença, manifestando-se, principalmente, por poliartrite ou poliartralgia simétrica e aditiva. Raramente, evolui com erosões e deformidades ósseas¹. Pode ocorrer necrose asséptica de múltiplas articulações, principalmente da cabeça do fêmur, particularmente nos pacientes em uso de glicocorticoide em dose elevada por longos períodos¹⁵. Perda de massa óssea com aumento do risco de osteoporose e fraturas geralmente está associada com uso crônico de glicocorticoide e deficiência de vitamina D decorrente da baixa exposição solar^{16,17}.

As lesões de pele são comuns e podem ser variadas. A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial (lâmpadas fluorescentes ou halógenas). A clássica lesão em asa de borboleta, caracterizada por eritema malar e no dorso do nariz, preservando o sulco naso labial, é identificada em menos de 50% dos casos¹⁸. Úlceras orais e nasais, em geral indolores, são observadas em cerca de um terço dos pacientes. As lesões do lúpus discoide manifestam-se por placas eritematosas cobertas por uma escama aderente, envolvendo comumente o couro cabeludo, as orelhas, a face e o pescoço. Inicialmente, essas lesões são hiperpigmentadas e evoluem com uma área central atrófica, com ausência de pelos¹⁸. Neste Protocolo, o lúpus discoide é abordado como uma forma de manifestação cutânea associada ao LES, sendo a sua forma isolada, sem manifestações sistêmicas, considerada uma doença dermatológica. No lúpus cutâneo subagudo, as lesões são simétricas, superficiais, não cicatriciais, localizadas em áreas fotoexpostas. Elas iniciam como pequenas pápulas eritematosas, progredindo para lesões anulares policíclicas ou papuloescamosas (psoriasiformes) e costumam estar associadas à presença do anticorpo anti-Ro/SSA¹⁸. O fenômeno de Raynaud, caracterizado por alterações vasculares (vasoconstrição e vasodilatação) que determinam mudança na coloração das extremidades (palidez, cianose e eritema), está presente em 16% a 40% dos pacientes e geralmente se associa com estresse emocional ou frio¹⁴. Na experiência clínica, alopecia, geralmente difusa ou frontal, é um achado frequente, constituindo-se em um bom marcador de agudização do LES.

Pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, podendo ser clínica ou subclínica, e ocorre em até 55% dos pacientes¹⁹. O derrame pericárdico geralmente é pequeno e detectável apenas por ecocardiografia, raramente evoluindo para tamponamento cardíaco ou pericardite constrictiva. Miocardite está frequentemente associada à pericardite, ocorrendo em cerca de 25% dos casos. Acometimento valvar é frequentemente detectado por ecocardiografia e o espessamento valvar é a alteração mais encontrada. Endocardite de Libman-Sacks caracteriza-se por lesões verrucosas, localizadas especialmente nas valvas aórtica e mitral, sendo descritas em até 43% dos pacientes²⁰. Geralmente, apresenta um curso clínico silencioso, podendo, em raros casos, evoluir com eventos tromboembólicos e endocardite infecciosa. Episódios tromboembólicos também podem estar associados à presença de anticorpos antifosfolípidos e ao uso crônico de glicocorticoide ou de anticoncepcional oral²¹. Doença arterial coronariana, outra manifestação muito importante, está relacionada ao processo acelerado de aterogênese e com morbidade e mortalidade precoces²².

Acometimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes. A manifestação mais comum é a pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral; mais raramente, podem ocorrer hipertensão arterial pulmonar e pneumonite lúpica. A hipertensão pulmonar geralmente é de intensidade leve a moderada, ocorrendo em 12% a 23% dos casos. O quadro agudo de pneumonite cursa



com febre, tosse, hemoptise, pleurisia e dispneia, detectada em até 10% dos pacientes²³. Síndrome do pulmão encolhido e hemorragia alveolar aguda ocorrem mais raramente^{24,25}.

Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positividade do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia. Quando não tratada de modo adequado e precoce, a nefrite lúpica, sobretudo nas formas proliferativas, podem evoluir para insuficiência renal crônica. Esse risco é maior nas recidivas da nefrite e em pacientes não caucasianos¹.

Sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer nos pacientes com LES, sendo possível dividi-los em eventos primários (danos imunomediados ou por doença vascular) ou secundários (repercussão da doença em outros órgãos ou complicações do tratamento). O Colégio Americano de Reumatologia propôs uma nomenclatura padronizada para a classificação de 19 manifestações neuropsiquiátricas atribuídas ao LES e subdivididas em sistema nervoso central (crises convulsivas, meningite asséptica, cefaleia, doença cérebro vascular, síndromes desmielinizantes, mielopatia, desordens do movimento, estado confusional agudo, desordens de ansiedade, disfunção cognitiva, alterações do humor e psicose) e periférico (poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, desordens autonômicas, mononeuropatia, miastenia gravis, neuropatia craniana, plexopatia e polineuropatia)²⁶. Diagnósticos diferenciais devem sempre ser considerados. A prevalência destas manifestações pode variar de 21% a 95%, dependendo da população estudada e dos métodos de avaliação e definição dos casos. O lúpus neuropsiquiátrico geralmente se manifesta nos primeiros anos de doença e tem associação com atividade de doença²⁷, relacionando-se com perda de qualidade de vida, maior morbidade e diminuição da sobrevida. Há relato de aumento de 10 vezes na taxa de mortalidade de pacientes com lúpus neuropsiquiátrico, quando comparados à população em geral²⁸.

Ao longo da evolução clínica, observam-se períodos de exacerbação e atividade de doença. Este padrão evolutivo pode ser resumido em 3 modelos²⁹:

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

A distribuição percentual dos pacientes nesses padrões pode variar de acordo com a população estudada e com as ferramentas utilizadas para quantificar atividade de doença. Comprovadamente, a atividade de doença, independentemente da ferramenta utilizada para sua medida, determina dano cumulativo ao longo

do tempo, o que se correlaciona diretamente com aumento de mortalidade³⁰. Além da atividade de doença, o uso de corticoide de forma contínua e em doses acima de 7,5 mg/dia determina de maneira independente maior dano acumulado e consequentemente incremento da mortalidade^{31,32}.

4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

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

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

A solicitação dos exames deve basear-se na avaliação clínica de cada paciente. Algumas das alterações que podem ser observadas nos exames estão descritas nos critérios de classificação da doença. Caso sejam observadas, a conduta é definida pelo médico assistente, que deve ser capacitado para o tratamento desta doença.

4.3. Critérios da *American College of Rheumatology (ACR) 1982/1997*

O paciente pode ser classificado com LES a partir da presença de, pelo menos, 4 dos 11 critérios descritos no Quadro 1, em qualquer momento da vida dos pacientes, propostos pelo *American College of Rheumatology (ACR)* em 1982³³ e revisados em 1997³⁴ e aceitos universalmente:

Quadro 1 - Critérios ACR 1987/1999 para Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Critérios
Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial
Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.
Úlcera bucal: ulceração bucal ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.
Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
Serosite: a) pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
Alteração renal: a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
Alteração neurológica: a) convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); ou b) psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos).
Alterações hematológicas: a) anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia de menos de 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia de menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia de menos de 100.000/mm ³ na ausência de uso de fármacos causadores.
Alterações imunológicas: a) presença de anti-DNA nativo; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolipídeos baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo por, pelo menos, 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de medicamentos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Fonte: *American College of Rheumatology (ACR)*^{33,34}.

Embora o FAN esteja presente em mais de 95% dos pacientes com a doença ativa, o teste apresenta baixa especificidade, de modo que o FAN pode ser encontrado em 13% das pessoas saudáveis. Títulos de FAN acima de 1:80 são considerados significativos³⁵. Nos casos com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, deve-se realizar a pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB.

Dosagens de anticorpos anti-DNA nativo e anticorpos anti-Sm são consideradas testes específicos, mas têm menor sensibilidade. A presença de anticorpos tem valor clínico quando ocorrer em pacientes com manifestações compatíveis com o diagnóstico de LES.

4.4. Critérios SLICC 2012

Em 2012, os critérios SLICC foram elaborados pela revisão dos critérios da ACR de 1997. Os critérios SLICC possuem maior sensibilidade, porém menor especificidade em comparação com os critérios do ACR de 1997 (sensibilidade de 97% versus 83% e especificidade de 84% versus 96%, respectivamente). Já são critérios validados pela comunidade científica mundial e seu uso é recomendado em diretrizes clínicas, além de serem utilizados em estudos clínicos^{36,37}.

De acordo com os critérios SLICC, o paciente pode ser classificado como com LES quando apresentar, pelo menos, quatro dos critérios a seguir, incluindo pelo menos um critério clínico e um critério imunitário ou se apresentar biópsia renal compatível com nefrite lúpica na presença de FAN ou anticorpos anti-dsDNA. Os critérios, descritos no Quadro 2, são cumulativos e não necessitam ser concomitantes.

Quadro 2 - Critérios SLICC 2012 para classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Critérios clínicos
Lúpus cutâneo agudo: eritema malar (não é contabilizado se for lesão discoide), lúpus bolhoso, variante com necrose epidérmica tóxica, eritema maculopapular, eritema fotossensível (na ausência de dermatomiosite) ou lúpus cutâneo subagudo (anular policíclico ou psoriasiforme não cicatricial, apesar de poder evoluir com alteração de pigmentação ou teleangiectasias).
Lúpus cutâneo crônico: eritema discóide localizado (acima do pescoço) ou generalizado (acima e abaixo do pescoço), lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite (lúpus profundus), lúpus mucoso, lúpus eritematoso tumidus, eritema pérmio ou sobreposição de lúpus discoide e líquen plano.
Alopecia não cicatricial: afinamento difuso ou fragilidade capilar com quebra visível de cabelos (na ausência de outras causas, tais como alopecia areata, alopecia androgênica, medicamentos, deficiências vitamínicas ou ferropenia).
Úlceras orais ou nasais: ulcerações geralmente pouco dolorosas localizadas no palato, boca e língua ou úlceras nasais (na ausência de outras causas, tais como vasculites, doença de Behçet, infecções – herpes vírus, doença intestinal inflamatória, artrite reativa, medicamentos ou comidas ácidas).
Alterações articulares: sinovite em duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular ou artralgia em duas ou mais articulações e rigidez matinal maior que 30 minutos.
Serosites: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural ou dor pericárdica típica por mais de um dia ou derrame pericárdico ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite (na ausência de outras causas, tais como infecção, uremia ou síndrome de Dressler).
Alterações renais: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) representando mais de 500 mg de proteínas nas 24 horas ou presença de cilindros hemáticos.
Alterações neurológicas: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana ou estado confusional agudo (na ausência de vasculites primárias, infecções, distúrbios hidroeletrólíticos, distúrbios metabólicos, uremia, medicamentos, intoxicações ou diabetes melito).
Anemia hemolítica: presença de anemia hemolítica.
Leucopenia ou linfopenia: contagem de leucócitos $<4.000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1.000/\text{mm}^3$, em pelo menos uma ocasião (na ausência de outras causas, tais como síndrome de Felty, medicamentos ou hipertensão portal).

Trombocitopenia: contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ em pelo menos uma ocasião (na ausência de outras causas, tais como medicamentos, hipertensão portal ou púrpura trombocitopênica trombótica).
Crítérios imunológicos
Fator Antinuclear: fator antinuclear acima do valor de referência.
Anti-DNA nativo: anti-DNA nativo acima do valor de referência ou 2 vezes acima do valor de referência quando testado por ELISA.
Anti-Sm: anticorpo anti-Sm positivo.
Antifosfolídeos: qualquer um dos seguintes: anticoagulante lúpico positivo; VDRL falso-positivo; anticardiolipinas (IgA, IgG ou IgM) em títulos moderados ou altos ou anti-beta 2-glicoproteína 1 (IgA, IgG ou IgM) positivo.
Complementos reduzidos (abaixo do limite inferior da normalidade de acordo com a técnica do laboratório): frações C3, C4 ou CH50.
Coombs direto: Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Fonte: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*³⁶.

4.5. Critérios Eular/ACR 2019

Em 2019, foram publicados os critérios da *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (Eular/ACR), baseado em sete domínios clínicos e três laboratoriais. Na coorte de validação, a sensibilidade e a especificidade destes critérios de classificação foram, respectivamente, 96,1% e 93,4%³⁸⁻⁴⁰.

O paciente pode ser classificado como com LES se tiver pontuação ≥ 10 , sendo que, em cada domínio, deve ser utilizada a maior pontuação. Ainda, é condição necessária a positividade de FAN $\geq 1:80$. Uma revisão sistemática e meta-regressão que incluiu 13.080 casos mostrou uma sensibilidade de 98% do FAN $\geq 1:80$ para o LES⁴¹. Os critérios estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3 - Critérios Eular/ACR 2019

Domínio Constitucional	Pontuação	Domínio hematológico	Pontuação
Febre	2	Leucopenia	3
Domínio Cutâneo		Plaquetopenia	4
Alopecia não cicatricial	2	Hemólise autoimune	4
Úlceras orais	2	Domínio renal	
Lúpus cutâneo subagudo ou Lúpus Eritematoso Discoide	4	Proteinúria $\geq 0,5$ g/24 horas	4
Lúpus cutâneo agudo	6	Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V	8
Domínio articular		Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV	10
Sinovite ou dor à palpação ≥ 2 articulações e rigidez matinal ≥ 30 minutos	6	Domínio dos anticorpos antifosfolípidicos	
Domínio neurológico		aCL (IgG > 400 PL ou anti-B2GPI IgG > 40 ou LAC+)	2
Delírio	2	Domínio complemento	
Psicose	3	C3 baixo ou C4 baixo	3
Convulsão	5	C3 e C4 baixos	4
Domínio serosas		Domínio dos anticorpos altamente específicos	



Derrame pleural ou pericárdico	5	Anti-dsDNA	6
Pericardite aguda	6	Anti-Smith	6

Fonte: *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology*³⁸.

Legenda: aCL: Anticorpos anticardiolipina; anti-B2GPI: Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1; LAC: Anticoagulante lúpico

4.6. Avaliação da atividade do LES

A atividade da doença pode ser avaliada pela combinação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Existem vários índices com sensibilidade semelhante⁴² para avaliar a atividade da doença, tais como: SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)^{43,44}, SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*)⁴⁵ e BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*)⁴⁶.

A ferramenta mais utilizada para avaliar a atividade de doença tem sido o SLEDAI (Apêndice 1). Assim, por avaliar a atividade global de doença, o SLEDAI é um fator determinante de dano acumulado. O aumento no escore do SLEDAI associa-se ao aumento da mortalidade, do seguinte modo^{31,43,47}:

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

Há ferramentas variantes do SLEDAI e uma das mais utilizadas nos estudos clínicos tem sido o SELENA-SLEDAI, que consiste no SLEDAI com modificações de alguns descritores com validação e aplicação relativamente simples na prática clínica. Apresenta 24 descritores que englobam 9 órgãos/sistemas e considera somente alterações relacionadas ao LES no intervalo de 10 dias antes da consulta⁴⁸.

Outra ferramenta, conhecida como SRI (*Systemic Lupus Erythemthosus Response Index*), tem sido validada em ensaios clínicos desenvolvidos para estudar novos medicamentos no tratamento de pacientes com LES. Trata-se de uma ferramenta composta que, além de considerar a melhora de 4 pontos no escore do SELENA-SLEDAI, inclui a não piora avaliada pelo escore BILAG⁴⁹.

A detecção de lesão irreversível ou sequela decorrente da doença ou do tratamento empregado no controle da atividade de doença pode ser medida por meio do índice de dano SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology DAMAGE INDEX*)⁵⁰.

O conhecimento de fatores de risco para pior prognóstico, assim como das complicações da doença, é importante para melhorar a condução do tratamento desses pacientes.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluem-se neste Protocolo de tratamento todos os pacientes com o diagnóstico confirmado de LES, segundo os critérios de classificação do ACR 1982/1997, do SLICC 2012 ou do Eular/ACR 2019.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas do uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizado neste Protocolo.

7. CASOS ESPECIAIS

Lúpus induzido por medicamentos (LDR)

As manifestações clínicas surgem após a administração de medicamentos, sendo hidralazina e procainamida os mais frequentemente envolvidos. Também têm sido descritos casos associados ao uso de medicamentos anti-TNF. Os sintomas podem ser semelhantes aos de LES, havendo comprometimento cutâneo, musculoesquelético, sintomas constitucionais e serosites. Raramente, ocorrem alterações hematológicas graves, acometimento neuropsiquiátrico ou renal. Caracteriza-se pela presença de anticorpos anti-histona. As manifestações desaparecem com a retirada do fármaco desencadeante⁵¹. O tratamento envolve uso de medicamentos para o controle dos sintomas, como analgésicos comuns e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e, em casos refratários, glicocorticoides, como a prednisona em dose de 0,5 mg/kg/dia até a resolução do quadro clínico.

Lúpus na gestação

Mulheres lúpicas geralmente têm fertilidade preservada. Durante a gestação, as complicações obstétricas são maiores, assim como o risco de exacerbação da doença, especialmente no puerpério. O prognóstico é melhor para ambos, mãe e feto, quando a doença está em remissão há, pelo menos, 6 meses antes da concepção. Durante a gestação, há maior prevalência de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, sofrimento fetal e morte fetal, principalmente em mulheres com nefrite lúpica e presença de anticorpos antifosfolípidos⁵².



O tratamento pode ser realizado com glicocorticoide e antimaláricos, nas doses indicadas no item esquema de administração, além de todos os cuidados e orientações preconizados para os demais pacientes com LES. Imunossupressores geralmente são contraindicados durante a gestação. Em casos excepcionais com maior gravidade, podem ser utilizadas a azatioprina ou a ciclosporina para controle da atividade de doença. Nestes casos, uma ampla discussão com a paciente, sua família e o médico obstetra deve ser realizada, para que a decisão seja compartilhada, avaliando riscos e benefícios⁵³⁻⁵⁵.

Lúpus neonatal

É uma condição clínica caracterizada por graus variados de bloqueio cardíaco fetal, trombocitopenia, alterações hepáticas e cutâneas relacionadas com a passagem transplacentária de autoanticorpos maternos, especialmente anti-Ro/SSA e anti-La/SSB⁵⁶. O bloqueio cardíaco fetal pode ocorrer em até 2% das mães com anti-Ro/SSA positivo e 5% das mães com anti-Ro/SSA e anti-La/SSB positivo, podendo haver risco ainda maior naqueles casos com bloqueio cardíaco fetal prévio⁵⁷.

Em mulheres grávidas com anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB positivos é recomendada a realização de ecocardiograma fetal semanal a partir da semana 16 até a semana 26⁵⁷. Alguns autores recomendam complementar este acompanhamento ecocardiográfico fetal a cada 2 semanas depois da 26ª semana até a 34ª semana de gestação⁵⁸. O tratamento do bloqueio cardíaco fetal depende da gravidade e é realizado com glicocorticoide que atravessem a barreira placentária, tais como dexametasona ou betametasona, em doses que variam de acordo com a gravidade. Embora não uniformemente efetivos, apresentam benefício em bloqueios de 1º e 2º graus, o que até o momento não foi demonstrado em bloqueio de 3º grau.

Em casos graves com cardiomiopatia, fibroelastose endocárdica e hidropsia fetal, além do glicocorticoide pode ser considerado o uso de imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese. Nestas situações, geralmente as condições do feto são ameaçadoras à vida e o tratamento é feito em nível hospitalar, onde a interrupção da gestação pode acontecer a qualquer momento. Entretanto, há riscos da terapia com glicocorticoide para mãe e para a criança, tais como infecção, hipertensão, necrose avascular, diabetes gestacional, oligodramnia, restrição do crescimento e ainda potenciais efeitos neurocognitivos⁵⁹.

As demais manifestações tendem a ser leves e geralmente estarão resolvidas até o 6º mês de vida da criança. O uso da hidroxicloroquina tem sido recomendado devido ao potencial benefício em diminuir o risco de bloqueio cardíaco fetal^{57,60}.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Os objetivos do tratamento do LES são⁶¹:

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

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

Entre as medidas não medicamentosas, o exercício físico aeróbico parece ser uma medida eficaz e adequada na redução da fadiga causada pela doença, conforme revisões sistemáticas de 2016 e 2017^{62,63}.

O tratamento do LES envolve inicialmente medidas gerais, listadas a seguir^{2, 37, 64-66}:

- aconselhamento, suporte e orientação por meio de tratamento multidisciplinar para o paciente e seus familiares, informar sobre a doença e sua evolução, possíveis riscos e recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento; transmitir otimismo e motivação para estimular a adesão ao tratamento e o cumprimento dos projetos de vida;
- orientação dietética para prevenção e controle de osteoporose, dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica (HAS); dar preferência para uma dieta balanceada, com baixo teor de sal, carboidratos e lipídios, especialmente nos usuários crônicos de glicocorticoide; considerar a dieta rica em cálcio ou suplementação quando necessário⁶⁷;
- suplemento de vitamina D, objetivando manter níveis séricos de 25 (OH) vitamina D sérica maiores que 30 ng/mL, para todos os pacientes;
- prevenção da osteoporose nos usuários crônicos de glicocorticoide, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose, publicado pelo Ministério da Saúde e disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas#O>.
- exercícios físicos regulares aeróbicos para melhorar e manter o condicionamento físico dos pacientes; evitar exercícios nos períodos de importante atividade sistêmica da doença;

- proteção contra a luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta, por meio de barreiras físicas, como roupas com mangas longas, gola alta e uso de chapéus; evitar exposição direta ou indireta ao sol e às lâmpadas fluorescentes ou halógenas. Deve-se usar fotoprotetores em áreas fotoexpostas, reaplicando a intervalos regulares;
- avaliação ginecológica anual, com exame clínico das mamas e do colo do útero para detecção de displasia cervical causada por HPV;
- avaliação oftalmológica a cada 12 meses, especialmente para pacientes em uso de antimaláricos;
- consulta odontológica periódica para preservação da saúde bucal;
- atualização do calendário vacinal, incluindo vacinação anual contra o vírus da gripe⁶⁸, vacina para hepatite B e vacina pneumocócica. Em pacientes com LES e em uso de imunossuppressores, deve-se evitar vacinas com vírus vivos atenuados, especialmente tríplice viral e contra febre amarela;
- suspensão do tabagismo;
- pesquisar de Tuberculose (TB) ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb) antes de se iniciar o uso de imunossuppressores, incluindo glicocorticoides em doses acima de 20 mg/dia;
- investigação sorológica e tratamento para sífilis, hepatite B, hepatite C e HIV antes do início do tratamento;
- tratamento empírico com anti-helmíntico para estrogiloidíase antes de iniciar o uso dos medicamentos imunossuppressores (o anti-helmíntico pode ser repetido a cada 6 a 12 meses, dependendo das condições socioeconômicas e hábitos dietéticos dos pacientes);
- para pacientes com nefrite lúpica, uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril, enalapril) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (losartana potássica) como antiproteinúricos para todos os pacientes (exceto em caso de contraindicação). Nestes casos, deve-se evitar medicamentos nefrotóxicos, especialmente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs);
- realizar prevenção e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares, tais como sedentarismo, diabetes melito, HAS (pressão arterial alvo menor que 130 x 80 mmHg), dislipidemia (LDL alvo menor que 100 mg/dL) e obesidade - o uso de medicamentos hipolipemiantes pode ser feito, conforme PCDT da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, publicado pelo Ministério da Saúde e disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas#D>;
- profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* nos casos de infecções prévias ou nos pacientes com linfopenia menor que 500mm³ persistente, especialmente se associadas à hipocomplementemia adquirida ou genética; e
- orientações a respeito da anticoncepção (havendo necessidade de uso de anticoncepcionais orais, dar preferência para os sem ou com baixa dose de estrogênio. Não é aconselhado o uso de anticoncepcionais orais em pacientes com LES e história de doença cardiovascular ou risco aumentado

para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Deve-se evitar a concepção nos períodos de atividade da doença ou durante o tratamento com medicamentos contraindicados na gestação).

O tratamento medicamentoso consiste de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), glicocorticoides (betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona) e diversos tipos de imunossuppressores ou imunomoduladores, a depender do órgão ou sistema afetado pela doença^{2,37,66}.

Todos os pacientes com LES têm indicação para uso de antimaláricos, exceto em situações envolvendo reações de hipersensibilidade ou desenvolvimento de complicações relacionadas a estes medicamentos, especialmente maculopatia. Os antimaláricos têm demonstrado eficácia em controlar manifestações leves de atividade de doença, diminuir exacerbações, melhorar sobrevida, limitar cronicidade e permitir redução da dose de glicocorticoides^{37,69-71}.

Os glicocorticoides são os medicamentos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. Apresentam inúmeros eventos adversos e, por isso, devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona menor ou igual a 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar glicocorticoides, tais como a azatioprina e o metotrexato^{72,73}.

O belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano cujo mecanismo de ação se dá pela ligação ao BLyS (*B Lymphocyte Stimulator*) solúvel, impedindo sua ligação ao linfócito B, diminuindo sua maturação, diferenciação e sobrevida. O medicamento está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para terapia adjuvante em pacientes adultos com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex.: anti-DNA nativo positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão, incluindo AINES, glicocorticoide, antimaláricos ou outros imunossuppressores. O belimumabe foi avaliado e não incorporado no âmbito do SUS. A análise conduzida apontou baixa qualidade dos estudos que comparam seu benefício e segurança, frente aos tratamentos já disponibilizados pelo SUS, além do seu alto custo⁷⁴. Por isso, este Protocolo não preconiza o uso de belimumabe para o tratamento do LES.

O rituximabe, anticorpo monoclonal quimérico que desencadeia depleção de linfócitos B, apesar de não ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratamento do LES, apresenta relatos e séries de casos sobre seu uso em pacientes com doença grave e refratária. A experiência clínica com o uso do rituximabe no LES mostra um papel importante no tratamento de pacientes com doença grave e refratária

ao tratamento convencional, especialmente nos casos de acometimento renal, mas também musculoesquelético, hematológico, cutâneo e neurológico⁷⁵⁻⁷⁷. Entretanto, estudos que avaliaram o rituximabe em pacientes com doença moderada à grave com acometimento renal e extra renal não apresentaram superioridade de eficácia em relação ao placebo, apesar de um perfil de segurança adequado. Há grande discussão a respeito das limitações destes estudos, o que talvez não tenha permitido mostrar os benefícios do seu uso⁷⁸. Este Protocolo não preconiza o uso de rituximabe para o tratamento do LES.

8.1. Manifestações cutâneas

O tratamento dependerá da extensão e da gravidade do comprometimento cutâneo. Preconiza-se aos pacientes a não exposição ao sol devido à relação entre radiação UV-B e fotossensibilidade e outras lesões cutâneas do LES. O uso de glicocorticoide tópico, como dexametasona, para lesões isoladas também pode ser considerado. As lesões do lúpus cutâneo subagudo costumam responder bem ao uso de antimaláricos isolados ou em combinação com terapia tópica⁷⁹.

O uso de fotoprotetor solar tem mostrado benefícios em pacientes com manifestações cutâneas e sistêmicas da doença e deve ser recomendado a todos os pacientes. Dá-se preferência aos fotoprotetores com ação bloqueadora UV-A e UV-B, resistentes à água e com FPS 30, pelo menos. Além disto, medidas físicas devem ser estimuladas, tais como sombrinhas, roupas e chapéus⁸⁰⁻⁸⁶.

Pacientes com lesões cutâneas disseminadas devem utilizar glicocorticoide sistêmico em associação com imunossupressores. Uma revisão sistemática do grupo Cochrane de 2009 e sua atualização de 2017 avaliou a eficácia e a segurança do uso de azatioprina, hidroxicloroquina, clofazimina, dapsona, sais de ouro, metotrexato, alfa-interferona, fenitoína, retinoides, sulfasalazina, bloqueadores da calcineurina tópicos (pimecrolimo e tacrolimo), agentes biológicos (etanercepte, efalizumabe, infliximabe e rituximabe) e talidomida nos pacientes com lúpus discoide^{87,88}. Hidroxicloroquina e acitretina mostraram-se eficazes em aproximadamente 50% dos pacientes, embora tais medicamentos não tenham sido testados contra placebo nesta situação. Além disso, eventos adversos foram mais frequentes e mais graves com o uso da acitretina. Não havendo evidências científicas suficientes na literatura atual que embasem o uso dos outros medicamentos avaliados nessa revisão para a manifestação de lúpus discoide, a hidroxicloroquina deve ser o medicamento utilizado como primeira escolha. Nos pacientes que apresentam manifestações cutâneas refratárias aos glicocorticoides e aos antimaláricos, pode-se associar metotrexato na dose de 10 a 20 mg/semana, podendo ser aumentado até 25 mg/semana⁷², ou azatioprina⁸⁹.

Embora não existam estudos controlados, talidomida se mostrou uma opção para casos com lesões cutâneas refratárias, desde que os pacientes não apresentem risco de gravidez. O primeiro estudo usando talidomida em LES foi publicado em 1993⁹⁰. Nesse estudo, 23 pacientes com LES e lesões cutâneas refratárias ao uso de glicocorticoide e cloroquina receberam talidomida na dose inicial de 300 mg/dia. Três deles necessitaram suspender o medicamento por eventos adversos (sonolência e alergia) e 18 dos 20 pacientes apresentaram desaparecimento das lesões ativas, sendo 2 com resposta parcial. Como a reativação das lesões foi comum, preconiza-se a utilização da menor dose de manutenção possível (25-100 mg/dia). Outros estudos também demonstraram a eficácia de talidomida em pacientes com lesões cutâneas refratárias⁹¹⁻¹⁰¹, sendo preconizada neste Protocolo.

8.2. Manifestações articulares

Artrite crônica com recidivas frequentes ocorre em cerca de 10% dos pacientes. O tratamento geralmente é feito com AINES, antimaláricos¹⁰² ou glicocorticoides. Nos casos refratários, pode-se optar por metotrexato¹⁰³. Um ensaio clínico duplo-cego brasileiro randomizou pacientes lúpicos com atividade leve para participarem de grupo placebo ou grupo metotrexato, com o objetivo de avaliar a resposta clínica e a capacidade de reduzir a necessidade do uso de glicocorticoide sistêmico em pacientes que não estivessem recebendo antimalárico. Após 6 meses de seguimento, os seguintes resultados foram obtidos, comparando os grupos tratados e não tratado com metotrexato: o número de pacientes com lesões cutâneas ativas (lesão discoide ou eritema malar) foi de 16% versus 84%; o de pacientes com manifestações articulares (artralgia ou artrite) foi de 5% versus 84%; e o de pacientes com redução de, pelo menos, 50% na dose do glicocorticoide em relação à dose inicial foi de 72,2% versus 5%, evidenciando claramente os melhores resultados clínicos com o uso de metotrexato⁷².

Já uma revisão sistemática publicada em 2014 confirmou os bons resultados do metotrexato em reduzir níveis leves a moderados de atividade de doença e ser uma boa opção para poupar uso de glicocorticoide¹⁰⁴.

8.3. Manifestações neuropsiquiátricas

Complicações neuropsiquiátricas em pacientes com LES incluem manifestações focais ou difusas, agudas ou crônicas. As mais graves são convulsões, psicose, mielite transversa, doença cerebrovascular e distúrbios do movimento. O diagnóstico deve ser confirmado após a exclusão de infecções, eventos adversos de medicamentos e alterações hidroeletrólíticas ou metabólicas^{105,106}. O tratamento dos pacientes com acometimento neuropsiquiátrico grave envolve o uso de terapia de controle específico para cada

manifestação (por exemplo, anticonvulsivante para convulsões e antipsicóticos para psicose), glicocorticoide sistêmico em doses imunossupressoras e ciclofosfamida.

Revisão sistemática do grupo Cochrane encontrou evidência de superioridade de ciclofosfamida em relação à metilprednisolona em pacientes com diagnóstico de LES e acometimento neuropsiquiátrico, caracterizado por convulsões, síndrome cerebral orgânica ou neuropatia craniana¹⁰⁷. Neste estudo, foi incluído um ensaio clínico randomizado com 32 pacientes com lúpus neuropsiquiátrico, comparando o uso de ciclofosfamida e metilprednisolona. No grupo que utilizou ciclofosfamida, houve 94,7% (18/19) de resposta terapêutica versus 46,2% (6/13) no grupo com metilprednisolona, no período de 24 meses (RR 2,05, IC95% 1,13 – 3,73). O NNT para a resposta terapêutica foi 2 (IC 95% 1 a 6). O uso de ciclofosfamida foi associado à redução da dose de glicocorticoide, bem à redução significativa no número de convulsões mensais. Todos os pacientes do grupo ciclofosfamida tiveram melhora eletroencefalográfica, e não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos eventos adversos. Assim, caso o paciente não apresente resposta ao uso de glicocorticoides, deve utilizar ciclofosfamida^{108,109}.

8.4. Manifestações renais

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

O tratamento da nefrite lúpica (NL) envolve o uso de glicocorticoide e outros imunossupressores, além de medidas gerais, tais como cessação do tabagismo, uso de medicamentos renoprotetores (inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador de receptores da angiotensina) e controle da pressão arterial. A utilização de prednisona por via oral ou de pulsos de metilprednisolona intravenosa evidencia melhora ou estabilização da função renal¹⁰⁹⁻¹¹². Pacientes com nefrite proliferativa devem ser tratados com glicocorticoide em doses altas por um período de 6 a 8 semanas, com posterior redução gradativa da dose¹¹³. A pulsoterapia com metilprednisolona é preconizada para casos graves com disfunção renal aguda¹¹⁴. As recomendações da EULAR publicadas em 2019 incluem o uso de glicocorticoides em doses menores e a manutenção com a dose mínima possível de glicocorticoides pelo menor tempo necessário, a fim de reduzir os eventos adversos¹¹⁵.

O uso de agentes imunossupressores citostáticos está indicado no tratamento dos casos de glomerulonefrite proliferativa. A ciclofosfamida intravenosa pode ser inicialmente sob a forma de pulsos mensais por seis meses¹¹⁵. Alguns autores recomendam doses menores de ciclofosfamida (500 mg) a cada 15 dias por um

período de 3 meses, introduzindo precocemente azatioprina para terapia de manutenção¹¹⁶. No entanto, como a ciclofosfamida não é capaz de controlar todos os casos e devido à sua alta toxicidade e eventos adversos, especialmente risco de infecções, surgimento de neoplasias e indução de infertilidade, novas terapêuticas têm sido propostas¹¹⁷.

Uma meta-análise evidenciou que o uso concomitante de azatioprina ou ciclofosfamida e tratamento com glicocorticoide diminuiu a incidência da progressão para insuficiência renal terminal e a mortalidade total quando comparado com o glicocorticoide isolado¹¹⁰. Estudos do Instituto Nacional de Saúde americano demonstraram que a probabilidade de evitar progressão para insuficiência renal em 10 a 12 anos em pacientes de alto risco foi de 90% com ciclofosfamida, de 60% com azatioprina e de 20% com prednisona¹¹¹. O benefício da ciclofosfamida na nefrite lúpica começou a ser demonstrado em estudo que avaliou a função renal de pacientes que utilizaram prednisona por via oral ou medicamentos imunossupressores. Os resultados mostraram que a combinação de ciclofosfamida intravenosa e prednisona em dose baixa foi superior ao uso de prednisona em dose alta isolada na preservação da função renal^{111,112,118}. O seguimento desses mesmos pacientes, reavaliados após 4 anos, demonstrou resultados semelhantes.

Um ensaio clínico randomizado com 82 pacientes apresentando nefrite proliferativa comparou pulsos de 1 g/m² de metilprednisolona mensal por 12-36 meses, pulsos de 1 g/m² de ciclofosfamida mensal por 6 meses seguido por pulsos trimestrais por 24 meses e a combinação dos dois esquemas. Os pacientes que utilizaram somente glicocorticoide tiveram maior probabilidade de duplicar a creatinina sérica do que os que usaram esquemas com ciclofosfamida. O seguimento de cerca de 11 anos mostrou que o grupo que recebeu pulsoterapia combinada apresentou significativamente menor número de pacientes que duplicaram a creatinina sérica, quando comparado aos outros grupos. O risco cumulativo de infecções graves não foi diferente entre os 3 grupos¹¹⁹.

Outro ensaio clínico randomizado comparou o uso de ciclofosfamida intravenosa e oral administrada em forma de pulsoterapia com o uso de ciclofosfamida oral de forma contínua¹²⁰. Trinta e dois pacientes com nefrite proliferativa foram randomizados em dois grupos. Dezesesseis deles receberam esquema de pulsoterapia de 10 mg/kg de ciclofosfamida intravenosa a cada 3 semanas por 9 semanas, seguido por pulsoterapia oral de 10 mg/kg de ciclofosfamida mensal até a 104ª semana. O outro grupo também com 16 pacientes recebeu esquema com 2 mg/kg/dia de ciclofosfamida. Ambos os grupos usaram metilprednisolona associada e, após o término do uso de ciclofosfamida, iniciaram azatioprina. O acompanhamento do estudo teve duração de 3,7 anos para o grupo pulsoterapia com CFF e de 3,3 anos para o grupo ciclofosfamida de forma contínua. Os resultados foram semelhantes nos 2 grupos, tanto para controle da doença quanto para



eventos adversos. O estudo sustentou a possibilidade de uso de ciclofosfamida oral de forma contínua como opção à pulsoterapia de ciclofosfamida¹²⁰.

Pacientes com contraindicação ou refratários ao tratamento com ciclofosfamida ainda são um desafio para o tratamento. O micofenolato de mofetila tem sido empregado para o tratamento da NL com bons resultados, especialmente em pacientes com formas proliferativas (focal e difusa) e membranosa. Revisão sistemática demonstrou que o micofenolato de mofetila é tão efetivo quanto a ciclofosfamida para induzir remissão da nefrite lúpica com menos eventos adversos e é uma boa alternativa para a terapia de manutenção¹²¹. Dois consensos internacionais (Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo) e o Consenso nacional para manejo da nefrite lúpica recomendam seu uso tanto na primeira linha, quanto na falha à ciclofosfamida^{115,122,123}.

Nos pacientes com nefrite membranosa pura, o tratamento é controverso. Podem ser utilizados glicocorticoides ou agentes imunossupressores, na dependência do quadro de síndrome nefrótica. Entre os imunossupressores podem ser indicadas ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina e micofenolato de mofetila^{2, 115, 121,123}.

Revisão sistemática de 2013 sugeriu que micofenolato de mofetila possa ser utilizado também em manifestações lúpicas não renais, com bons resultados no controle de atividade de doença, na redução de exacerbações e com efeito poupador de glicocorticoide ao longo do tempo¹²⁴. Assim, o uso de micofenolato de mofetila no âmbito do SUS foi avaliado pela Conitec, conforme Relatório de Recomendação nº 358/2018¹²⁵. À época, em função do medicamento não possuir indicação em bula para o uso no tratamento da nefrite lúpica, a decisão de incorporação ficou pendente de autorização de uso excepcional pela Anvisa. No entanto, em abril de 2022, a Anvisa autorizou a indicação do medicamento para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III a V. Assim, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 46/2022, o micofenolato de mofetila foi incorporado no âmbito do SUS para tratamento de nefrite lúpica¹²⁵.

O tacrolimo é um fármaco inibidor da calcineurina que desencadeia diminuição dos níveis de interleucina-2 (IL-2) e outras citocinas que atuam preferencialmente no funcionamento dos linfócitos T. Este medicamento tem sido utilizado em algumas situações no LES, mas ainda as evidências científicas, tanto em manifestações renais quanto extra-renais, são pequenas e predominantemente voltadas para população asiática sem resultados a longo prazo¹²⁶⁻¹²⁸. Um levantamento de revisões sistemáticas e meta-análises de 2017 sobre o tratamento das manifestações renais concluiu que tanto o tacrolimo como o micofenolato de mofetila são mais eficazes e seguros do que a ciclofosfamida, enquanto que a eficácia e a segurança são comparáveis entre o tacrolimo e o micofenolato de mofetila na terapia de indução¹²⁸. A terapia de combinação de



tacrolimo e o micofenolato de mofetila em baixas doses pode ser uma opção para pacientes com NL. Já seu uso combinado é superior ao tacrolimo ou ao micofenolato de mofetila em monoterapia, mas são necessárias mais evidências que avaliem os resultados em longo prazo e na manutenção dos pacientes, especialmente para avaliar o risco de toxicidade renal destes fármacos¹²⁹.

Ainda, a biópsia renal deve ser feita, sempre que possível e quando houver indicação. Quando não for possível, o tratamento deve ser orientado com base na inferência da classe histológica baseado em dados clínicos (como hipertensão arterial) e laboratoriais (creatinina, urina tipo I, proteinúria 24 horas ou relação proteína/creatinina).

8.5. Manifestações hematológicas

Os pacientes com LES podem desenvolver complicações hematológicas graves, como anemia hemolítica autoimune ou plaquetopenia. O tratamento de escolha para anemia hemolítica tem sido glicocorticoide em doses que dependem da gravidade da apresentação. O período de tratamento é variado, em média 4 a 6 semanas, com posterior redução, dependendo da resposta. Setenta e cinco por cento dos pacientes responde satisfatoriamente a esta terapêutica¹³⁰. Nos casos graves, pode ser usada pulsoterapia com metilprednisolona¹³¹. Nos casos refratários ao glicocorticoide ou mesmo corticodependentes, podem-se usar imunossuppressores, como azatioprina e ciclosporina¹³². Todos os estudos, entretanto, são baseados em relatos e série de casos, não sendo possível estabelecer superioridade entre os medicamentos.

A plaquetopenia pode ser tratada com glicocorticoide em doses que dependem da intensidade e da presença de fenômenos hemorrágicos. Quando for refratária ao uso de glicocorticoide ou tornar-se corticodependente, pode-se usar danazol com bons resultados¹³³. Outros medicamentos que podem ser utilizados, mas com evidência científica escassa, são ciclofosfamida¹³⁴, antimaláricos associados à prednisona¹³⁵, azatioprina¹³⁶, ciclosporina¹³⁷ e micofenolato de mofetila¹²⁴.

8.6. Manifestações cardiopulmonares

Pacientes com pericardite ou pleurite podem inicialmente ser tratados com AINES, desde que não apresentem contraindicações. Nos casos mais graves ou que não respondem adequadamente aos AINES, podem ser utilizados glicocorticoides em dose moderada e imunossuppressores poupadores de glicocorticoides, como a azatioprina^{138, 139}. Miocardite geralmente requer tratamento com glicocorticoide em dose alta, por via oral ou em pulsoterapia na fase inicial, e, em casos refratários, imunossuppressores como

azatioprina ou ciclofosfamida podem ser benéficos, apesar de a evidência basear-se em estudos não controlados¹⁴⁰. Pneumonite lúpica aguda e hemorragia pulmonar são manifestações graves e incomuns, para as quais pulsoterapia com glicocorticoide isolado ou em combinação com ciclofosfamida, plasmaférese, azatioprina ou micofenolato de mofetila podem ser preconizados^{124, 139}. Outras apresentações, como doença pulmonar intersticial e síndrome dos pulmões encolhidos, podem ser tratadas com glicocorticoide associado ou não a imunossuppressores¹³⁹.

8.7. Fármacos

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

8.8. Esquemas de administração

- Azatioprina: dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença, que é evidenciado por resolução das alterações clínicas e laboratoriais apresentadas pelo paciente. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia.
- Ciclofosfamida: 1-3 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez/dia, ou infusão de 0,5-1,0 g/m² por via intravenosa a cada 4 semanas. Para prevenir cistite hemorrágica, recomenda-se a administração de mesna por via intravenosa ou oral (1 mg para cada 1 mg de ciclofosfamida) dividida em 4 administrações: 30 minutos antes da infusão e 2, 4 e 6 horas após o término da infusão. Sugere-se administração de 1.000 mL de

cloreto de sódio (soro fisiológico) 0,9%, por via intravenosa, 1 hora antes da infusão, bem como o uso de diuréticos. Hidratação oral deve ser estimulada ao longo do tratamento com ciclofosfamida.

- Ciclosporina: doses de até 5 mg/kg/dia, divididas em 2 administrações, por via oral.
- Cloroquina: 2-3 mg/kg/dia, por via oral.
- Danazol: dose inicial de 100 mg, 2 vezes/dia, por via oral, durante 30 dias, aumentando progressivamente até 400 mg, 2 vezes/dia. Quando a dose terapêutica for alcançada, manter o danazol por mais 30 dias e iniciar a retirada de glicocorticoide. Quando a dose de glicocorticoide atingir 10 mg/dia e as plaquetas estiverem em níveis adequados (acima de 100.000/mm³) durante 2 meses consecutivos, iniciar a redução da dose de danazol até 100 mg/dia. Esta dose pode ser mantida por 2 a 3 anos de acordo com a evolução clínica.
- Hidroxicloroquina: 5 mg/kg/dia, por via oral.
- Metilprednisolona: pulsoterapia de 250-1.000 mg/dia ou 15-20 mg/kg/dia, por via intravenosa, ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos; repetir mensalmente conforme resposta terapêutica.
- Metotrexato: dose inicial de 10 mg/semana, por via oral ou intramuscular, podendo ser aumentada para até 25 mg/semana.
- Micofenonato de mofetila: na fase de indução, a dose preconizada é 2 a 3 g/dia, por via oral, dividida em 2 administrações diárias. Na fase de manutenção, de acordo com a resposta clínica e laboratorial, a dose pode ser diminuída para 1 a 2 g/dia, de maneira lenta e gradual. A retirada gradual do tratamento poderá ser tentada após pelo menos 3 a 5 anos de tratamento em resposta clínica completa.
- Prednisona: 0,125 a 2 mg/kg/dia, por via oral, em dose única ou dividida em 3 doses, de acordo com a manifestação a ser tratada. Se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose não acima de 20% da dose vigente a cada 4 semanas até 10 mg/dia e manter conforme evolução clínica. Na fase de manutenção, a dose de prednisona deve ser inferior a 7,5 mg/dia. Caso haja recidiva da manifestação durante a diminuição de dose, retornar à mínima dose efetiva. Deve ser usada em associação com outros medicamentos citados neste Protocolo, quando não for possível reduzir a dose de glicocorticoides.
- Talidomida: a menor dose possível (25-100 mg/dia), dividida em 2 doses diárias por, pelo menos, 6 meses, por via oral. A dose máxima preconizada é cerca de 200 mg/dia, devido ao menor risco de toxicidade. Se não ocorrer reativação da lesão cutânea, deve-se tentar reduzir a dose (50 mg em dias alternados) e, depois de 3 meses, suspende-se a talidomida. Caso surjam novas lesões cutâneas, reinicia-se o tratamento.

Tendo como padrão o uso de prednisona por via oral, as doses podem ser divididas em¹³⁹:

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

- dose muito alta: 1 a 2 mg/kg/dia;
- pulsoterapia com glicocorticoide: aplicação intravenosa de metilprednisolona (15 a 20 mg/kg/dia) até 1.000 mg/dia, administrada em 1 hora, habitualmente por 3 a 5 dias consecutivos.

Esquemas usuais de prednisona utilizados em pacientes com LES também podem ser ajustados da seguinte maneira¹³⁷:

- dose baixa: menos de 7,5 mg/dia;
- dose moderada: 7,5 a 30 mg/dia;
- dose alta: 30 a 100 mg/dia;
- dose muito alta: mais de 100 mg/dia;
- pulsoterapia com glicocorticoide: aplicação intravenosa de metilprednisolona 125 a 1.000 mg/dia, administrada em 1 hora, habitualmente por 3 dias consecutivos.

Para lúpus neonatal

Dexametasona ou betametasona: dose inicial de 4 mg/dia por via oral ou 3 mg/dia por via intravenosa, respectivamente, e seguir conforme descrito na Tabela 1^{58,59,141}. O paciente deve ser acompanhado por reumatologista, obstetra, neonatologista e cardiologista pediátrico em serviços especializados, onde a conduta poderá ser individualizada de acordo com as condições clínicas materno-fetais.

Tabela 1 – Monitoramento e controle da cardiopatia associada ao lúpus neonatal

Apresentação clínica	Conduta ^a
Intervalo PR $\geq$ 140 ms ou moderada regurgitação tricúspide	Ecocardiografia fetal seriada em 1-3 dias; sem tratamento específico.
Intervalo PR $\geq$ 150 ms	Ecocardiografia fetal seriada em 1-3 dias; considerar uso de dexametasona 4 mg/dia ou betamesona 3 mg/dia.
BAV de 2º grau ou 2º e 3º graus alternantes	Dexametasona 4 mg/dia ou betamesona 3 mg/dia.
BAV com sinais de miocardite, insuficiência cardíaca, regurgitação tricúspide ou hidropsia fetal.	Dexametasona 4 mg/dia ou betamesona 3 mg/dia.
BAV de 3º grau sem hidropsia fetal	Monitorar conforme evolução; uso de dexametasona ou betametasona é controverso (levar em consideração tempo de surgimento do BAV); considerar simpaticomiméticos.
BAV de 3º grau com hidropsia fetal grave, miocardite ou cardiomiopatia, fibroelastose ou regurgitação tricúspide grave	Dexametasona 4 mg/dia ou betamesona 3 mg/dia; considerar cesariana se pulmão fetal maduro.

Legenda: BAV: bloqueio atrioventricular; ms: milissegundos.

^a Considerar imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese, conforme item 6 Casos especiais.



8.9. Tempo de tratamento

Inexiste um período estabelecido para a duração do tratamento. Atingida a remissão clínica, as doses dos medicamentos podem ser diminuídas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença. Sugere-se reduzir primeiro a dose da prednisona. Após suspensão do glicocorticoide, deve-se diminuir a dose dos imunossupressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6 a 12 meses. A hidroxicloroquina deve ser utilizada de forma contínua ao longo do tempo e somente deve ser retirada se houver evento adverso significativo³³.

8.10. Contraindicações

O uso de qualquer um dos medicamentos preconizados neste Protocolo é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao fármaco específico ou a qualquer outro componente da sua fórmula. Outras contraindicações específicas para cada medicamento estão elencadas a seguir:

- cloroquina e hidroxicloroquina: uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos;
- azatioprina: infecção aguda ou crônica ativa, tuberculose sem tratamento, lactação, neoplasia em atividade. Em modelos experimentais, há relato de malformações fetais, mas em humanos, este risco aparentemente é muito baixo, o que possibilita seu uso em casos de manifestações graves nos quais o risco é menor que o benefício, especialmente nos casos de nefrite lúpica, mas a dose preconizada deve ser de, no máximo, 2 mg/kg/dia¹¹⁵;
- ciclosporina: insuficiência renal crônica, neoplasia em atividade, lactação, infecção aguda ou crônica ativa, tuberculose sem tratamento, hipertensão não controlada;
- ciclofosfamida: neoplasia em atividade, obstrução do trato urinário, infecção aguda ou crônica ativa, tuberculose sem tratamento, gestação, lactação, concepção (homens e mulheres);
- danazol: doença hepática, renal ou cardíaca grave, porfiria, sangramento uterino anormal, gestação, lactação;
- metilprednisolona, dexametasona, betametasona e prednisona: úlcera péptica ativa, infecção aguda ou crônica ativa, tuberculose sem tratamento;
- metotrexato: tuberculose sem tratamento, infecção aguda ou crônica ativa, hepatites B ou C agudas, elevação de enzimas hepáticas (ALT/TGO e AST/TGO) igual ou três vezes o limite superior da normalidade (LSN), cirrose, alcoolismo, taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m²

de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica, gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres);

- micofenolato de mofetila: gestação, lactação, concepção (homens e mulheres), infecção aguda ou crônica ativa, tuberculose sem tratamento;
- talidomida: mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos, gestação, neuropatia periférica.

8.11. Benefícios esperados

- Controle da atividade da doença (rápido e persistente), que pode ser avaliada pelo SLEDAI;
- prevenção das recidivas de atividade de doença;
- diminuição da dose cumulativa de corticoide;
- controle e impedimento do surgimento de complicações crônicas do LES ou decorrentes do próprio tratamento empregado, que podem ser aferidos pela ferramenta avalia índice de dano SLICC⁵⁰;
- melhora da qualidade de vida dos pacientes.

9. MONITORAMENTO

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

Antes do início do uso de imunossupressores, incluindo glicocorticoides em doses acima de 20 mg/dia, e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar a ocorrência de TB e ILTB. Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax e prova tuberculínica (PT). O IGRA (do inglês *Interferon Gama Release Assay*) pode ser solicitado para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desse exame estabelecidos na sua portaria de incorporação.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com PT $\geq$ 5 mm, ou positividade ao IGRA, alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia não tratada ou contato próximo com caso de tuberculose.



O esquema de tratamento da TB ativa e ILTB deve seguir o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Preconiza-se o início do uso de imunossupressores após 1 mês do início do tratamento de ILTB e concomitantemente ao tratamento da TB ativa. Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT de pacientes com $PT \geq 5$ mm, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB. Pacientes que já foram tratados de ILTB (em qualquer momento da vida) não precisam se tratar novamente dessa condição; da mesma forma que os pacientes que já se submeteram ao tratamento completo de TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato). Enquanto estiverem em uso de imunossupressores, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para sinais e sintomas de TB. Pacientes com $PT < 5$ mm necessitam repetir a PT anualmente. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de TB.

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

Preconiza-se a realização dos seguintes exames periodicamente, os quais podem ser modificados de acordo com as manifestações clínicas encontradas em cada paciente:

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



A conduta a ser adotada depende da alteração encontrada nos exames. O FAN é um exame laboratorial utilizado para o diagnóstico e não tem valor comprovado no acompanhamento da atividade da doença. O uso de medicamentos imunossupressores deve ser precedido por triagem de doenças infecciosas (hepatite B, hepatite C, SIDA e tuberculose), história clínica, exames laboratoriais.

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

A toxicidade dos medicamentos empregados deve ser cuidadosamente monitorizada.

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

- Glicocorticoides (betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona): devem ser realizadas glicemia de jejum, dosagens de potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento e ao longo do acompanhamento. O uso de bisfosfonados é preconizado para prevenir perda óssea em todos os homens e mulheres, nos quais o tratamento com glicocorticoides em doses acima de 5 mg/dia ultrapassar 3 meses, ou nos pacientes que já recebem glicocorticoides por tempo prolongado, nos quais o T-Score da densidade mineral óssea na coluna ou no quadril estiver abaixo do normal. Reavaliar anualmente o perfil lipídico e a densitometria óssea. O tratamento e prevenção da osteoporose deve ser feito de acordo com o PCDT de Osteoporose do Ministério da Saúde disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas#O>.

- Cloroquina e hidroxicloroquina: deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e depois anualmente a critério do médico assistente que levará em consideração fatores de risco para maculopatia (dose diária de hidroxicloroquina maior que 5mg/kg ou cloroquina maior que 2,3 mg/kg de peso corporal real, tempo de uso maior que 5 anos, presença de disfunção renal, uso concomitante de tamoxifeno ou presença de doença macular). Somente o exame de fundo de olho não é suficiente para detecção precoce de maculopatia. A Academia Americana de Oftalmologia atualmente recomenda a dose de hidroxicloroquina



de até 5 mg/kg/dia como mais segura a longo prazo para diminuir risco de complicações oftalmológicas. Além disto, há preferência no uso da hidroxicloroquina em relação à cloroquina pelo menor risco de maculopatia¹⁴². Quanto à eficácia no controle da atividade de doença e todos os seus demais benefícios, não há dados que corroborem o uso de doses menores e isto vai depender da avaliação do médico assistente para cada caso individualmente. Hemograma periódico é preconizado, pelo menos, a cada 3 a 6 meses. Casos de neutropenia (menos de 1.000 neutrófilos/mm³), anemia (nível de hemoglobina inferior a 8,0 g%) ou plaquetopenia (menos de 50.000 plaquetas/mm³) requerem a suspensão temporária do medicamento. Nestes casos, avaliar a possibilidade de atividade da doença, considerando os demais parâmetros clínicos. A dosagem de enzimas musculares (fosfocreatinoquinase-CPK e aldolase) está indicada nos casos com suspeita de miopatia. Os antimaláricos devem ser suspensos definitivamente, caso seja confirmada maculopatia, miopatia ou cardiotoxicidade.

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

- Ciclosporina: a dose deve ser ajustada conforme os níveis séricos a serem avaliados regularmente, a cada 3 a 6 meses. Deve ser feita monitorização da pressão arterial sistêmica e da função renal (creatinina) antes do início do tratamento e repetida a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão após esta redução, o tratamento deve ser interrompido. Nos casos de aumento de creatinina sérica acima de 30% do valor basal, deve-se reduzir a dose ou suspender o uso de ciclosporina. A monitorização de eletrólitos, ácido úrico e creatinina deve ser feita rotineiramente e, de forma especial, naqueles pacientes com hipertensão arterial sistêmica, hiperpotassemia e hiperuricemia.

- Danazol: deve-se avaliar as enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e transaminases) e o perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídios) a cada 3 meses. Deve-se realizar avaliação oftalmológica de fundo de olho e, em casos com sinais ou sintomas de hipertensão intracraniana sugestivos de pseudotumor cerebral, está indicada a suspensão do medicamento. Se o tratamento for prolongado (mais de 6 meses), preconiza-se a realização de ultrassonografia hepática bianualmente. Casos com elevação persistente de enzimas hepáticas (elevação de pelo menos 2 a 3 vezes o LSN por, pelo menos, 3 a 6 meses) e alterações de imagem à ultrassonografia requerem a suspensão do medicamento.

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

- Micofenolato de mofetila: preconiza-se realização de hemograma com plaquetas após 1 a 2 semanas do início do uso para avaliar toxicidade medular (anemia, leucopenia - menos de $4.000/\text{mm}^3$ ou plaquetopenia - menos de $100.000/\text{mm}^3$, desde que não seja relacionada à atividade de doença). Se esta primeira avaliação não detectar alterações, este exame pode ser repetido a cada 2 a 3 meses. Em casos de alteração, a suspensão ou redução de, pelo menos, 50% da dose pode ser necessária, dependendo do grau de toxicidade. Dentre os eventos adversos, queixas gastrointestinais como náusea, diarreia e dor abdominal tem sido os mais comuns e geralmente melhoram com o passar do tempo. No entanto, em determinados casos, a dose deve ser reduzida para aliviar estas queixas. O micofenolato de mofetila reduz os níveis séricos de hormônios contraceptivos, o que pode tornar este método ineficaz. Desta forma, por se tratar de um medicamento teratogênico, outros métodos contraceptivos eficazes devem ser recomendados.

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

9.1. Acompanhamento pós-tratamento

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

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Doentes de LES devem ser atendidos em serviços especializados em reumatologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate [Internet]. 2017 (atualizado em 25/08/2017). Acesso em 03/12/2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?source=search_result&search=Overview%20of%20the%20clinical%20manifestations%20of%20systemic%20lupus%20erythematosus%20in%20adults.&selectedTitle=1~150
2. Borba EF, Brenol JCT, Latorre LC, et al. [Consensus of systemic lupus erythematosus]. Rev Bras Reum. 2008;48(4):196-207. Portuguese.
3. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2007 Feb 17;369(9561):587-96.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum. 1998 May;41(5):778-99.
5. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. Arthritis Rheum. 2007 Jun;56(6):2092-4.
6. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb;39(4):257-68.
7. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). Lupus. 2002;11(8):528-32.
8. Chogle AR, Chakravarty A. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis : emerging concepts, early diagnosis and management. J Assoc Physicians India. 2007 Jan;55:32-40.
9. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann Intern Med. 1995 Jun 15;122(12):940-50.
10. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. Medicine (Baltimore). 1989 May;68(3):141-50.
11. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999 Jan;42(1):51-60.
12. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. Semin Arthritis Rheum. 1991 Aug;21(1):55-64.
13. Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 1991;11(3):127-32.
14. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):299-308.
15. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 1988 Apr;14(1):99-116.
16. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, et al. Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2007 Oct;34(10):2018-23.
17. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. Rheumatology (Oxford). 2008 Jun;47(6):920-3.
18. Merola JF, Moschella SL. Overview of cutaneous lupus erythematosus. UpToDate [Internet]. 2017, atualizado em 24/07/2017 [Acesso em 03/12/2017]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cutaneous-lupus-erythematosus?source=search_result&search=Mucocutaneous%20manifestations%20of%20systemic%20lupus%20erythematosus.&selectedTitle=4~150
19. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc. 1999 Mar;74(3):275-84.

20. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1996 Nov 7;335(19):1424-30.
21. Khamashta MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1996 Oct;5(5):463-6.
22. Mucenic T, Brenol JC, Bredemeier M, et al. Glu298Asp eNOS polymorphism is not associated with SLE. *Lupus*. 2009 Apr;18(5):448-51.
23. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994 Feb;20(1):159-93.
24. Badsha H, Teh CL, Kong KO, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Jun;33(6):414-21.
25. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Apr;31(5):289-98.
26. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608.
27. Hanly, J. G. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat. Rev. Rheumatol*. Jun;10(6):338-47.
28. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016 Mar;76(4):459-
29. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2682-8.
30. Chambers SA, Allen E, Rahman A, et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48(6):673-5.
31. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1801-8.
32. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9
33. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7.
34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
35. Dellavance A, Gabriel Júnior A, Nuccitelli B, et al. [Third Brazilian Consensus for autoantibodies screening in HEp-2 cells (ANA): recommendations for standardization of autoantibodies screening trial in HEp-2 cells, quality control and clinical associations]. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(2):89-98. Portuguese.
36. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
37. Gordon C, Amissah-Arthur M-B, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*, 2017 (doi:10.1093/rheumatology/kex286).
38. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:1151-1159.
39. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2019; 393: 2344-58
40. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas DT, et al. Multicriteria decision analysis process to develop new classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:634-640.
41. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care & Research*; 2018;70:428-438.
42. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Oct;19(5):685-708.
43. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40.

44. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991 Aug;34(8):937-44.
45. Liang MH, Socher SA, Larson MG, et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989 Sep;32(9):1107-18.
46. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med.* 1988 Nov;69(259):927-37.
47. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, et al. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol.* 2000 Aug;27(8):1892-5.
48. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15;353(24):2550-8.
49. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1143-51.
50. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9.
51. Rubin RL. Drug-induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 870-900.
52. Karpouzas GA, Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 992-1038.
53. Skorpen CG, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.
54. Bermas BL. Safety of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation. UpToDate 2017 (acesso em 03/12/2017) Atualizado em 13/11/2017. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/safety-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation?source=search_result&search=Safety%20of%20antiinflammatory%20and%20immunosuppressive%20drugs%20in%20rheumatic%20diseases%20during%20pregnancy%20and%20lactation&selectedTitle=1~150
55. Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR et al. Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part II. *Reumatol Clin.* 2015;11(5):305–315.)
56. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal Lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: p. 1058-80.
57. Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR et al. Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part I. *Reumatol Clin.* 2015 Sep-Oct;11(5):295-304.
58. Phoon CK, Kim MY, Buyon JP, Friedman DM. Finding the "PR-fect" solution: what is the best tool to measure fetal cardiac PR intervals for the detection and possible treatment of early conduction disease? [Congenit Heart Dis.](#) 2012 Jul-Aug;7(4):349-60.
59. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and Treatment In Utero of Autoimmune-Associated Congenital Heart Block. *Cardiology in Review*, 2014: 22(6), 263–267.
60. Izmirly P, Saxena A, Buyon JP. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Sep;29(5):467-472.
61. Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S112-5.
62. del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Ruiz-Irastorza G, Cuellar-Pompa L, de Pascual-Medina AM, Serrano-Aguilar P. Spanish Systemic Lupus Erythematosus CPG Development Group Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions for Decreasing Fatigue in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):141-8.

63. Wu ML, Yu KH, Tsai JC. The Effectiveness of Exercise in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis to Guide Evidence-Based Practice. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2017 Aug;14(4):306-315.
64. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jul;23(4):358-65.
65. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74.
66. Consenso Brasileiro para Tratamento da Nefrite Lúpica - *Rev Bras Reumatol*. 2015 Jan-Feb;55(1):1-21..
67. Andrades C, Fuego C, Manrique-Arija S, & Fernández-Nebro A. Management of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*, (2017) 26(13), 1407–1419.
68. Liao Z, Tang H, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Ni J. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Feb 4;11(2) e0147856
69. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991 Jan 17;324(3):150-4.
70. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus*. 1998;7(2):80-5.
71. Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996 Jun;5(3):237-41.
72. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999 Jun;26(6):1275-9.
73. McCune WJ, Marder ME, Riskalla M. Immunosuppressive drug therapy. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed; 2007. p. 1198-1224.
74. PORTARIA Nº 19, DE 10 JULHO DE 2018. Torna pública a decisão de não incorporar o belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Relatório de recomendação nº 344 de Julho/2018. Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Belimumabe_Lupus_eritematoso_sistmico_344_2017.pdf
75. Harvey PR, Gordon C. B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes and challenges. *BioDrugs*. 2013 Apr;27(2):85-95.
76. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):175
77. Rydén-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Science & Medicine* 2016;3:e000163.
78. [Borba HH](#), [Wiens A](#), [de Souza TT](#), [Correr CJ](#), [Pontarolo R](#). Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: Systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*. 2014 Apr;28(2):211-28
79. Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):1-11.
80. Herzinger T, Plewig G, Röcken M. Use of sunscreens to protect against ultraviolet-induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):3045-6.
81. Kreuter A, Lehmann P. Relevant new insights into the effects of photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol*. 2014 Oct;23(10):712-3. doi: 10.1111/exd.12466.
82. Patsinakidis N, Wenzel J, Landmann A, Koch R, Gerß J, Luger TA, Metze D, Surber C, Kuhn A. Suppression of UV-induced damage by a liposomal sunscreen: a prospective, open-label study in patients with cutaneous lupus erythematosus and healthy controls. *Exp Dermatol*. 2012 Dec;21(12):958-61.
83. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth AM, Boyer F, Dupuy P, Lehmann P, Metze D, Ruzicka T. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jan;64(1):37-48.

84. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1036-46.
85. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CA. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):131-7.
86. Zahn S, Graef M, Patsinakidis N, Landmann A, Surber C, Wenzel J, Kuhn A. Ultraviolet light protection by a sunscreen prevents interferon-driven skin inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol*. 2014 Jul;23(7):516-8.
87. Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 (4):CD002954.
88. Jessops S, et al. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 5;5:CD002954.
89. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1996 May;34(5 Pt 1):830-6.
90. Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Sep-Oct;11(5):487-93.
91. Coelho A, Souto MI, Cardoso CR, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus*. 2005;14(6):434-9.
92. Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, et al. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med*. 2005 Mar;118(3):246-50.
93. Doherty SD, Hsu S. A case series of 48 patients treated with thalidomide. *J Drugs Dermatol*. 2008 Aug;7(8):769-73.
94. Hasper MF, Klokke AH. Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(4):321-4.
95. Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, et al. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003 Jan;139(1):50-4.
96. Knop J, Bonsmann G, Happle R, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1983 Apr;108(4):461-6.
97. Kyriakis KP, Kontochristopoulos GJ, Panteleos DN. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2000 Mar;39(3):218-22.
98. Lyakhovitsky A, Baum S, Shpiro D, et al. [Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus]. *Harefuah*. 2006 Jul;145(7):489-92, 551.
99. Ordi-Ros J, Cortes F, Cucurull E, et al. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1429-33.
100. Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras*. 1998 Oct-Dec;44(4):289-93.
101. Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, et al. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol*. 1997 Mar;36(3):353-9.
102. Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 Aug;21(8):1457-62.
103. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol*. 1998 Feb;25(2):243-6.
104. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014;23:225_35.
105. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Apr;16(2):229-44.
106. Gold R, Fontana A, Zierz S. Therapy of neurological disorders in systemic vasculitis. *Semin Neurol*. 2003 Jun;23(2):207-14.
107. Fernandes Moça Trevisani V, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD002265.

108. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, et al. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med.* 1991 Dec;81(296):975-84.
109. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005 Apr;64(4):620-5.
110. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 1997 Feb;29(2):193-9.
111. Ginzler EM. Clinical trials in lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2001 Jun;3(3):199-204.
112. Hejaili FF, Moist LM, Clark WF. Treatment of lupus nephritis. *Drugs.* 2003;63(3):257-74.
113. Fessler BJ, Boumpas DT. Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995 Feb;21(1):81-98.
114. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, et al. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1981 Apr;70(4):817-24.
115. Bertsias, G.K., et al., Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012. 71(11): p. 1771-82.
116. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2121-31.
117. Balow JE. Choosing treatment for proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):1981-3.
118. D'Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1997 May-Jun;15(3):275-82.
119. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;135(4):248-57.
120. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63(5):525-9.
121. Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Webster AC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12
122. Hahn, B.H., et al., American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. 64(6): p. 797-808.
123. Klumb, E.M., et al., [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol*, 2015. 55(1): p. 1-21.
124. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibañez T, Calvo-Aleñ J et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res* 2013;65:1775_85.
125. Brasil. Relatório de Recomendação nº 358/2018. Comissão Nacional de incorporação de Tecnologias no SUS : Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para nefrite lúpica. 2018.
126. 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. *Tohoku J Exp Med.* 2012 Aug;227(4):281-8.
127. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016 Jan;15(1):93-101.
128. Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2016 May;48(5):731-43.
129. Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int.* 2017 Jul;37(7):1089-1099.
130. Gomard-Menesson E, Ruivard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus.* 2006;15(4):223-31.

131. Jacob HS. Pulse steroids in hematologic diseases. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1985 Aug 15;20(8):87-94.
132. Wang XT, Lam VM, Engel PC. Marked decrease in specific activity contributes to disease phenotype in two human glucose 6-phosphate dehydrogenase mutants, G6PD(Union) and G6PD(Andalus). *Hum Mutat*. 2005 Sep;26(3):284.
133. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1867-71.
134. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1993 May;36(5):682-4.
135. Arnal C, Piette JC, Leone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol*. 2002 Jan;29(1):75-83.
136. Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol*. 1973;10(1):28-34.
137. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, et al. Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(2):76-9.
138. Maksimowicz-Mckinnon K, Manzi S. Cardiovascular Manifestation of Lupus. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 2007;Seventh Edition:663-77.
139. D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes G. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 678-99.
140. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 2007;Seventh Edition:1175-97.
141. Zhou KY, Hua YM. Autoimmune-associated Congenital Heart Block: A New Insight in Fetal Life. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Dec 5;130(23):2863-2871.
142. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386-94.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

Eu, _____

(nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de azatioprina, betametasona, ciclofosfamida, ciclosporina, cloroquina, danazol, dexametasona, hidroxicloroquina, metilprednisolona, metotrexato, micofenolato de mofetila, prednisona e talidomida, indicada para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo(a) médico (a)

(nome do(a) médico(a) que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

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

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

- prednisona: medicamento classificado na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- cloroquina, hidroxicloroquina, ciclosporina, dexametasona, betametasona e metilprednisolona: medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- azatioprina e micofenolato de mofetila: medicamento classificado na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou mulheres planejando engravidar);

- dexametasona/metilprednisolona/prednisona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;
- betametasona: insônia, aumento do apetite, aumento do risco de infecções;
- cloroquina e hidroxicloroquina: principais eventos adversos são usualmente relacionadas com a dose e o tempo de tratamento; problemas nos olhos, como visão borrada, ou qualquer alteração na visão, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, alterações emocionais, problemas para escutar, convulsões, problemas no coração, problemas nos músculos dos cílios, causando dificuldade para ler, diarreia, perda de apetite, náusea, dor no estômago, vômito, dor de cabeça, coceira, descoloração e queda de cabelo, descoloração da pele, das unhas ou no interior na boca, tontura, nervosismo, inquietação, vermelhidão, problemas de pele;
- azatioprina: diminuição das células brancas (células de defesa), vermelhas e plaquetas do sangue, aumento do risco de infecções por vírus, fungos e bactérias, anemia, problemas no fígado náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- ciclofosfamida: diminuição das células brancas e aumento do risco de infecções, fraqueza, náusea, vômito, perda de apetite, diarreia, estomatite, infecções da bexiga, sangramento por inflamação da bexiga, problemas nos rins, no coração, pulmão, queda de cabelos, aumento do risco de desenvolver cânceres, infertilidade, reativação de tuberculose, vermelhidão na face, dor de cabeça, erupção na pele, alteração do sódio no sangue, congestão nasal, lacrimejamento, corrimento nasal, congestão dos seios da face e espirros;
- ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura, aumento das mamas;
- danazol: eventos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio, insuficiência cardíaca congestiva;

- metotrexato: pode causar problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, diminuição do número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira, vômitos; mais raramente e dependendo da dose utilizada, podem ocorrer cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;
- micofenolato de mofetila: diarreia, vômito, dispepsia, diminuição das células no sangue, anemia, infecção generalizada e outros tipos de infecção, incluindo doença pelo citomegalovírus, candidíase e herpes zoster;
- talidomida: evento adverso mais importante é a teratogenicidade, ou seja, causa graves defeitos no corpo dos bebês de mulheres que o utilizam na gravidez; também causa sono e problemas nos nervos das extremidades; em casos mais raros, pode causar tremor, fraqueza, tonturas, alterações do humor, prisão de ventre, boca seca, aumento do apetite, inchaço, náuseas, problemas na menstruação.

Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

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

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

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



() talidomida

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

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2 - Para dispensação da talidomida, devem ser exigidos os termos específicos conforme o RDC nº 11/Anvisa, de 22 de março de 2011.

Nota 3 - A administração endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação) e 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

APÊNDICE 1 - SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)

Escore	Item
8	Convulsão – início recente, excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coróide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecosa, com pouca resposta a analgésicos opioides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulados.
4	Hematúria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Piúria – mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção.
2	Rash malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38º C). Excluir infecções.
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm ³). Excluir outras causa, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
TOTAL	

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

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

APÊNDICE 2 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Lúpus eritematoso sistêmico, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor deste Protocolo foi composto por metodologistas e um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Lúpus Eritematoso Sistêmico foi inicialmente apresentada à 53ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 20 de fevereiro de 2018. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 64ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 15/2018, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Lúpus eritematoso sistêmico, foi realizada entre os dias 27/03/2018 a 16/04/2018. Foram recebidas 213 contribuições, que podem ser verificadas em:

2. Busca da evidência e recomendações

A) Levantamento de informações para planejamento da reunião com os especialistas

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas, foi possível identificar:

- o tratamento no SUS observa o PCDT do LES, conforme a Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013.
- os medicamentos já disponíveis são: cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida.
- não havia solicitação de avaliação de nenhuma nova tecnologia na CONITEC.

Na enquete pública realizada pelo Ministério da Saúde sobre os PCDT, foram identificadas as seguintes contribuições na atualização do PCDT:

- inclusão dos medicamentos micofenolato de mofetila, belimumabe e rituximabe.

B) Reunião com especialistas

Foi realizada reunião com o consultor especialista e metodologista do comitê elaborador na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas. O consultor especialista indicou a necessidade de avaliação de inclusão dos medicamentos micofenolato de mofetila, rituximabe e belimumabe.

Após revisão da literatura, foi verificado que o rituximabe não possui evidência para sua incorporação no SUS e não possui autorização da Anvisa para uso em pacientes com LES. Desta forma, foi solicitada a incorporação



dos medicamentos micofenolato de mofetila e belimumabe. Sendo assim, foi estabelecido que o Protocolo se destina a pacientes com LES, ambos os sexos, sem restrição de idade e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

C) Elaboração de parecer-técnico científico (PTC)

Belimumabe

A fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança do belimumabe, foi elaborado um parecer técnico científico (PTC), o qual foi avaliado pelo Plenário da CONITEC na reunião de 06 de julho de 2017 (57ª reunião). A conclusão foi pela não recomendação da sua incorporação⁷¹.

Micofenolato de mofetila e de sódio

Foi elaborado PTC para avaliar a segurança e eficácia do micofenolato de mofetila e de sódio para pacientes com nefrite lúpica, o qual foi avaliado pelo Plenário da CONITEC na reunião de 06 de julho de 2017 (57ª reunião). A recomendação inicial foi pela incorporação do micofenolato de mofetila, mas à época, o medicamento não possuía indicação aprovada em bula e a Anvisa não havia se manifestado sobre a autorização de uso excepcional do medicamento, impedindo que o Protocolo preconizasse o medicamento. Em abril de 2022, a Anvisa incluiu a indicação de “terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III a V” na bula do medicamento micofenolato de mofetila. Assim, a decisão de incorporação do medicamento foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 46/2022.

D) Buscas na literatura para atualização do PCDT

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foram realizadas buscas na literatura sobre tratamento, diagnóstico e monitorização. A seguinte pergunta PICO foi estabelecida (Quadro A):

Quadro A – Pergunta PICO

População	Pacientes com LES
Intervenção	Diagnóstico e tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Meta-análises, revisões sistemáticas e <i>guidelines</i>

O Quadro B apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados. As evidências relacionadas aos medicamentos micofenolato de mofetila e belimumabe foram avaliadas em pareceres técnico científicos (PTC) submetidos à CONITEC^{70,121}.

Quadro B – Buscas sobre intervenções terapêuticas - Revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 10/07/2017	"Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND ("2011/06/16"[PDAT] : "2017/07/10"[PDAT])	81	----
Embase Data da busca: 10/07/2017	'systemic lupus erythematosus'/exp/mj AND 'therapy'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [16-6-2011]/sd NOT [11-7-2017]/sd	27	----
Cochrane Library Data da busca: 10/07/2017	'lupus erythematosus in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date between Jun 2011 and Jun 2017, in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)'	5	----
	Duplicados (7)	106	19 Motivo das exclusões: - assunto muito específico, foge do escopo do PCDT: 39 - incluídos no PTC de belimumabe e micofenolato de mofetila: 10 - revisão simples: 22 - medicamento sem registro no Brasil ou sem indicação na bula: 5 - medicamentos ainda não disponíveis no SUS: 2 - protocolo de revisão sistemática: 1

As buscas realizadas sobre diagnóstico da doença, bem como o número de artigos incluídos e motivos das exclusões estão descritos no Quadro C.

Quadro C – Busca por diagnóstico e monitorização

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 10/07/2017	"Lupus Erythematosus, Systemic/diagnosis"[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Government Publications[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND ("2011/06/16"[PDAT] : "2017/07/10"[PDAT])	101	4 Motivo das exclusões: - incluído na busca Medline tratamento: 4 - assunto muito específico, foge do escopo do PCDT: 64 - incluídos no PTC de belimumabe e micofenolato de mofetila: 3 - revisão simples: 14 - medicamento sem registro no Brasil: 1 - testes diagnósticos sem aplicabilidade clínica definida: 11

Foram analisadas 106 referências para revisão do tratamento e 101, para o diagnóstico, havendo 11 repetidas entre as buscas. Foram incluídos 23 estudos, entre revisões sistemáticas, meta-análises, *guidelines* e consensos. Foram também utilizados como referência a base de dados *UpToDate*, versão 2017, livros texto, referências de conhecimento dos autores e referências sugeridas na consulta pública. As revisões sistemáticas e meta-análises selecionadas nas buscas estão descritas na Tabela A.

Tabela A – Resumo dos artigos selecionados na busca para atualização do PCDT de LES.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus</i> , 2005.	- Estudo de não-inferioridade duplo-cego, randomizado. - Crítérios de elegibilidade: pacientes deveriam preencher pelo menos 4 critérios do <i>American College of Rheumatology</i> para classificação de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e ter menos de 40 anos de idade, no caso de não-fumantes, ou menos de 36 anos de idade, no caso de fumantes. Todos os participantes deveriam ter doença clinicamente estável ou apresentando melhora durante os 3 meses anteriores ao ingresso no estudo. Imunossupressores foram permitidos caso a dose estivesse estável durante os 2 meses anteriores ao	- Número de participantes: 183. - As participantes foram recrutadas de junho de 1997 a julho de 2002 em 15 centros nos Estados Unidos. - População: Mulheres com LES inativo (76%) ou em atividade, porém estável (24%).	- Intervenção: - Contraceptivo oral (etinilestradiol trifásico [35 µg] + noretindrona [0,5 mg, 0,75 mg ou 1 mg]; 91 mulheres). - Controle: - Placebo (92 mulheres). - Tempo de uso: 12 ciclos de 28 dias cada. - Tempo de seguimento: 1, 2, 3, 6, 9 e 12 meses (até julho de 2003).	- Primários: - Recaída grave (<i>sever flare</i>). - Secundários: - Recaída leve a moderada (<i>mild or moderate flares</i>). - Escore SELENA-SLEDAI.	- Recaída grave foi infrequente em ambos os grupos: 7 de 91 indivíduos no grupo contraceptivo oral (7,7%) e 7 de 92 indivíduos no grupo placebo (7,6%), sendo que dois dos casos de recaída grave no grupo contraceptivo oral aconteceram quando os participantes não estavam tomando o medicamento em estudo. - As taxas de recaída grave em 12 meses foram similares: 0,084 (IC95% 0,024 - 0,14) para o grupo recebendo contraceptivo oral e 0,087 (IC95% 0,025 - 0,15) para o grupo placebo, resultando em uma diferença de -0,0028 entre os grupos ($p=0,95$; o limite superior para a diferença foi de 0,069, estando dentro da margem de não-inferioridade pré-especificada de 9%). - O risco relativo estimado de ocorrência de recaída grave enquanto recebendo contraceptivo oral, comparado a placebo, foi de 0,93 ($p=0,89$; IC95% 0,33 – 2,65).	- O tamanho da amostra foi menor do que inicialmente planejado.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	estudo. Indivíduos com níveis moderados ou altos de anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico ou histórico de trombose foram excluídos. - Objetivo: avaliar, prospectivamente, o efeito de contraceptivos orais na atividade do LES em mulheres pré-menopáusicas.				- A análise por protocolo, que incluiu 57 indivíduos recebendo contraceptivo oral e 58 recebendo placebo, mostrou uma taxa estimada de recaída grave em 12 meses de 0,088 para contraceptivos orais (IC95% 0,014 – 0,16) e 0,12 para placebo (IC95% 0,037 – 0,20). A diferença da taxa de recaída grave em 12 meses entre os grupos foi de -0,033 (p=0,56). O limite superior do IC95% foi de 0,060, menos do que a margem pré-especificada de 9%, corroborando os resultados da análise por intenção de tratar de que anticoncepcional oral não é inferior a placebo no que diz respeito ao risco de recaída grave. - Em ambos os grupos de estudo, os indivíduos que entraram no estudo com doença ativa, porém estável, tiveram maior risco de recaída grave comparados àqueles com doença inativa. O risco relativo estimado foi de 3,50 (IC95% 1,23 – 9,99; P = 0,02). - As taxas de recaída leve a moderada não diferiram	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					significativamente entre os grupos: 63 participantes recebendo contraceptivo oral (69%) e 55 recebendo placebo (60%) tiveram uma ou mais recaída leve a moderada. A taxa de incidência de recaída leve a moderada, incluindo múltiplas recaídas em um mesmo indivíduo, foi de 1,40 recaídas por pessoa-ano para o grupo contraceptivo oral e 1,44 para o grupo placebo (risco relativo 0,98, IC95% 0,76-1,26; p=0,86). - A probabilidade de ter pelo menos recaída de qualquer tipo durante os 12 meses de seguimento foi de 76% para participantes recebendo contraceptivo oral e 69% para participantes recebendo placebo, uma diferença de 0,07 (p=0,34; limite superior do IC95% de 0,19). O risco relativo estimado no grupo contraceptivo oral baseado no tempo para a primeira recaída de qualquer tipo foi de 1,09 (p=0,65; IC95% 0,76 a 1,55). - A mudança nos escores SELENA-SLEDAI não foi significativamente diferente entre os grupos em nenhum	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					momento durante o seguimento. - No grupo contraceptivo oral houve uma trombose venosa profunda e um enxerto coagulado (<i>clotted graft</i>); no grupo placebo, houve uma trombose venosa profunda, uma trombose ocular, uma tromboflebite superficial e uma morte (após término do estudo).	
<i>Efficacy and Safety of Nonbiologic Immunosuppressants in the Treatment of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review</i> , 2013.	- Revisão sistemática. - Período da busca: até outubro de 2011. - Bases consultadas: Medline, Embase, e <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>. Uma busca manual também foi realizada pela revisão das referências dos estudos incluídos. - Critérios de elegibilidade: estudos incluindo pacientes adultos com LES, intervenção com agentes	- Número de estudos incluídos: 65. - Número de participantes: 813 (nos ECR). - População: Pacientes adultos diagnosticados com LES. - Em geral, os estudos foram de baixa qualidade, com apenas 11 ensaios clínicos randomizados. - Dos estudos, 29 eram sobre	- Intervenção: Imunossuppressores não biológicos: - Metotrexato (MTX) 7,5 – 20 mg/semana. - Ciclofosfamida (CYC) 0,5 – 1 g/m²/mês, 200-400 mg/mês. - Azatioprina (AZA) 3-4 mg/kg. - Leflunomida (LEF) 100 mg/dia por 3 dias e após 20 mg/dia. - Micofenolato mofetila (MMF) 0,5 g/12h e após aumentar para 1,5 g/12h.	- Eficácia: - Manifestações não-renais. - Escores por índices de atividade, exacerbações do LES, efeito poupador de esteroides e assim por diante. - Segurança: - Infecções, eventos cardiovasculares, malignidades e assim por diante.	- A ciclofosfamida demonstrou eficácia para o LES neuropsiquiátrico, prevenindo recidivas com um efeito poupador de esteroide adicional, embora seu uso tenha sido associado a danos cumulativos, desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e falência ovariana. - Outros imunossuppressores (azatioprina, metotrexato, leflunomida, micofenolato mofetila e ciclosporina) demonstraram eficácia na redução da atividade não-renal com efeito poupador de esteroides, embora apenas em um ECR não controlados por placebo e com um	- Vários imunossuppressores demonstraram sua segurança e eficácia no LES não-renal. Um fármaco específico para cada manifestação particular não pode ser recomendado, embora a ciclofosfamida possa ser usada em casos mais graves, e o metotrexato pode ser a primeira opção na maioria dos casos de LES moderadamente ativo. - São necessários

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	imunossupressores não biológicos, grupo de comparação com placebo ou medicamento ativo e medidas de desfecho avaliando a eficácia ou a segurança. Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos de coorte foram incluídos. - Objetivo: analisar a eficácia e segurança de imunossupressores não biológicos no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico não-renal (LES).	ciclofosfamida, 2 sobre azatioprina, 7 sobre metotrexato, 2 sobre leflunomida, 8 sobre micofenolato mofetila, 8 sobre ciclosporina, 2 sobre tacrolimo e 6 sobre combinações de medicamentos imunossupressores.	- Ciclosporina A (CSA) 1- 5 mg/kg/dia. - Prednisona (PRD) 0,5-1 mg/kg, 20,5 mg/dia. - Metilprednisolona (MP) 1 g/dia por 3 dias. - Tacrolimo (TAC). - Controle: - Placebo ou comparador ativo. - Tempo de tratamento: não relatado. - Tempo de seguimento: os ECR tiveram duração variável de 6 a 30 meses.		número pequeno de pacientes.	ECR de alta qualidade com um número maior de pacientes.
<i>Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy, 2014.</i>	- Revisão sistemática; - Período da busca: não relatado. - Bases consultadas: MEDLINE (PubMed), EMBASE e <i>Cochrane</i>	- Número de estudos incluídos: 9 (3 ECR e 6 estudos observacionais prospectivos). - Número de participantes: 351.	- Intervenção: -Metotrexato 2,5 a 25 mg/semana. - Controle: - Placebo. - Corticosteroides. - Antimaláricos.	- Eficácia: - Escores de atividade da doença (SLEDAI). -Redução na dose de esteroides. - Alteração nos marcadores sorológicos e	- O MTX é eficaz na redução da atividade do LES e confere um efeito poupador de esteroides. - Houve redução significativa do SLEDAI entre os pacientes tratados com MTX quando comparados com os controles	- O MTX parece ser mais útil em pacientes com artrite ativa ou manifestações cutâneas, mas seu lugar no tratamento de manifestações renais,

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<i>Controlled Trials Registry.</i> - Crítérios de elegibilidade: ECR e estudos observacionais que examinaram os efeitos de metotrexato (MTX) semanal em pacientes adultos com LES foram elegíveis para inclusão. Outros critérios de inclusão foram: diagnóstico de LES com base nos critérios do <i>American College of Rheumatology (ACR)</i> ou na opinião do médico envolvido; tratamento com MTX por um período mínimo de três meses; administração de placebo ou terapia padrão para pacientes randomizados para o braço controle.	- População: Pacientes adultos com LES. - Todos os estudos incluídos envolvem predominantemente pacientes com artrite ou características mucocutâneas - A amostra variou de 12 a 86 participantes por estudo. - Dos ECR, 2 eram duplo-cegos e 1 open-label. Dos estudos observacionais, apenas 2 utilizaram grupos controles. - A distribuição geográfica destes estudos foi ampla, incluindo América do Norte, Ásia, Europa, Austrália e América do Sul.	- Tempo de tratamento: não relatado. - Tempo de seguimento: a duração dos estudos variou de 6 a 26 meses. O tempo de acompanhamento foi de até 12 meses para os ECR.	laboratoriais (anti-dsDNA, proteínas do complemento e taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR)).	($p=0,001$, OR= 0,444, IC95% 0,279 a 0,707). - Houve também uma redução significativa na dose média de corticosteroides entre os pacientes tratados com MTX quando comparados com os controles ($p= 0,001$, OR 0,335, IC95% 0,202 a 0,558). - O efeito do MTX em marcadores laboratoriais e serológicos, incluindo a taxa de sedimentação de eritrócitos, anti-dsDNA e níveis de complemento (C3 e C4), não pôde ser determinado devido ao número limitado de ensaios controlados.	neuropsiquiátricas ou hematológicas ainda não foi estabelecido. - Há uma escassez de ensaios controlados bem projetados sobre o uso do MTX no LES. Além disso, os tamanhos de amostra em quase todos os estudos incluídos eram pequenos e a duração do seguimento geralmente não era suficientemente longa (até 12 meses para os estudos controlados). - Exclusão dos estudos de casos (havia muitas séries de casos que eram de natureza descritiva, e uma análise dessas séries poderia ter fornecido informações úteis

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	- Objetivo: avaliar a evidência quanto à eficácia do MTX no lúpus eritematoso sistêmico (LES).	- Os estudos foram todos publicados entre 1994 e 2012.				adicionais, porém devido a sua baixa evidência elas não foram incluídas na revisão). - Inclusão de estudos antigos, alguns deles conduzidos há mais de 15-20 anos. - Outra limitação foi a dificuldade em determinar a dose de tratamento ideal do MTX no LES devido à ampla gama de doses utilizadas nos diferentes estudos.
<i>Drugs for discoid lupus erythematosus (Review), 2017.</i>	- Atualização de revisão publicada em 2000 e previamente atualizada em 2009. - Período da busca: Até 22 de setembro de 2016. - Bases consultadas: <i>Cochrane Skin Specialised Register, CENTRAL,</i>	- Número de estudos incluídos: 5. - Número de participantes: 197. - População: Participantes com pelo menos 18 anos de idade. - Diagnóstico clínico de lúpus	- Qualquer medicamento cujo tratamento tinha como objetivo clarear ou melhorar as lesões do LED. - Intervenção: os estudos incluídos usaram: - Pimecrolimus 1% creme, 2x/dia.	- Primários: - Porcentagem de pessoas com completa resolução das lesões de pele (isto é, retorno à aparência normal da pele). - Porcentagem de pessoas com clareamento do	- Um estudo de fluocinonida creme 0,05% comparada com hidrocortisona creme 1% em 78 pessoas relatou resolução completa das lesões de pele em 27% dos participantes no grupo fluocinonida e 10% no grupo hidrocortisona, dando um benefício absoluto de 17% a favor da fluocinonida ((RR) 2.77, IC95% 0,95 a 8,08). Eventos adversos não levaram a interrupção do	-Grande heterogeneidade entre os estudos. -Todas as comparações incluídas nesta revisão foram avaliadas em estudos únicos, que não permitiram avaliar a consistência dos

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	MEDLINE, Embase e LILACS. Além disso, 5 bases de dados foram consultadas e listas de referências foram checadas. Busca manual no Index Medicus (1956 a 1966) foi feita e autores foram contatados. ISRCTN registry; US National Institutes of Health Ongoing Trials Register; Australian New Zealand Clinical Trials Registry; World Health Organization International Clinical Trials Registry platform; EU ClinicalTrialsRegister. - Crítérios de elegibilidade: foram incluídos ECR de medicamentos para tratamento de pacientes com LED, em qualquer grupo populacional e de qualquer gênero. Comparações incluíram qualquer	eritematoso discóide, foi aceito com ou sem confirmação histológica. Estudos que incluíam pessoas com tipos diferentes de lúpus cutâneo foram incluídas se o subgrupo com LED pudesse ser identificado separadamente	- R-salbutamol 0,5% creme tópico 2x/dia. - Tacrolimo 0,1% creme. - Fluocinonida creme 0,05% 3x/dia sem oclusão. - Acitretina 50 mg/dia. - Controle: - Placebo ou qualquer outro medicamento (via oral, tópica ou parenteral): - Betametasona 17-valerate 0,1%. - Placebo. - Hidrocortisona creme 1% 3x/dia sem oclusão. - Hidroxicloroquina 400 mg/dia. - Tempo de uso: variou de 8 a 12 semanas entre os estudos.	eritema em pelo menos 50% das lesões (pigmentação pós-inflamatória poderia persistir). - Melhoria nas medidas do paciente de satisfação/qualidade de vida. - Secundários: - Taxa de recaídas quando o medicamento foi interrompido ou sua dose reduzida. - Prevenção de novas lesões. - Eventos adversos dos medicamentos levando à interrupção ou morbidade significativa. - Implicações para os custos de cuidados de saúde.	medicamento. Irritação na pele ocorreu em 3 pessoas usando hidrocortisona e 1 pessoa desenvolveu acne. Queimação ocorreu em 2 pessoas usando fluocinonida. - Um estudo comparativo de dois medicamentos orais acitretina (50 mg) e hidroxicloroquina (400 mg) relatou 2 dos desfechos de interesse: resolução completa foi vista em 13 dos 28 participantes (46%) no grupo acitretina e 15 de 30 no hidroxicloroquina (RR 0.93, IC95% 0,54 a 1,59). Clareamento do eritema em pelo menos 50% das lesões foi relatado em 10 dos 24 participantes (42%) no acitretina e 17 dos 25 (68%) no hidroxicloroquina (RR 0.61, IC95% 0,36 a 1,06). Pacientes tomando acitretina mostraram aumento leve nos triglicerídeos séricos, não o suficiente para interromper o medicamento. Os principais eventos adversos foram lábios secos (93% no grupo acitretina e 20% no hidroxicloroquina) e distúrbio gastrointestinal (11%	resultados em todos os estudos.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	medicamento usado para LED contra qualquer outro medicamento ou contra placebo em creme. Foi excluído tratamento com laser, cirurgia, fototerapia, outras formas de tratamento físico e fotoproteção. - Objetivo: avaliar se existe alguma nova informação disponível para tratar LED, como ainda não havia segurança quanto à efetividade dos medicamentos disponíveis e para saber como selecionar o tratamento mais apropriado para um indivíduo com LED.		- Tempo de seguimento: no <i>Barikbin 2009</i>, seguimento de 8 semanas. Os outros estudos não relataram se houve ou não seguimento.		no acitretina e 17% no hidroxiclороquina). Quatro participantes no acitretina abandonaram devido a eventos gastrointestinais ou lábios secos. - Um estudo comparou tacrolimo creme 0,1% com placebo, mas não relatou os desfechos primários solicitados. No grupo do tacrolimo, 5 participantes queixaram-se de queimação leve e coceira, e para 1 participante houve reativação de infecção por herpes simples. - R-Salbutamol tópico 0,5% creme foi comparado com placebo em estudo de 37 pessoas. Três tiveram melhora significativa na dor e coceira no grupo salbutamol em 2, 4, 6 e 8 semanas comparado com placebo, mas o estudo não relatou medida formal de qualidade de vida. Mudanças no eritema não mostrou benefício acima no salbutamol, mas não foi possível obter do estudo o número de participantes com clareamento do eritema em pelo menos 50% das lesões.	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					- Em conclusão, fluocinonida creme parece ser mais efetivo que hidrocortisona no clareamento das lesões. - Hidroxicloroquina e acitretina parecem ser equieficazes em termos de completa resolução, embora os eventos adversos possam ser mais frequentes no acitretina, e o clareamento das lesões ocorre menos frequentemente na aplicação do acitretina.	
<i>Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis</i> , 2015.	-Revisão sistemática e meta-análise. - Período da busca: 17 de junho de 2015. - Bases consultadas: Cochrane, SCOPUS, Web of Science e OVID (MEDLINE e EMBASE). - Crítérios de elegibilidade: estudos controlados (prospectivos ou retrospectivos) de pacientes com lúpus	- Número de estudos incluídos: 9. - Como nenhum estudo controlado relacionado ao uso de tacrolimo na gravidez ou à nefrite lúpica de início na infância ou adolescência foi encontrado, estudos de coorte (prospectivos e retrospectivos) relacionados a esses subtópicos também foram incluídos.	- Intervenção: - Tacrolimo (TAC). - Tacrolimo (TAC) + micofenolato de mofetila (MMF). - Controle: - Ciclofosfamida intravenosa (IVCYC). - Micofenolato de mofetila (MMF). - Placebo. - Tempo de uso: não especificado. - Tempo de seguimento: 6 – 24 meses.	- Taxa de remissão completa. - Taxa de remissão parcial. - Eventos adversos.	- TAC vs. IVCYC (5 estudos considerados [dois deles publicados na forma de resumo] de baixa heterogeneidade): apesar de os resultados individuais não demonstrarem diferenças estatisticamente significativas, a meta-análise combinada sugere aumento significativo dos pacientes tratados com tacrolimo atingindo remissão completa ou remissão completa ou parcial comparado ao grupo IVCYC ($p = 0,004$ e $p = 0,0009$ respectivamente). RR remissão completa = 1,59 (IC95% 1,16 - 2,19).	- Poucos estudos incluídos e de qualidade a desejar. - Desfechos secundários não foram relatados em todos os estudos. - Falta de dados de resultados a longo prazo. - Amostra de origem predominantemente asiática. - Alta variação nas doses de tacrolimo.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	eritematoso sistêmico (LES) complicado por nefrite lúpica. Somente artigos escritos em inglês foram incluídos. - Objetivo: avaliar as evidências relacionadas ao uso de tacrolimo no tratamento da nefrite lúpica.	- Número de participantes: não especificado. - A maioria dos estudos ocorreu na China.			- TAC + MMF vs. IVCYC (2 estudos): os 2 estudos, individualmente, mostraram resultados significativamente favoráveis para o grupo TAC + MMF; contudo, houve heterogeneidade significativa ($I^2 = 67\%$ para remissão completa e $I^2 = 11\%$ para remissão completa ou parcial). Os resultados combinados são estatisticamente significativos somente ao se analisar remissão completa e parcial juntas. RR remissão completa = 3,23 (IC95% 0,64 – 16,45). - TAC vs. MMF (3 estudos): a heterogeneidade foi baixa (0-27%) e de maneira geral não houve diferença entre os dois grupos ($p = 0,87$ para remissão completa, $p = 0,27$ para remissão completa ou parcial). RR remissão completa = 0,97 (IC95% 0,64 – 1,46). - Proteinúria (poucos dados disponíveis e relatados de diferentes maneiras, dificultando a combinação dos resultados): em 6 meses, os grupos usando tacrolimo pareceram ter redução	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					ligeiramente maior da proteinúria, com uma diferença média de -0,68 g/24 hr (IC95% -1,54 – 0,14). - Eventos adversos: os dados relatados não se mostraram estatisticamente significativos. - Gravidez: um relato de caso, uma série de casos com 2 pacientes e uma análise retrospectiva de 9 pacientes, todos tratados com sucesso com tacrolimo durante a gravidez. Cinco dessas pacientes já estavam usando tacrolimo antes da gravidez e mantiveram-se com a doença quiescente durante a gestação. As outras 7 mulheres– em uso de azatioprina –tiveram recaída, apresentando proteinúria; nesses casos, TAC foi introduzido ou substituiu o tratamento anterior. Todas as pacientes que tiveram recaída atingiram remissão completa ou parcial em até 6 meses após o parto. Nenhuma das mulheres abortou e todas as crianças nasceram com peso adequado para a idade gestacional e sem alterações	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					congênitas. As duas pacientes da série de casos amamentaram, e concentrações relativamente baixas de tacrolimo foram encontradas no plasma dos bebês; ambas as crianças e as mães mantiveram-se saudáveis em 3 anos de seguimento. - Pacientes juvenis (4 estudos não-controlados, prospectivos, analisando TAC ou TAC + Mizoribina na nefrite lúpica de início na infância ou adolescência, totalizando 43 casos [embora 4 pacientes tenham sido duplicados em 2 estudos], com idade média de 17,4 anos [9-38 anos]): agrupando os resultados dos 4 estudos, 67,4% dos pacientes alcançaram remissão completa e 90,6% atingiram remissão completa ou parcial. Houve 4 casos de infecção por herpes e 2 episódios de bronquite, mas não houve relato de leucopenia, sintomas gastrointestinais, alterações hepáticas, hiperglicemia ou amenorreia. Nenhum	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					paciente suspendeu o tratamento.	
<i>Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis, 2016.</i>	- Revisão sistemática e meta-análise. - Período da busca: até janeiro de 2016. - Bases consultadas: MEDLINE/ PubMed e EMBASE, referências dos artigos incluídos e alguns <i>websites</i> oficiais, como o "Medicine". - Critérios de elegibilidade: estudos comparando as manifestações clínicas de pacientes femininos e masculinos com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Estudos de caso, cartas ao editor e artigos de revisão foram excluídos. - Objetivo: comparar o impacto do sexo nos desfechos	- Número de estudos incluídos:16. - Número de participantes:11 934. - População: 10331 mulheres e 1603 homens foram incluídos. - Proporção média de mulheres para homens nos estudos: 9,3:1.	- Tempo de seguimento: 22,9 ± 34,6 meses– 14,7±8,7 anos.	- Manifestações clínicas dos sistemas cardiovascular, respiratório, renal, hematológico, dermatológico, neurológico e do tecido conjuntivo.	- Alopecia, fotosensibilidade e úlceras orais foram significativamente maiores em mulheres (OR 0,36, IC95% 0,29–0,46, p<0,00001; OR 0,72, IC95% 0,63–0,83, p<0,00001; e OR 0,70, IC95% 0,60–0,82, p< 0,00001, respectivamente). - Artrite também foi significativamente menor em homens (OR 0,72, IC95% 1,25–1,84, p < 0,00001). Entretanto, serosite e pleurite foram significativamente maiores em pacientes homens (OR 1,52, IC95% 1,25–1,84, p<0,0001; e OR 1,26, IC95% 1,07–1,48, p = 0,006, respectivamente). - Acometimento renal também foi significativamente menor em mulheres (OR 1,51, IC95% 1,31–1,75, p< 0,00001). Pericardite, convulsão e psicoses se manifestaram de maneira quase similar em homens e mulheres (OR 1,19, IC95% 0,97–1,45, p = 0,10; OR 1,18, IC95% 0,92–1,50, p=0,19; e OR 0,76, IC95%	- Alta variabilidade nos tamanhos das coortes e duração do seguimento - Não foram analisadas as diferenças de cada sexo dentro de cada grupo étnico, devido à falta de dados.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	clínicos do LES em diferentes populações.				0,53–1,10, $p=0,14$, respectivamente). - Manifestações hematológicas, de maneira geral, foram similares entre homens e mulheres (OR 0,92, IC95% 0,71–1,19, $p = 0,52$). Se analisadas individualmente, anemia hemolítica e linfopenia foram similares em homens e mulheres (OR 1.03, IC95% 0.81–1.31, $P = 0.80$; e OR 1.13, IC95% 0.96–1.33, $P = 0.15$, respectivamente). Entretanto, trombocitopenia foi significativamente maior em homens (OR 1,31, IC95% 1,10–1,56, $p = 0,002$). - <i>Rash</i> malar foi significativamente maior em mulheres (OR 0,68, IC95% 0,53–0,88, $p= 0,003$). - Fenômeno de Raynaud e manifestações neurológicas foram similares entre homens e mulheres (OR 0,76, IC95% 0,46–1,24, $p = 0,27$; e OR 1,16, IC95% 0,80–1,69, $p = 0,42$, respectivamente). - Anticorpos anticardiolipina manifestaram-se de maneira similar entre homens e mulheres (OR 1,26, IC95% 0,79–2,00, $p = 0,33$).	

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					Anticoagulante lúpico foi significativamente maior em pacientes mulheres (OR 1,98, IC95% 1,53–2,57, $p < 0,00001$). Baixo nível de C3 também foi mais aparente em mulheres (OR 1,36, IC95% CI 1,06–1,76, $p = 0,02$). Baixo nível de C4 foi observado de maneira similar entre homens e mulheres (OR 0,98, IC95% 0,74–1,31, $p = 0,91$). Anti-DNA foi maior em pacientes homens (OR 1,22, IC95% 1,02–1,45, $p = 0,03$).	
<i>Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review), 2013.</i>	- Atualização de revisão publicada em 2000 e previamente atualizada em 2006. - Período da busca: Até junho de 2012. - Bases consultadas: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCOPUS e WHO. Artigos foram buscados manualmente assim	- Número de estudos incluídos: 1 estudo. - Número de participantes: 32 pacientes. -População: Pacientes de qualquer idade ou sexo, que preenchessem os critérios da <i>American Rheumatology Association</i> para o diagnóstico de LES e que apresentassem		*Após a randomização, todos os pacientes receberam metilprednisolona 1g/dia por 3 dias como tratamento indutor. - Intervenção: ciclofosfamida 0.75g/m² por mês por 1 ano e depois a cada 3 meses por outro ano. - Controle: metilprednisolona	- Primários: Resposta ao -tratamento pela avaliação clínica de força muscular, deficiências motoras, reflexos neuromusculares, persistência de atividade convulsiva e uso de escalas adequadas para avaliação de disfunção neurocognitiva (MMSE), depressão (HDRS) e avaliação de sintomas psicóticos (BPRS), escala de síndrome positivo e negativo (PANSS) ou medidas neurológicas equivalentes e específicas. -Escores de avaliação de dano (SLICC). -Atividade global (SLEDAI).	*Efetividade: Considerando o risco de viés, geração da sequência de alocação ficou em baixo risco, no entanto, sigilo de alocação, cegamento e relatório seletivos ficaram em alto risco. Resposta ao tratamento, definida como melhora de 20% das condições clínicas, sorológicas e medidas neurológicas

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	como, entrou-se em contato com experts. - Critérios de elegibilidade: Foram incluídos ECRs que comparavam ciclofosfamida à metilprednisolona em pacientes com LES de qualquer idade, sexo, e apresentando qualquer tipo de manifestação neuropsiquiátrica. Não houve restrição de língua ou data de publicação. - Objetivo: Avaliar os benefícios e prejuízos de ciclofosfamida e metilprednisolona no tratamento de manifestações neuropsiquiátricas de LES.	um dos seguintes eventos neuropsiquiátricos: psicose, alucinações visuais ou auditivas, delirium, pensamentos ilógicos e distúrbios de comportamento, depressão, cefaleia, convulsões, síndrome orgânica cerebral (delirium, estupor, coma), neuropatia craniana (cegueira, ptose palpebral, paralisia facial), AVC isquêmico ou hemorrágico, mielite transversa, mononeurite, polineuropatia, desordens autonômicas, miastenia gravis, síndrome desmielinizante, meningite asséptica e distúrbio de mielopatia.		1g/dia por 3 dias/mês por 4 meses, depois bimestral por 6 meses e depois a cada 3 meses por 1 ano. *Prednisona oral 1 mg/kg por não mais de 3 meses e afilado de acordo com a atividade da doença / remissão. - Tempo de uso: descrito acima. - Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado.	-Poupador de prednisona. -Convulsões. *Segurança: eventos adversos (infecções, hipertensão, hiperglicemia, alopecia) e mortalidade global (pacientes que morreram durante o período inteiro de tratamento). - Secundários: Aderência ao tratamento.	específicas basais, foi encontrada em 94.7% (18/19) dos pacientes usando ciclofosfamida comparado com 46.2% (6/13) no grupo que recebeu metilprednisolona em 24 meses (RR 2.05, IC 95% I 1.13 a 3.73). Isso foi estatisticamente significativo e o NNT para desfecho benéfico adicional da resposta ao tratamento foi 3. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação às medidas do índice de dano (SLICC). A média da avaliação de SLEDA) favoreceu o grupo ciclofosfamida. O uso de ciclofosfamida foi associado à redução na necessidade de

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						prednisona. Todos os pacientes no grupo ciclofosfamida tiveram melhoras eletroencefalográficas, mas não houve diferença estatística significativa na diminuição do número de convulsões por mês entre os dois grupos. Não houve diferenças estatisticamente significativas em eventos adversos, incluindo mortalidade.
<i>Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions for Decreasing Fatigue in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review, 2016.</i>	- Revisão sistemática - Período da busca: junho de 2014. - Bases consultadas: Medline/PreMedline, Embase, PsycINFO, SCI-EXPANDED, Social Sciences Citation Index, e the Cochrane Library.	- Número de estudos incluídos: 12 estudos. - Número de participantes: 549 pacientes. - População: Pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de LES.		- Intervenção: *Exercício aeróbico 30min, 3x/sem, por 8 semanas. *Exercício aeróbico 50min, 3x/semana, fase 1: 8 semanas (com supervisão) e fase 2: 28 semanas (supervisão por telefone/paciente e em casa).	- Primários: *Fadiga (avaliada em 7 estudos), 6 diferentes instrumentos foram utilizados para avaliar fadiga, sendo o mais freqüente <i>Fatigue Severity Scale</i>, depois Likert scales e escala visual analógica. Outras foram: <i>Profile of Mood States Subscale for fatigue</i>, <i>the Chalder Fatigue Scale</i>, <i>the Fatigue Intensity Scale</i> e <i>the</i>	Sete dos estudos incluídos eram ECRs e 1 era não randomizado e 4 estudos prospectivos observacionais. Eles avaliaram 5 categorias de intervenção: exercício, abordagens comportamentais e psicológicas, dieta,

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	- Critérios de elegibilidade: Os estudos eram elegidos se avaliassem a efetividade de estratégias não farmacológicas para reduzir fadiga em adultos diagnosticados com LES, mesmo se fadiga não fosse medida de desfecho primários. ECRs, estudos não randomizados e estudos observacionais publicados em inglês ou espanhol foram incluídos. Os grupos de comparação poderiam usar tratamento padrão, placebo, nenhum tratamento ou tratamentos alternativos. - Objetivo: Sobrevida de pacientes com LES tem melhorado significativamente ao longo das décadas.			*Exercício aeróbico ou relaxamento 3x/sem por 12 semanas. *Programa de treino cardiovascular supervisionado por 60min, 3x/semana, por 12 semanas. *Programa de exercícios em casa usando Wii Fit 3 dias/semana por 30 min por 10 sem. *Estratégia de intervenção por telefone por 6 meses. *Intervenção psicoeducacional. *Tratamento próprio 2 horas por 6 semana *Terapia cognitivo-comportamental com sessões de 2 e 1 hora. *Protocolo de acupuntura padronizada, 10	<i>Multidimensional Assessment of Fatigue.</i>	acupuntura e fototerapia. Todas as intervenções produziram reduções na fadiga, medida usando pelo menos 1 instrumento. Exercício aeróbico pareceu ser efetivo e adequado para reduzir a fadiga, mas os resultados não foram sempre consistentes entre os instrumentos utilizados. A diversidade de intervenções psicológicas limita a significância dos resultados; no entanto, dados apontam para um impacto positivo na fadiga. Ainda há poucos dados sobre o efeito da acupuntura, dieta e radiação ultravioleta A.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	Como os pacientes com LES vivem mais, eles inevitavelmente passam por várias manifestações clínicas e sintomas somáticos. Qualidade de vida pode também ser impactada por uma série de indicadores subjetivos. Dentre esses parâmetros, fadiga é a queixa mais prevalente. Estratégias não farmacológicas parecem ser regularmente utilizadas para o controle de fadiga no LES; no entanto, seus reais efeitos não são conhecidos.			sessões por mais de 5sem. *Dieta com baixo índice glicêmico. *Terapia com radiação UVA. - Controle: *Exercícios de alongamento não aeróbico 30min 3x/semana por 8 sem. *Amplitude de movimento/fortalecimento muscular 50min 3x/sem, fase 1: 8 sem e fase 2: 28 sem. *Sem treinamento ou relaxamento. *Estratégia de monitoramento de sintomas. *Intervenção de atenção. *Sem intervenção. *Tratamento padrão. *Controle mínimo de agulhas.		

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
				*Dieta com restrição calórica por 6 semanas. - Tempo de uso: O tempo de acompanhamento das intervenções variou de 3 a 35 semanas. - Tempo de seguimento pós tratamento: Não relatado.		
<i>The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis, 2016.</i>	- Meta-análise e revisão sistemática; - Período da busca: até fevereiro de 2015; - Bases consultadas: PubMed, The Cochrane Library, Embase e CENTRAL; - Critérios de elegibilidade: ECRs e quasi-ECRs, publicados ou não, que avaliaram qualquer uma das seguintes opções:	- Pacientes adultos ou jovens com nefrite lúpica; - Com exceção de dois estudos, todos os pacientes apresentavam nefrite lúpica proliferativa comprovada por biópsia.		- Intervenção: - Tratamento de indução ou manutenção: prednisona oral + CyA OU TAC; - Controle: - Prednisona oral + ivCYC OU AZA OU MMF OU placebo; - Tempo de tratamento: não relatado; - Tempo de seguimento: o tempo de	- Primários (para o período da indução): taxa de remissão completa (RC), a taxa de remissão parcial (RP) e a taxa de resposta, conforme definido pela soma das taxas de remissão completa e parcial; - Eficácia: nível de creatinina sérica (sCr) e de proteinúria de 24 horas; - Segurança: taxas de infecção, leucitopenia, hipertensão, hiperglicemia e distúrbios menstruais;	- A eficácia das CNIs, CyA e TAC na terapia de indução para nefrite lúpica é comparável a ivCYC e MMF, sendo muito mais seguras do que a ivCYC; - O tratamento com CNI durante o período de manutenção também foi tão eficaz quanto o tratamento com AZA, com um risco muito menor de eventos adversos.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	tratamento isolado ou em combinação por mais de 6 meses na indução e 9 meses no período de manutenção com corticosteroides, ciclofosfamida, MMF (micofenolato mofetila), tacrolimo, azatioprina ou ciclosporina. Foram incluídos apenas estudos envolvendo pacientes com nefrite lúpica comprovada por biópsia, critérios de remissão claramente definidos, dados quanto aos desfechos de remissão e dados quanto à segurança; - Objetivo: avaliar a eficácia e segurança dos inibidores da calcineurina (CNIs), ciclosporina (CyA) e tacrolimo (TAC) no tratamento de indução e			seguimento variou de 6 a 24 meses.	- Todos os estudos usaram a redução da proteinúria como critério de remissão e exigiram uma redução na proteinúria para menos de 0,5 g/dia para remissão completa; - Os critérios de remissão parcial variaram entre os artigos, mas todos exigiram uma redução superior a 50% na proteinúria ou proteinúria inferior a 3,5 g/dia.	As CNIs, CyA e TAC devem ser recomendadas para terapia de indução e manutenção do NL; - Indução Os resultados da análise indicaram que, no tratamento de indução, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de remissão completa (RC), remissão parcial (RP) ou resposta entre as CNIs e a ciclofosfamida intravenosa (ivCYC); - Manutenção No período de tratamento de manutenção, a taxa de recaída entre as CNIs e azatioprina (AZA) foi semelhante (RR 0,44, p = 0,27), enquanto a taxa de leucocitopenia foi

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	manutenção da nefrite lúpica (LN).					menor com as CNIs (RR 0,26, p = 0,0005); - Segurança As taxas de eventos adversos, como infecção (RR 0,65, p = 0,04), leucocitopenia (RR 0,32, p = 0,04) e distúrbio menstrual (RR 0,37, p = 0,01) após o uso das CNIs foram notavelmente menores do que aqueles depois de ivCYC. Não foram observadas diferenças nas taxas de RC, RP, infecção ou leucocitopenia entre os CNIs e o micofenolato mofetila (MMF).
<i>Effects of exercise on depressive symptoms in adults with arthritis and other rheumatic disease:</i>	- Revisão sistemática de meta-análises; - Período da busca: até julho de 2013;	- Número de estudos incluídos: 2 meta-análises; - Número de participantes: 1164;		- Intervenções: treinamento aeróbico e de força, supervisionado ou não supervisionado;	- Eficácia: redução dos sintomas depressivos; - Segurança: há uma aparente escassez de dados disponíveis quanto a eventos adversos e custo-efetividade nos estudos	- Os resultados sugerem que o exercício melhora os sintomas depressivos em adultos com fibromialgia,

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>a systematic review of meta-analyses, 2014.</i>	- Bases consultadas: PubMed, Sport Discus, Web of Science, Scopus, Proquest, Cochrane Database of Systematic Reviews, Physiotherapy Evidence Database, Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE) e Health Evidence Canada (HEC); - Critérios de elegibilidade: revisões sistemáticas anteriores com meta-análise de ensaios clínicos randomizados ou dados de ECRs relatados separadamente se a meta-análise incluiu estudos com outros desenhos; adultos de 18 anos ou mais com osteoartrite, artrite reumatóide, fibromialgia ou lúpus eritematoso	- Ambas as meta-análises incluídas envolveram participantes com fibromialgia, conforme definido pelos critérios dos estudos originais. - População: pacientes adultos com osteoartrite, artrite reumatóide, fibromialgia ou lúpus eritematoso sistêmico.		- Tempo de tratamento: a duração da intervenção variou de 6 a 26 semanas; - Tempo de seguimento: não relatado; - A frequência do treinamento variou de 1 a 7 vezes/semana, cada sessão durando de 15 a 90 minutos.	incluídos em ambas as meta-análises; - O estudo considerou os intervalos de confiança não sobrepostos para as SMDs; a significância estatística das SMDs; a sensibilidade dos resultados, com cada estudo sendo excluído do modelo uma vez; meta-análise cumulativa; baixo NNT; número absoluto de pessoas nos EUA que podem se beneficiar iniciando e mantendo um programa de exercícios; melhoras percentuais como resultado do exercício; e boa qualidade metodológica global de cada meta-análise, conforme avaliada pelo instrumento AMSTAR;	podendo ser recomendado como parte de um plano de tratamento geral que também pode incluir educação ou farmacoterapia. No entanto, existe a necessidade de trabalho meta-analítico adicional nesta área, incluindo, mas não se limitando, à inclusão de adultos com osteoartrite, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico; - Exercício menos as reduções no grupo controle quanto aos sintomas depressivos foram encontrados para ambas as meta-análises (SMD, - 0,61, IC de 95%, - 0,99 a -0,23, p = 0,002; SMD, -0,32, IC 95%, -0,53 a - 0,12, p = 0,002). Melhoras

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	sistêmico, conforme definido pelos critérios de inclusão dos autores das meta-análises originais; intervenção (ões) envolvendo treinamento aeróbico ou de força com duração média de pelo menos 4 semanas; estudos publicados e não publicados (dissertações e teses de mestrado) em qualquer idioma; exercício menos a diferença do grupo controle quanto a sintomas depressivos sendo o desfecho primário na meta-análise original e relatado como a diferença média padronizada (SMD); - Objetivo: realizar uma revisão sistemática de meta-análises anteriores sobre os efeitos do					percentuais (U3) foram equivalentes a 22,9 e 12,6. O número necessário para tratar foi de 6 e 9, com estimativa de 0,83 e 0,56 milhões de pessoas com fibromialgia potencialmente sendo beneficiadas; - Os achados gerais das meta-análises incluídas se comparam bastante favoravelmente aos efeitos das intervenções farmacológicas sobre os sintomas depressivos em adultos com fibromialgia verificados em outros estudos.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	exercício (aeróbico, musculação ou ambos) nos sintomas depressivos em adultos com osteoartrite, artrite reumatoide, fibromialgia e LES					
<i>Management of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: a systematic review, 2017.</i>	- Revisão sistemática; - Período da busca: até dezembro de 2015; - Bases consultadas: Medline e Embase; - Critérios de elegibilidade: meta-análises, revisões sistemáticas, ECR, fase II, III e IV, ensaios clínicos não-randomizados e não-controlados e estudos observacionais (transversal, coorte e caso-controle) avaliando a efetividade de intervenções para promoção da saúde em pacientes adultos	- Número de estudos incluídos: 19 (1 transversal, 3 coortes, 3 caso-controle, 4 ensaios clínicos não-randomizados, 5 ECR, 1 revisão sistemática e 2 meta-análises); - Número de participantes: 10236 (variando de 8 a 4095). População: - Pacientes adultos com LES ou pacientes com síndrome antifosfolípide secundária ao LES.		- Intervenções: promoção da saúde (dieta, exercícios e cessação do tabagismo); fármacos (terapia hipolipemiante, tratamento antiplaquetário, anticoagulante e antihipertensivo); tratamento específico para LES (antimaláricos); - Tempo de tratamento: não especificado; - Tempo de seguimento: variou de 6 semanas a 16 anos nos estudos	- Primários: eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (infarto do miocárdio, angina instável, <i>by-pass</i> coronário ou angioplastia coronária percutânea, acidente vascular encefálico e doença arterial periférica); - Secundários: mortalidade e mudanças nos principais fatores de risco cardiovasculares (pressão arterial sistólica e diastólica, IMC, circunferência abdominal, cálcio coronariano, níveis de glicose, resistência insulínica [HOMA-IR], LDL, colesterol, HDL e dilatação fluxo-mediada).	Dieta hipocalórica ou com baixo índice glicêmico pode ser uma opção útil para prevenção secundária em pacientes obesos com LES, e exercício físico pode melhorar a função endotelial, medida por dilatação fluxo-mediada, nesse grupo de pacientes. O uso de medicamentos hipolipemiantes pode melhorar o perfil lipídico em pacientes com LES e hiperlipidemia, mas o efeito desse tratamento na mortalidade cardiovascular permanece

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou pacientes com síndrome antifosfolípide secundária ao LES. A busca foi restringida a artigos em inglês, francês e espanhol; - Objetivo: avaliar a efetividade de intervenções para prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares e mortalidade e, também, a efetividade de intervenções para redução do fator de risco cardiovascular em pacientes com LES.			longitudinais.		desconhecido. Antiplaquetários, anticoagulantes, antimaláricos e medicamentos hipolipemiantes podem ser efetivos na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico. Nesse sentido, hipolipemiantes e antimaláricos parecem reduzir os níveis séricos de colesterol total, LDL, glicose, pressão arterial diastólica e deposição de cálcio nas artérias coronárias. Esses medicamentos também podem melhorar resistência insulínica e o nível de HDL.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						O tratamento com antihipertensivos reduz a pressão sanguínea.
<i>Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis</i> , 2013.	- Revisão sistemática e meta-análise; - Período da busca: até setembro de 2013; - Bases consultadas: MEDLINE, Cochrane Library, SCIELO, Scopus, International Pharmaceutical Abstracts; - Critérios de elegibilidade: ECR duplo-cegos e controlados por placebo - publicados em inglês, alemão, português ou espanhol - comparando terapias biológicas com placebo em pacientes adultos com LES recebendo cuidado padrão (prednisona, antimalárico e medicamentos	- Número de estudos incluídos: 13; - Número de participantes: não especificado. - População: Pacientes adultos com LES.		- Intervenções: - belimumabe (1 e 10 mg/kg IV nos dias 0, 14, 28, e então a cada 28 dias, como infusão única, ou como duas infusões separadas por 21 dias) vs. placebo; - rituximabe (1.000 mg IV nos dias 1, 15, 168, e 182) vs. placebo; - outros agentes biológicos (abétimo sódico, atacicepte, abatacepte, sifalimumabe e epratuzumabe); - Tempo de tratamento: vide Intervenções; - Tempo de seguimento: não especificado.	- Eficácia: escore SELENA-SLEDAI, SRI (<i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>), normalização do C3 baixo (<90 mg/dL), <i>anti-dsDNA positivo para negativo e nenhum novo BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index) 1A ou 2B</i>; - Segurança: eventos adversos, eventos adversos sérios e graves, morte, malignidade, infecções, reações às infusões e abandono ao tratamento devido à falta de eficácia ou eventos adversos.	Eficácia belimumabe: - Resultados significativos de eficácia de belimumabe 1 mg/kg na semana 52 em relação ao SRI, redução do C4 no escore SELENA-SLEDAI, normalização do C3, negatificação do anti-dsDNA e <i>nenhum novo BILAG 1A ou 2B. Foi detectada alta heterogeneidade</i> ($I^2 = 6\%$) entre os estudos, com análise de sensibilidade indicando um dos estudos como o responsável; após remoção do estudo em questão da análise, I^2 reduziu para 33 %).

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	imunossupressores). - Objetivo: avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade dos medicamentos biológicos comparado com placebo para o tratamento de LES.					- Resultados significativos de belimumabe 10 mg/kg na semana 52 em relação aos mesmos desfechos. Também <i>foi detectada alta heterogeneidade</i> ($I^2 = 78\%$) entre os estudos, mas análise de sensibilidade não indicou um estudo como sendo o responsável. Segurança de belimumabe: - Não foram observadas diferenças significativas entre belimumabe (1 e 10 mg/kg) e placebo, indicando que o medicamento tem bom perfil de segurança. Também não foram observadas diferenças significativas de abandono ao

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						tratamento. Não foi detectada heterogeneidade entre os estudos com relação aos desfechos de segurança de belimumabe em ambas as doses ($I^2 = 0\%$). Eficácia rituximabe: -Não houve diferenças significativas entre rituximabe e placebo. Não foi detectada heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$). Segurança rituximabe: - Não foram observadas diferenças significativas entre rituximabe e placebo, indicando que o medicamento tem bom perfil de segurança. Não foi detectada

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$). Eficácia de outros agentes biológicos: - Abétimo sódico (1 estudo de fase II e 1 de fase III): capacidade de reduzir anticorpos anti-dsDNA, melhorar atividade clínica da doença e aumentar as concentrações médias de C3. Além disso, acredita-se que seja eficaz em prolongar o tempo de exacerbação da doença renal. - Atacicepte: resultados promissores observados nos níveis de complemento e escores SELENA-SLEDAI. Resultados sugerem que o medicamento pode ter atividade clínica no LES.

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						- Sifalimumabe (2 estudos de fase I): resultados indicam que o medicamento pode promover melhora significativa do LES. - Epratuzumabe (estudo de fase IIb): resultados sugerem que o medicamento pode melhorar a atividade da doença. Segurança de outros agentes biológicos: - Não foram observadas diferenças significativas entre os agentes biológicos e placebo, indicando que essas terapias podem ter bom perfil de segurança.
<i>Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses, 2017.</i>	- Revisão sistemática e meta-análise; - Período da busca: até 13 de julho de 2016;	- Número de estudos incluídos: 24 (3 meta-análises em rede, 19 meta-análises, 2 revisões sistemáticas; 17		- Intervenções: Das 22 meta-análises, 11 focaram na terapia de indução e 3 na terapia de	- Eficácia: taxa de remissão completa; taxa de remissão parcial; taxa de resposta total; taxa de função renal estável; taxa de remissão de proteinúria; nível de	Terapia de indução: - Tacrolimo + micofenolato mostrou maior taxa de remissão completa (RR =

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	- Bases consultadas: OVID MEDLINE, OVID EMBASE, Cochrane Library; - Crítérios de elegibilidade: revisões sistemáticas e meta-análises publicadas de ECR e estudos observacionais avaliando tratamentos para nefrite lúpica sem restrição de agentes terapêuticos. Foram incluídos somente estudos publicados em inglês. - Objetivo: revisar o tratamento de nefrite lúpica analisando revisões sistemáticas e meta-análises.	estudos incluíram somente ECR, enquanto os demais incluíram estudos observacionais); - Número de participantes: não especificado. População: Pacientes adultos com LES.		manutenção; as demais não especificaram estágio. - Terapia de indução: tacrolimo + micofenolato vs. ciclofosfamida; inibidores da calcineurina vs. ciclofosfamida; tacrolimo vs. ciclofosfamida; micofenolato vs. ciclofosfamida; leflunomida vs. ciclofosfamida; inibidores da calcineurina vs. micofenolato; tacrolimo vs. micofenolato; plasmaferese + imunossupressor vs. imunossupressor; ciclofosfamida IV vs. ciclofosfamida oral; ciclofosfamida vs. azatioprina; dose alta vs. dose baixa de ciclofosfamida;	proteinúria em 24h; nível sérico de creatinina; nível sérico de albumina; taxa de remissão da creatinina sérica; taxa de doença renal terminal; taxa de recaída renal; falha em induzir remissão; taxa de remissão sustentada; taxa de insuficiência renal; - Eventos adversos: função anormal do fígado; infecção; aumento da creatinina sérica; alteração da glicose; sintomas gastrointestinais; amenorreia; leucopenia; alopecia; hipertensão; mortalidade; infecção grave; falência ovariana; infecção por herpes zoster (HZV); doença renal terminal ou morte; rash; interrupção devido a eventos adversos; pneumonia; admissão hospitalar.	4,33, IC95% 1,45–12,91), taxa de resposta total (RR = 1,37, IC95% 1,14–1,63), taxa de função renal estável (RR = 1,73, IC95% 1,15–2,60) e taxa de remissão de proteinúria (RR = 4,33, IC95% 1,45–12,91) do que ciclofosfamida; - Inibidores da calcineurina aumentaram significativamente a taxa de remissão completa (RR = 1,56, IC95% 1,14–2,15) e taxa de resposta total (RR = 1,23, IC95% 1,07–1,42) e reduziu a incidência de sintomas gastrointestinais, amenorreia e leucopenia comparado a ciclofosfamida; - 6 estudos

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
				ciclofosfamida vs. ciclosporina A; ciclofosfamida + corticosteroide vs. corticosteroide; - Terapia de manutenção: micofenolato vs. azatioprina; azatioprina vs. ciclofosfamida; azatioprina vs. ciclosporina A; dose alta vs. dose baixa de ciclofosfamida IV; micofenolato vs. ciclofosfamida; prednisona vs. ciclofosfamida; inibidores da calcineurina vs. azatioprina; - Terapia de indução ou manutenção: micofenolato vs. ciclofosfamida; ciclofosfamida + esteroides vs. esteroides; azatioprina +		relataram que tacrolimo foi superior a ciclofosfamida em termos de taxa de remissão completa (RR = 1,61, IC95% 1,17–2,23; RR = 1,59, IC95% 1,16–2,19; RR = 1,52, IC95% 1,06–2,17), taxa de resposta total (RR = 1,25, IC95% 1,09–1,44; RR = 1,23, IC95% 1,07–1,41; OR = 2,35, IC95% 1,03–5,45; RR = 1,22, IC95% 1,05–1,41) e taxa de negatificação do anti-dsDNA (RR = 1,34, IC95% 1,01–1,78). Tacrolimo também levou a menos eventos adversos gastrointestinais e amenorreia do que ciclofosfamida; - 10 estudos relataram que micofenolato teve maior taxa de resposta total (RR =

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
				esteroides vs. esteroides; plasmaferese + imunossupressor vs. imunossupressor; ciclofosfamida vs. azatioprina; ciclofosfamida + azatioprina + esteroides vs. esteroide; ciclosporina A + esteroides vs. esteroides; - Tempo de tratamento: não especificado; - Tempo de seguimento: não especificado.		1,19, IC95% 1,00–1,43; RR = 1,18, IC95% 1,04–1,35) e menores taxas de leucopenia, falência ovariana e alopecia comparado a ciclofosfamida; - Não houve diferença na eficácia e eventos adversos entre tacrolimo e micofenolato; Terapia de manutenção: - 6 estudos relataram que micofenolato levou a menores taxas de recaída (RR = 0,70, IC95% 0,49–1,00; RR = 0,55, IC95% 0,37–0,81; RR = 0,69, IC95% 0,48–1,00) e de leucopenia (RR = 0,12, IC95% 0,04–0,39; RR = 0,16, IC95% 0,04–0,59; IRR = 0,14, IC95% 0,05–0,42) comparado a

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						azatioprina, enquanto nenhuma diferença nas taxas de doença renal terminal e mortalidade foi detectada.
<i>B-Cell Targeted Therapies in Systemic Lupus Erythematosus, Successes and Challenges, 2013.</i>	- Artigo de revisão; - Período da busca: - - Bases consultadas: - - Critérios de elegibilidade: - - Objetivo: discutir quatro terapias que têm como alvo as células B (rituximabe, belimumabe, atacicepte e epratuzumabe).	- Número de estudos incluídos: - - Número de participantes: -	-	- Intervenções: - Rituximabe (anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 que depleta as células B, mas não as células plasmáticas); - Belimumabe (anti-corpo monoclonal humanizado contra o estimulador de linfócitos B); - Atacicepte (proteína de fusão humanizada que se liga ao estimulador de linfócitos B [BLys] e APRIL [ligante indutor de proliferação]);	-	- Revisões sistemáticas de estudos abertos, especialmente em pacientes com LES refratário à terapia convencional, sugerem que rituximabe pode ser efetivo para lúpus com ou sem acometimento renal. Entretanto, ECR duplo-cegos comparando rituximabe com placebo em adição ao tratamento padrão longo de 12 meses falharam em demonstrar eficácia usando os desfechos primários planejados, embora algumas análises

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
				- Epratuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o CD22 em células B, resultando na modulação da função e migração de células B, já que o CD22 regula a adesão e inibe a sinalização do receptor de células B); - Tempo de tratamento: - - Tempo de seguimento: -		<i>post-hoc</i> tenham sugerido que rituximabe possa ter efeitos benéficos que merecem mais estudos, já que não foi demonstrada toxicidade significativa. - Tratamento com belimumabe foi mais eficaz do que placebo e não mostrou aumento significativo dos eventos adversos em 2 estudos de fase III com pacientes não-renais quando administrado junto ao tratamento padrão por 52 semanas. - Atacicepte pode ser mais eficaz do que belimumabe no tratamento do lupus; porém, um estudo de fase II/III com atacicepte na nefrite lúpica teve

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						de parar devido a baixos níveis de imunoglobulinas e de pneumonias em alguns pacientes. No entanto, essas complicações podem ter sido decorrentes do tratamento concomitante com micofenolato, e resultados de um estudo de fase III de 52 semanas com pacientes não-renais é esperado; - Epratuzumabe em dose cumulativa de 2.400 mg ao longo de 4 semanas mostrou melhorar a atividade da doença comparado a placebo 12 semanas após início da terapia em estudo de fase II e na fase III de um estudo de 12 meses em andamento.
<i>Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in</i>	- Revisão sistemática e meta-análise;	- Número de estudos incluídos: 18 (todos estudos		- Intervenções:	- Imunogenicidade: taxa de soroproteção; taxa de soroconversão; fatores que	- Comparando com a população em geral, a taxa de

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis</i> , 2016.	- Período da busca: até abril de 2015; - Bases consultadas: PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) e Science Direct; - Critérios de elegibilidade: estudos de pacientes com LES que receberam vacina influenza; estudos com resultados de título de anticorpo contra o vírus influenza, medido pelo teste de inibição da hemaglutinação (HAI); estudos de coorte; - Objetivo: avaliar a imunogenicidade e segurança da vacina influenza em pacientes com LES.	de coorte comparando pacientes com LES com população saudável); - Número de participantes: 1966 pacientes com LES e 1112 indivíduos saudáveis -População: um total de 1106 pacientes com escore SLEDAI baixo a moderado ou doença estável foram relatados nos estudos originais.		- 7 estudos utilizaram vacina trivalente contendo os antígenos de superfície dos vírus influenza H1N1, H3N2 e B; - 10 estudos usaram vacina univalente contendo cepa semelhante ao vírus H1N1; - 1 Estudo utilizou vacina bivalente H1N1/H3N2; - Tempo de tratamento: - - Tempo de seguimento: não especificado.	aumentam o título geométrico médio do anticorpo (GMT); - Segurança: eventos adversos, incluindo eventos adversos e exacerbações do LES.	soroproteção em pacientes com LES foi significativamente menor em pacientes com vacinas H1N1(OR = 0,36, IC95% 0,27–0,50) e H3N2 (OR = 0,48, 9IC5% 0,24–0,93), mas não vacina influenza B (OR = 0,55, IC95% 0,24–1,25); - A taxa de soroconversão também reduziu significativamente em pacientes com vacinas H1N1 (OR = 0,39, IC95% 0,27–0,57) e influenza B (OR = 0,47, IC95% 0,29–0,76), mas não vacina H3N2 (OR = 0,62, IC95% 0,21–1,79); - Entretanto, a imunogenicidade da vacina influenza em pacientes com LES quase alcançou a dos <i>guidelines</i> CPMP;

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						- OR para efeitos colaterais (pacientes vs. controles saudáveis) foi de 3,24 (IC95% 0,62–16,76); - Entre 1966 pacientes com LES, 32 experimentaram exacerbação leve do LES e 5 tiveram efeitos colaterais sérios por outras razões.
<i>A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Tacrolimus with Intravenous Cyclophosphamide in the Induction Treatment for Lupus Nephritis, 2012.</i>	- Meta-análise de ECR; - Período da busca: até novembro de 2011; - Bases consultadas: PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China Biology Medicine Databse, China National Knowledge Infrastructure Databse; - Critérios de	- Número de estudos incluídos: 5; - Número de participantes: 255. - População: 203 mulheres e 52 homens, todos chineses; - Idade média dos participantes entre os estudos variou de 24 a 33 anos.		- Intervenções: - Ciclofosfamida IV (CYCIV); - Tacrolimo (oral ou IV); - Tempo de tratamento: não especificado; - Tempo de seguimento: 6 meses.	Eficácia: taxas de resposta e de remissão; proteínas na urina; albumina sérica; taxa de conversão negativa do anti-dsDNA; C3 sérica; SLE-DAI; Segurança: eventos adversos.	- Tacrolimo aumentou significativamente remissão completa (RR 1,61; IC95% 1,17-2,23; p=0,004), taxa de resposta (RR 1,25; IC95% 1,09-1,44; p=0,001), nível de albumina sérica (SMD 1,11; IC95% 0,17-2,06; p=0,02) e taxa de conversão negativa do anti-dsDNA (RR 1,34; IC95% 1,01-1,78; p=0,04) e reduziu proteínas na urina (SMD -

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	elegibilidade: ECR de pacientes com LES e nefrite lúpica classes III, IV, V, V+III ou V+IV comparando eficácia e segurança de tacrolimo com ciclofosfamida IV; - Objetivo: comparar a eficácia e segurança entre tacrolimo (oral ou IV) e ciclofosfamida IV no tratamento de indução da nefrite lúpica.					0,52; IC95% -0,83 a -0,22; p=0,0008), SLE-DAI (<i>systemic lupus erythematosus disease activity index</i>) (SMD -0,59; IC95% -1,00 a -0,19; p=0,004) comparado a ciclofosfamida IV. - As taxas de sintomas gastrointestinais e irregularidade menstrual (ou amenorreia) foram significativamente menores no grupo tacrolimo do que no grupo ciclofosfamida IV (RR 0,46; IC95% 0,22-0,93; p=0,03 e RR 0,14; IC95% 0,04-0,5; p=0,003). As taxas de leucopenia, infecção, alopecia, alteração de função hepática, aumento de creatinina sérica, hipertensão e

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						hiperglicemia foram similares entre os dois grupos de tratamento.
<i>The Effectiveness of Exercise in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis to Guide Evidence-Based Practice</i> , 2017.	- Revisão sistemática e meta-análise; - Período da busca: até 3 de fevereiro de 2016; - Bases consultadas: MEDLINE, CINAHL, PEDro (<i>Physiotherapy Evidence Database</i>), <i>Cochrane Library</i>, <i>Scopus</i> e PQDT (<i>ProQuest Dissertations and Theses</i>); - Critérios de elegibilidade: ECR, ensaios clínicos e estudos de quasi-experimento publicados em inglês; - Objetivo: revisar e sintetizar o conhecimento atual sobre a efetividade de exercícios físicos no tratamento da	- Número de estudos incluídos: 3 (2 ECR e 1 estudo de quasi-experimento); - Número de participantes: 163. - População: pacientes com LES entre 19 e 65 anos de idade; - Idade média dos participantes entre 34 e 43 anos.		- Intervenções: foram aplicados exercícios físicos de intensidade moderada; os componentes do treinamento incluíram frequência do treinamento, intensidade, tipo de exercício e a duração dos exercícios por sessão; - O exercício aeróbico, 3x/semana e de intensidade moderada foi comum aos 3 estudos incluídos; - 2 estudos foram conduzidos em um ambiente supervisionado e 1 estudo foi realizado em ambiente domiciliar;	- Foram utilizadas 4 escalas de fadiga para avaliar a fadiga dos pacientes com LES: <i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS), <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS), <i>Chalder Fatigue Scale</i> (CFS) e <i>Short Form-36</i> (SF-36).	- Exercícios físicos aeróbicos diminuíram significativamente a gravidade da fadiga (MD = -0,52, IC95% [-0,91, -0,13], $p = 0,009$), mas exercícios de relaxamento não mostraram essa associação (MD = 0,00, IC95% [-0,63, 0,63], $p = 1,00$); - O efeito do treinamento a longo-prazo (12 semanas; MD = -0,68, IC95% [-1,2, -0,17], $p = 0,009$) foi maior do que o efeito de curto-prazo (8 semanas; MD = -0,31, IC95% [-0,91, 0,29], $p = 0,31$); - A análise de subgrupos mostrou que os exercícios supervisionados

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	fadiga entre adultos com LES.			- Tempo de tratamento: a duração mínima de exercícios por sessão foi de 20 minutos, enquanto a máxima foi de 50 minutos; - Tempo de seguimento: todos os estudos implementaram sessões de exercícios 3x/semana. No estudo de <i>Ramsey-Goldman et al.</i> (2000), os exercícios foram mantidos por 8 semanas, havendo depois uma segunda fase com duração de 6 meses. Os dois estudos restantes duraram 12 semanas cada.		reduziram os sintomas de fadiga em uma extensão significativamente maior do que os exercícios domiciliares (MD = -0,53, $p = 0,03$, IC95% [-1,00, -0,06]; MD = -0,50, $p = 0,16$, IC95% [-1,21, 0,21], respectivamente); - Houve efeito positivo dos exercícios aeróbicos na vitalidade no SF-36 (MD = 14,98, IC95% [7,45, 22,52], $p < 0,001$).

