

BMJ Best Practice

Lúpus eritematoso sistêmico

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Aug 08, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	24
Tratamento	27
Abordagem passo a passo do tratamento	27
Visão geral do tratamento	32
Opções de tratamento	34
Novidades	42
Acompanhamento	44
Recomendações	44
Complicações	44
Prognóstico	49
Diretrizes	51
Diretrizes de diagnóstico	51
Diretrizes de tratamento	51
Recursos online	53
Referências	54
Imagens	65
Aviso legal	67

Resumo

- ◇ Doença generalizada que pode afetar qualquer sistema.
- ◇ Os sinais e sintomas podem se acumular ao longo do tempo.
- ◇ O diagnóstico é feito usando os critérios recomendados pelo American College of Rheumatology.
- ◇ Os tratamentos para serosite ou artrite leve a moderada incluem hidroxicloroquina , anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides. Os tratamentos para casos de maior gravidade podem incluir ciclofosfamida, micofenolato de tacrolimo associado a corticosteroides.

Definição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica multissistêmica que afeta com maior frequência mulheres em idade fértil. É caracterizado pela presença de fatores antinucleares. Além dos sintomas constitucionais, a doença acomete mais frequentemente a pele e as articulações, embora serosite, nefrite, citopenias hematológicas e manifestações neurológicas possam ocorrer durante a evolução da doença. O diagnóstico precoce e um manejo aprimorado têm resultado em uma prevalência mais baixa da doença na sua forma mortal.

Epidemiologia

Os métodos aplicados ao estudo da epidemiologia do lúpus eritematoso sistêmico (LES) têm limitações. Os estudos se concentraram principalmente em populações caucasianas, sendo que a maioria ocorreu em áreas geográficas pequenas e bem definidas. Os estudos também foram enviesados em direção aos pacientes com a forma mais grave da doença. Apesar dessas advertências, várias conclusões podem ser obtidas. A maioria relata um aumento na incidência. Por exemplo, em Minnesota, nos EUA, a incidência era de 1.5 por 100,000 de 1950 a 1979 e de 5.7 por 100,000 de 1980 a 1992 (embora a detecção da doença mais branda não esteja incluída).^[1] Um ponto comum em todos os estudos é o fato de a doença ocorrer com maior frequência entre as idades de 15 e 45 anos, período no qual é 12 vezes mais comum em mulheres que em homens.^{[2] [3] [4]} Constatou-se que em idades >45 anos, a proporção de mulheres/homens é de 2:1. Nos EUA, os casos de LES que exigem tratamento são estimados em 54 a cada 100,000.^[3] No Reino Unido, a prevalência estimada é de 28 a cada 100,000.^[5] A prevalência na China continental está estimada entre 40 e 70 a cada 100,000.^[6] Todos os estudos epidemiológicos demonstram um gradiente racial na ocorrência e na gravidade do LES. Em um estudo, houve um gradiente racial de 21 por 100,000 em caucasianos, de 47 por 100,000 em asiáticos e de 112 por 100,000 em afrodescendentes.^[5] A doença é muito mais comum e grave nos descendentes asiáticos e africanos que nas populações caucasianas da Europa e dos EUA.^[7]

Etiologia

Assim como em muitas outras doenças autoimunes, a etiologia do lúpus eritematoso sistêmico (LES) não é conhecida, mas acredita-se que a interação de um agente ambiental em um hospedeiro geneticamente suscetível seja fundamental. A forte preponderância feminina também sugere um envolvimento de fatores hormonais.^[8]

- Fatores genéticos: a agregação familiar e as taxas mais altas que o esperado de concordância em estudos com gêmeos sugerem que os fatores genéticos são importantes.^{[9] [10]} O LES também é mais comum em pessoas com deficiência de complemento, em especial os homozigotos com deficiência de C2 e heterozigotos C4.^[11] Outras associações recentemente descritas em estudos do genoma incluem a confirmação de associações com genes na região de histocompatibilidade (6p21.33; 6p21.32).^[12] A associação com polimorfismos de integrina alfa M (ITGAM) pode explicar o clearance comprometido dos imunocomplexos e a vasculopatia característica do LES. A confirmação do papel fundamental da produção de interferona no LES foi estabelecida pelo achado de uma associação com os polimorfismos do gene do fator regulador de interferona 5 (IRF5).^[13]
- Fatores ambientais: a associação pode ser infecciosa ou não infecciosa. Os mais fortes agentes causadores não infecciosos são os medicamentos.^[14] A associação foi relatada pela primeira vez

com a procainamida,[15] mas outros medicamentos comumente implicados incluem minociclina,[16] [17] terbinafina,[18] sulfassalazina,[19] isoniazida,[20] fenitoína[21] e carbamazepina.[22] As hipóteses que sugerem um papel do vírus Epstein-Barr são baseadas em achados sorológicos. Há especulações quanto ao papel de retrovírus endógenos, por conta de sua expressão intensificada no lúpus murino.[23]

Fisiopatologia

O LES se trata basicamente de uma doença mediada imunologicamente provocada por antígeno, caracterizada por anticorpos imunoglobulina G de alta afinidade a DNA de fita dupla, bem como por proteínas nucleares. A tolerância a autoantígenos no conjunto de células B é mantida por meio de vários mecanismos, um dos quais é via células reguladoras e células T auxiliares.[24] [25]

Foram propostos vários mecanismos, por meio dos quais pode surgir a desregulação das células B provocada pelas células T, resultando em autoimunidade. Essa compreensão resultou na consideração de novas terapias que estão sendo testadas, como o rituximabe, epratuzumabe e belimumabe.

Uma hipótese promissora, mas ainda não confirmada, é a de que níveis persistentemente altos de exposição a material nuclear endógeno no lúpus eritematoso sistêmico (LES) podem surgir de células apoptóticas, podendo resultar na persistência do material nuclear e citoplasmático, se não forem eliminadas. Esse material pode ser potencialmente modificado para antígenos, provocando uma resposta imune. Foi proposto que, em alguns pacientes com LES, os mecanismos de clearance de células apoptóticas são prejudicados.[26]

Prevenção primária

Como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica com etiologia pouco clara e desregulação do complexo imune, até o momento não há estratégias preventivas. As diretrizes recentes da European League Against Rheumatism sugerem que se pode considerar a aspirina em baixas doses para a prevenção primária da trombose e do aborto espontâneo em pacientes com LES e anticorpos antifosfolídeos.^[42]

Prevenção secundária

As imunizações têm implicações para pessoas com LES.

- Demonstrou-se que o toxoide tetânico, as vacinas pneumocócicas e de *Haemophilus influenzae* B apresentam segurança e eficácia quando administradas a pacientes com LES.^[137]
- A vacina contra o vírus influenza também se mostrou segura, mas com eficácia reduzida.^[138] Uma metanálise que comparou pacientes com LES com controles saudáveis em relação à imunogenicidade da vacina contra a gripe, bem como a eventos adversos, concluiu que o LES gera imunogenicidade de forma diferente, em comparação com controles saudáveis, em cepas pandêmicas de H1N1 e B, mas é semelhante em na cepa sazonal H3N2, e não há nenhuma diferença significativa nas taxas de eventos adversos entre pacientes com LES e controles saudáveis.^[139] Acredita-se que a imunogenicidade da vacina contra a gripe em pacientes com LES dependa de cepas virais.^[140]
- Vários relatos de casos documentam preocupações em relação ao fato de a vacinação contra a hepatite B poder levar à exacerbação do LES; portanto, ela não é recomendada.^[141]
- Vacinas vivas (herpes-zóster, febre amarela, influenza intranasal) não são usadas por causa da imunossupressão subjacente ou imposta.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher branca de 38 anos de idade chega ao pronto-socorro com dispneia e dor pleurítica iniciada 24 horas antes. Em um questionamento detalhado, ela relatou uma história de 3 anos da doença de Raynaud, poliartralgia e enxaqueca intermitente. O exame físico revelou hipóxia, taquicardia e pressão arterial normal. O exame de ventilação-perfusão confirmou tromboembolismo pulmonar.

Caso clínico #2

Uma mulher negra de 16 anos de idade vai ao clínico geral com sintomas de fadiga, dor musculoesquelética e erupções cutâneas faciais. No exame, ela se apresenta magra com alterações cutâneas malares. Nenhuma outra anormalidade foi encontrada.

Outras apresentações

A maioria dos pacientes apresenta sintomas de fadiga, erupções cutâneas típicas e/ou sintomas musculoesqueléticos. Outros sintomas e sinais na apresentação podem incluir cefaleias ou linfadenopatia (cervical ou axilar). Os pacientes podem apresentar pleurocardite ou pericardite. Apresentações incomuns incluem serosite intensa ou manifestações orgânicas como nefrite, possivelmente após fatores desencadeantes, como exposição solar ou infecção.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica e, além dos sintomas constitucionais, envolve com maior frequência a pele e as articulações. Entretanto, a serosite, a nefrite, as citopenias hematológicas e as manifestações neurológicas podem ocorrer durante a evolução da doença.

Atualmente, não há critérios de diagnóstico validados internacionalmente para LES. A presença de 4 dos 11 critérios atualizados de 1997 dos critérios de American College of Radiology (ACR) para classificação de LES apresenta uma sensibilidade de 85% e especificidade de 95% para LES.[43] O Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) revisou e validou os critérios de classificação do ACR em 2012.[44] De acordo com o SLICC, uma pessoa pode ser classificada como tendo LES se houver nefrite lúpica comprovada por biópsia com fator antinuclear (FAN) ou anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico (anti-DNA) de fita dupla positivos, ou se 4 dos critérios de classificação, incluindo pelo menos 1 clínico e 1 imunológico, estiverem presentes.

Sinais e sintomas constitucionais

Fadiga, febre e perda de peso são sintomas comuns que ocorrem durante algum tempo na evolução da doença. A fadiga é o mais comum deles, ocorrendo em 80% a 100% dos pacientes, mas não está correlacionada com a atividade da doença.[45] Deve-se considerar origem da fadiga por outras causas, como anemia, hipotireoidismo, medicamentos (por exemplo, betabloqueadores), depressão, fibromialgia e estresse social.

A febre é relatada por >50% dos pacientes com LES e acredita-se que isso representa a doença ativa. Entretanto, a infecção precisa ser excluída, já que infecções oportunistas relacionadas à terapia imunossupressora em um paciente com LES são uma causa comum de morte.[46] Reações ao medicamento também podem causar febre. A febre decorrente de LES em geral se resolve com anti-inflamatório não esteroide ou terapia com paracetamol. A febre que persiste apesar do tratamento com esses agentes deve levantar uma suspeita de infecção ou etiologia relacionada ao medicamento. Todos os pacientes que apresentam febre persistente devem ser examinados de forma apropriada, a fim de detectar a infecção que está provocando os sintomas.

A perda de peso no LES pode estar relacionada com a atividade da doença ou com seu tratamento. Os pacientes com LES podem ter hipomotilidade esofágica conduzindo à disfagia. Vômitos e diarreia também podem ser uma característica que contribui para a perda de peso; devem-se excluir medicamentos como causa. Há também uma maior prevalência de câncer em pacientes com LES,[47] e isso deve ser considerado como uma causa da perda de peso.

No geral, a linfadenopatia periférica é mais regional que generalizada. Os nódulos geralmente não são dolorosos, com tamanho que varia de pequeno (alguns milímetros) até 3 a 4 cm, e frequentemente estão nas regiões cervical e axilar. A linfadenopatia hilar é incomum. Os pacientes com linfadenopatia têm maior probabilidade de apresentar manifestações constitucionais. Linfoma e mononucleose infecciosa devem ser excluídos. A histologia das biópsias dos linfonodos no LES muitas vezes exibe hiperplasia reativa.

Sinais e sintomas mucocutâneos

Manifestações da pele são uma apresentação comum do LES. A erupção cutânea fotossensível malar ou em forma de borboleta característica ocorre em 30% a 40% dos pacientes.[48] Esse rash eritematoso se estende das bochechas até a ponte do nariz, poupando os sulcos nasolabiais. Ela pode ser dolorosa e pruriginosa, geralmente persiste por alguns dias, cura-se sem cicatrização, mas, em geral, retorna após a exposição solar. Quando isso ocorre acima e abaixo do pescoço, ela é chamada de erupção cutânea lúpica aguda e generalizada. O início recente da fotossensibilidade embasa o diagnóstico.

[Fig-1]

[Fig-2]

Outras categorias distintas de erupção cutânea incluem o lúpus discoide, que se manifesta como manchas eritematosas elevadas com descamação queratósica aderente e obstrução folicular. Pode ocorrer cicatrização atrófica em lesões mais antigas. Os últimos padrões têm menor probabilidade de estarem associados com a doença sistêmica, mas muitos pacientes são positivos para FAN.

Úlceras orais, e menos frequentemente úlceras nasais, são outra característica do LES, ocorrendo em 12% a 45% dos pacientes. Geralmente, são grandes e indolores, em contraste com as lesões herpéticas.[49] Essas úlceras melhoram com medidas locais simples e seu ciclo ocorre em paralelo com a evolução da doença.

A doença sistêmica ativa pode levar à alopecia em placa difusa, que é reversível depois de a doença ter sido controlada. As lesões discoides produzem alopecia cicatricial permanente.

Sintomas e sinais musculoesqueléticos

Os sintomas musculoesqueléticos são comuns, ocorrendo na maioria dos pacientes em algum momento durante a evolução da doença. A determinação da distribuição e da natureza dos sintomas é útil. A

variação diurna da dor, que é pior nas manhãs e ocorre com rigidez associada, sugere um componente inflamatório subjacente. A artrite tende a ser simétrica e tipicamente não erosiva. Embora incomum, pode ocorrer a deformidade de articulações e esse padrão de deformidade articular, na ausência da doença erosiva, é denominado artrite de Jaccoud. O desvio ulnar corrigível e subluxações articulares nas mãos na ausência de dano radiológico são característicos. Os pacientes com LES também podem desenvolver miosite, causando fraqueza muscular e dor.

Devem-se realizar uma história completa e um exame musculoesquelético em busca de tenossinovite e sinovite periférica, particularmente nas mãos, além de solicitada uma radiografia das articulações afetadas. A artrite séptica sempre deve ser excluída em um paciente que apresenta monoartrite. A articulação afetada deve ser aspirada e o fluido deve ser enviado para microscopia e cultura. Uma dor inflamatória de localização inespecífica nos membros proximais, além de fraqueza, pode sugerir miosite associada e, se presente, a creatinina fosfoquinase estará elevada. A dor musculoesquelética difusa sem uma variação diurna distinta pode sugerir a coexistência de fibromialgia; os pontos de sensibilidade típicos devem ser examinados.

Fenômeno de Raynaud

O início recente da mudança trifásica de cor decorrente da exposição ao frio e do estresse emocional, nas mãos e nos pés em uma jovem mulher, deve encorajar uma pesquisa por outras características de LES. A região periungueal (para alterações capilares periungueais) e a pulsação periférica devem ser examinadas. A pele do dorso das mãos deve ser examinada em busca de esclerodactilia, e devem ser verificadas características de esclerose sistêmica ou da doença mista do tecido conjuntivo.

Sinais e sintomas renais

O comprometimento renal está presente em cerca de 50% a 70% dos pacientes.^[50] A nefrite lúpica é mais comum em pacientes hispânicos e negros e naqueles com a forma mais grave da doença em outros sistemas de órgãos. Os pacientes com anticorpos anti-DNA (ácido desoxirribonucleico) de dupla fita têm maior probabilidade de desenvolverem glomerulonefrite. A maioria dos pacientes é assintomática. Outras apresentações incluem hipertensão, síndrome nefrótica ou insuficiência renal. A urinálise pode demonstrar a presença de hematúria, cilindros (glóbulos vermelhos, granulares, tubulares ou mistos) ou proteinúria.

Sinais e sintomas do sistema nervoso central (SNC)

A frequência das manifestações do sistema nervoso central (SNC) no LES varia de 35% a 75%.^[51] Convulsões, anormalidades do nervo craniano e doenças psiquiátricas são as mais comuns. As anormalidades do nervo craniano podem se manifestar como deficiências no campo visual, cegueira, papiledema, nistagmo, ptose ou paralisia facial. A miastenia gravis e a esclerose múltipla devem ser excluídas. As doenças psiquiátricas incluem psicose, transtornos depressivos e síndromes cerebrais orgânicas. Podem ocorrer infartos cerebrais, que geralmente estão relacionados com a coexistência de anticorpos antifosfolípidos positivos.

O diagnóstico do envolvimento cerebral no LES é clínico. Outras causas, como sepse, uremia, hipertensão maligna, epilepsia, miastenia gravis e esclerose múltipla, devem ser excluídas.

Sinais e sintomas cardiopulmonares

As manifestações cardiovasculares do LES incluem pericardite, miocardite, endocardite e doença arterial coronariana aterosclerótica prematura. O risco cardiovascular geral é duplicado em pacientes com LES

de qualquer idade e é aumentado em >50 vezes em mulheres entre 35 e 44 anos de idade.[52] [53] A suspeita de miocardite deve ser considerada em pacientes com taquicardia, arritmias, defeitos de condução ou cardiomegalia não explicada. A endocardite de Libman-Sacks não bacteriana é incomum.

As manifestações pulmonares de LES incluem pleurite, derrames pleurais, doença pulmonar intersticial difusa, hipertensão pulmonar e, raramente, hemorragia pulmonar.[54] A embolia pulmonar deve ser excluída em pacientes com LES que apresentam dor torácica pleurítica, dispneia e hemoptise, particularmente se os anticorpos antifosfolípidos forem positivos. Os derrames pleurais no LES geralmente são unilaterais e exsudativos. Outras causas de derrame pleural devem ser excluídas.

A síndrome do pulmão encolhido é uma manifestação respiratória rara do LES, caracterizada por dispneia, dor torácica, elevação da cúpula diafragmática e padrão restritivo em testes de função pulmonar.[55]

Sinais e sintomas hematológicos

Anemia, leucopenia e trombocitopenia são manifestações hematológicas comuns do LES.[56] Geralmente, a anemia é secundária à doença crônica e melhora com o controle da atividade da doença. A anemia hemolítica é rara, mas pode ser muito grave. A leucopenia geralmente é decorrente da linfopenia e, em menor grau, da neutropenia. A trombocitopenia também é frequentemente observada, e outras causas devem ser excluídas. A presença de anticorpos antifosfolípidos aumenta o risco de trombose venosa e arterial.

Sinais e sintomas gastrointestinais

O LES pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal.[57] As úlceras orais são comuns. A disfagia é menos comum e é decorrente da hipomotilidade esofágica. Dor abdominal, diarreia e vômitos podem ser causados por peritonite lúpica ou pela oclusão da artéria mesentérica, mas outras causas de abdome agudo devem ser excluídas. Embora rara, a peritonite lúpica pode mimetizar os sintomas da apendicite. A pancreatite pode ser decorrente do LES, mas é importante excluir tratamentos como a azatioprina como causa subjacente. A hepatite crônica ativa pode ocorrer no LES.

Serosite

A pleurite e a pericardite são muito mais comuns que a peritonite. Em um paciente com dor torácica anterior sugestiva de pleurite e pericardite, na ausência de qualquer outra explicação, deve-se considerar o diagnóstico de LES, especialmente em pacientes de alto risco: como mulheres em idade fértil. O paciente deve ser questionado sobre características mucocutâneas e musculoesqueléticas que, se presentes, podem sugerir o diagnóstico.

Exames iniciais

O FAN positivo é diagnóstico de LES quando ocorre junto com os critérios revisados do ACR de 1997 para a classificação do LES.[43]

Os testes a seguir devem ser realizados em qualquer pessoa com suspeita de LES:

- Hemograma completo e exames de coagulação: uma prolongação do tempo de tromboplastina parcial pode sugerir a presença de anticoagulante lúpico e deve encorajar a verificação de anticorpos antifosfolípidos. Os anticorpos antifosfolípidos também devem ser verificados em pacientes com história de abortos espontâneos e trombooses

- Deve ser obtida um rastreamento de infecção, incluindo hemocultura e cultura de urina em pacientes febris. A artrite séptica sempre deve ser excluída em um paciente que apresenta monoartrite, já que ela precisa ser tratada imediatamente
- A ureia e os eletrólitos excluem ou confirmam um possível envolvimento renal
- A elevação na velocidade de hemossedimentação e na proteína C-reativa é sugestiva de doença ativa, mas a infecção deve ser excluída
- A urinálise deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de LES e, regularmente, em pacientes com a doença, mesmo na ausência de sintomas. Todos os pacientes com nefrite lúpica têm proteinúria
- Autoanticorpos para o fator antinuclear, dsDNA e antígeno Smith. No entanto, somente um resultado positivo no FAN não é diagnóstico, já que pode ser positivo em outras doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doença tireoidiana, doenças infecciosas crônicas e em pacientes tratados com certos medicamentos como procainamida, hidralazina, isoniazida e clorpromazina. Títulos baixos de FANs também ocorrem em pessoas saudáveis. Uma em cada 3 pessoas apresenta FAN positivo na diluição de rastreamento de 1:40, e 1 em cada 20 apresenta título de FAN de 1:160.[58] Como o FAN pode ser positivo em várias doenças, o resultado positivo deve ser interpretado considerando a história clínica e os sintomas. Em casos raros, o FAN pode ser negativo no LES, especialmente no lúpus com anticorpo anti-Ro positivo (o Ro também é conhecido como síndrome de Sjögren A ou anticorpo de Sjögren). Entretanto, resultados falso-negativos ocorreram no passado em decorrência do uso do substrato de camundongos no teste FAN. Hoje, muitas linhagens celulares são transfectadas com partículas Ro, ou seja, uma linhagem celular humana (HEp2) substitui seções teciduais de camundongo no teste FAN; isso reduz a frequência de resultados falso-negativos. Os anticorpos anti-dsDNA e anti-Smith são altamente específicos para LES[59] [60] e frequentemente confirmam o diagnóstico, se estiverem presentes. Altos títulos de anticorpos anti-dsDNA são marcadores da atividade da doença e os altos níveis preveem uma piora no desfecho da nefrite lúpica.

Exames posteriores

Hematológica

- O teste de Coombs deve ser solicitado se o hemograma inicial apresentar anemia e características de hemólise, como elevação do VCM e da contagem de reticulócitos.
- Os níveis de complemento devem ser considerados, mas não são necessários para o diagnóstico de LES. Eles podem ser usados no cenário de manifestações significativas em órgãos como cerebrite ou nefrite. Para que sejam úteis, as medições devem ser sequenciais e não únicas, com o intuito de acompanhar a resposta ao tratamento ou confirmar o agravamento da doença.

Imunológica

- Os anticorpos antifosfolípidos também devem ser solicitados em pacientes com história de trombose venosa ou arterial, abortos espontâneos ou em pacientes com um tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada prolongado.
- Em geral, não é necessário fazer biópsia da pele para confirmar o diagnóstico de manifestações mucocutâneas, já que são tipicamente diagnosticadas por meios clínicos, mas pode ser realizada em caso de dúvidas quanto ao diagnóstico. A biópsia cutânea das áreas afetadas pode exibir

depósitos imunes clássicos na junção derme-epiderme em imunofluorescência ou inflamação inespecífica.

Musculoesquelético

- Se houver sinais e sintomas de envolvimento musculoesquelético, devem ser solicitadas radiografias das articulações afetadas.
- Se houver evidências de dor inflamatória de localização inespecífica dos membros proximais com fraqueza, um exame de creatinina fosfoquinase pode ser realizado para excluir miosite.

Renal

- A coleta de urina de 24 horas para análise de proteína ou a coleta de amostra de urina para exame da proporção proteína/creatinina devem ser realizadas se a urinálise for anormal.
- Uma ultrassonografia renal deve ser realizada em pacientes com sedimento urinário anormal.
- A biópsia renal é o exame mais sensível e específico para confirmar o diagnóstico de nefrite lúpica e classificar a extensão do comprometimento segundo a classificação de 2003 do International Society of Nephrology (ISN) e do Royal Pathology Society (RPS) para a nefrite lúpica.[61] Como o comprometimento renal geralmente se desenvolve nos primeiros anos da doença, a pressão arterial, a urinálise e a taxa de filtração glomerular estimada devem ser monitoradas. Se houver qualquer anormalidade, deve-se obter a opinião de um especialista e solicitar uma biópsia. Se a glomerulonefrite estiver presente, ela será classificada com base no sistema do ISN e do Royal Pathology Society (RPS).

Cerebral

- As manifestações cerebrais são normalmente diagnosticadas por meios clínicos. O diagnóstico do lúpus do SNC pode ser um desafio. Poderá ser necessário realizar uma ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro se houver dúvida no diagnóstico, que irá mostrar áreas focais pequenas de sinal aumentado, que poderiam ser áreas de inflamação. Essas lesões podem se resolver com tratamento.
- Em pacientes com LES que apresentam perda cognitiva progressiva, é recomendável procurar evidências clínicas de atividade do LES e necessário excluir outras causas (tais como infecção, distúrbio eletrolítico, deficiência de vitaminas ou da tireoide ou efeitos colaterais de medicamentos).
- A antiproteína P ribossomal é um novo exame que está sendo realizado na suspeita de lúpus do SNC, mas há certa controvérsia sobre sua sensibilidade e especificidade.

Cardiopulmonar

- Os pacientes que apresentam sintomas cardiopulmonares devem fazer radiografias torácicas e eletrocardiograma (ECG) rotineiramente. Dependendo da queixa apresentada, podem ser necessários ecocardiograma, testes da função pulmonar ou tomografia computadorizada (TC) do tórax. Os pacientes que apresentam derrames pleurais precisam realizar uma aspiração pleural para confirmar a causa.

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Como realizar uma demonstração animada do ECG]

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- O lúpus eritematoso sistêmico (LES) afeta mulheres com maior frequência que homens. Praticamente todos os estudos epidemiológicos relatam um risco muito mais elevado de LES em mulheres em comparação com homens (12:1) na faixa etária de 15 a 45 anos; na faixa etária >45 anos, a proporção é de 2:1.[2] [3] [4]
- A preponderância feminina sugere um papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento de LES.[27] Um dos vários estudos mostrou um risco elevado com o uso de pílulas anticoncepcionais contendo altas doses de estrogênio.[28] A terapia de reposição hormonal, no entanto, não aumenta o risco de exacerbação da doença estável em pacientes menopausadas.[29] O mecanismo sobre como os hormônios influenciam o risco tem sido extensivamente investigado, mas ainda não foi esclarecido.
- A mortalidade é mais alta em mulheres que em homens.[30] Embora os homens desenvolvam LES com menor frequência, a doença não é mais branda. Entretanto, há relatos de prognósticos melhores em homens.[31] Uma metanálise que avaliou o impacto do sexo do paciente sobre os resultados clínicos do LES sugeriu que alopecia, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, erupção malar, nível de anticoagulante lúpico e baixo nível do complemento-3 (C3) se mostraram significativamente maiores em pacientes do sexo feminino com lúpus, enquanto envolvimento renal, serosite, pleurite, trombocitopenia e nível de DNA de fita dupla se mostraram predominantes em pacientes do sexo masculino com lúpus.[32]

idade entre 15 e 45 anos

- O LES pode ocorrer em qualquer idade, mas a incidência aumenta nas mulheres em idade fértil. O LES ocorre com maior frequência na faixa etária de 15 a 45 anos. O mecanismo é desconhecido, mas pode estar ligado a fatores metabólicos e hormonais. O início em idade mais avançada (>50 anos) parece estar associado com uma doença mais branda em comparação com pacientes que desenvolvem mais cedo.[33]

descendentes de asiáticos/africanos na Europa e nos EUA

- Todos os estudos epidemiológicos demonstram um gradiente racial na ocorrência e na gravidade do LES. A doença é muito mais comum e grave nos descendentes asiáticos e africanos da Europa e dos EUA.[7] Entretanto, o LES é infrequente entre negros na África.[34] Isso pode ser reflexo do subdiagnóstico decorrente da falta de recursos.

medicamentos

- Manifestações clínicas e sorológicas podem ocorrer em pacientes que tomam alguns medicamentos de longo prazo.[14] Embora não haja bons dados epidemiológicos, uma estimativa sugere que os medicamentos são responsáveis por até 6% dos casos de LES. A associação foi relatada pela primeira vez com a procainamida,[15] considerado como causador de predisposição ao inibir a metilação do DNA. Entre os medicamentos comumente prescritos que podem resultar em LES estão a minociclina[16] [17] (dados sobre outras tetraciclinas não são tão consistentes), isoniazida[20] terbinafina,[18] fenitoína[21] carbamazepina,[22] e sulfassalazina (presumida devido ao seu componente sulfonamida)[19]
- Mais recentemente, foi observada uma ligação com anticorpos monoclonais antifator de necrose tumoral (FNT)-alfa[35] e interferonas.[36]

- As características clínicas se resolvem quando o medicamento desencadeante é descontinuado. Os pacientes comumente são positivos para anticorpos anti-histonas e anti-DNA de fita simples e os níveis de complementos, geralmente, não são reduzidos. Os anticorpos anti-DNA de fita dupla podem ocorrer no lúpus induzido por medicamento, embora antes se acreditasse que isso não ocorria nesta variante.[14]

Fracos

exposição ao sol

- Embora a associação epidemiológica seja fraca, erupções cutâneas fotossensíveis fazem parte dos critérios de diagnóstico para o lúpus e muitos pacientes relataram exacerbação dos sintomas após a exposição ao sol. A apoptose acelerada de ceratinócitos induzida por ultravioleta B é um dos mecanismos propostos pelo qual os antígenos nucleares expostos podem induzir uma resposta imune. A luz ultravioleta também pode induzir diretamente citocinas pró-inflamatórias. A exposição ao sol é o fator ambiental mais óbvio a exacerbar o LES.[37]

história familiar de LES

- Há uma taxa de concordância mais alta entre gêmeos monozigóticos (>20%) em relação a gêmeos dizigóticos e outros irmãos (2% a 5%).[38]

tabagismo

- O tabagismo aumenta o risco de LES.[39] Este fator mostrou também agravar a evolução e o desfecho da doença[40] e está associado a danos crônicos cumulativos.[41] O tabagismo aumenta também o risco de comprometimento dermatológico e renal no LES.[40]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

erupção cutânea malar (em asa de borboleta) (comum)

- Mais comumente eritema nas bochechas e ponte do nariz, poupando os sulcos nasolabiais.
[Fig-1]

[Fig-2]

erupção cutânea fotossensível (comum)

- A erupção cutânea ocorre após a exposição solar. Ela pode ser dolorosa e pruriginosa, geralmente persiste por alguns dias e cura-se sem cicatrização.

erupção cutânea discoide (comum)

- Manchas eritematosas elevadas com descamação queratósica aderente e obstrução folicular.
- Pode ocorrer cicatrização atrófica em lesões mais antigas.

Outros fatores de diagnóstico

fadiga (comum)

- Queixa comum em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), ocorrendo em 80% a 100% dos pacientes.[45] A ausência de outros sintomas sugestivos de LES exclui o diagnóstico. A ocorrência de fadiga geralmente é independente dos sinais e sintomas em outros sistemas.

perda de peso (comum)

- Em geral, acompanha a evolução da doença.

febre (comum)

- É observada em >50% dos pacientes no início.[50] Nenhum padrão específico é característico.
- Evidências mostraram que um valor elevado de proteína C-reativa é sugestivo de infecção, não de doença subjacente.
- A febre em pacientes com LES preexistente, tratado com terapia imunossupressora, deve conduzir a uma pesquisa minuciosa por infecções oportunistas.

úlceras orais (comum)

- Ocorrem em 12% a 45% dos pacientes.[49]
- Normalmente indolores, mas prolongadas e recorrentes.

alopécia (comum)

- O afinamento do cabelo e alopecia em placa são preocupações compreensíveis em mulheres jovens com LES. Isso ocorre paralelamente à evolução da doença sistêmica.
- Geralmente, não causa cicatriz.
- Áreas de alopecia cicatricial são mais características de lúpus discoide crônico.

artralgia/artrite (comum)

- A artralgia é comum no LES. Os sintomas de inflamação das articulações ocorrem em >50% dos pacientes.[46] [50] [62]
- A artrite pode ser similar à artrite reumatoide, embora seja classicamente não erosiva.
- A monoartrite de uma grande articulação é incomum em pacientes com LES e inicialmente deve levar à pesquisa de outra causa, como infecção ou necrose avascular.

fibromialgia (comum)

- Dor musculoesquelética simétrica de localização inespecífica sem variação diurna.
- A baixa resposta a analgésicos/anti-inflamatórios não esteroidais sugere a coexistência de fibromialgia; pontos de sensibilidade típicos devem ser examinados.

Fenômeno de Raynaud (comum)

- Alterações de cor dos dedos induzidas por frio ou emoção. Alteração de cor trifásica típica de branco para azul e depois para vermelho dos dedos dos pés e mãos. Invariabilidade bilateral e ocorre em até 50% dos pacientes no início da doença, embora frequentemente ocorra antes de outras características do LES.[46] [50] Em geral é menos grave que o observado na esclerose sistêmica.
- A ulceração causada pelo fenômeno de Raynaud é incomum e deve suscitar a consideração de outras causas.

dor torácica e dispneia (comum)

- A pleurite é mais comum que a pericardite, e a peritonite é rara. Em um levantamento de 1000 pacientes europeus com LES, pleurite e/ou pericardite no estágio inicial foram observadas em 17%. A pleurite pode ser unilateral ou bilateral. Em uma minoria, derrames pleurais podem coexistir.

- Outras manifestações cardiovasculares incluem miocardite, endocardite e doença arterial coronariana ateromatosa prematura.
- A síndrome do pulmão encolhido é uma manifestação respiratória rara do LES, caracterizada por dispneia, dor torácica, elevação da cúpula diafragmática e padrão restritivo em testes de função pulmonar.[55]

hipertensão (comum)

- Pode ocorrer como parte de manifestações cardiopulmonares.
- Geralmente, o comprometimento renal é subclínico e normalmente se desenvolve nos primeiros anos da doença. A hipertensão pode ser um dos primeiros sinais da nefrite lúpica. A aferição da pressão arterial e a urinálise para a detecção de proteinúria e hematúria devem ser realizadas rotineiramente.

sinais de nefrose (por exemplo, edema) (comum)

- Geralmente, o comprometimento renal é subclínico e normalmente se desenvolve nos primeiros anos da doença.
- A aferição da pressão arterial e a urinálise para a detecção de proteinúria e hematúria devem ser realizadas rotineiramente.

linfadenopatia (comum)

- No geral, a linfadenopatia periférica é mais regional que generalizada. Os nódulos geralmente não são sensíveis, variam de tamanho, de pequenos a 3 a 4 cm, e frequentemente estão nas regiões cervicais e axilares.
- A linfadenopatia hilar é incomum.
- Os pacientes com linfadenopatia têm maior probabilidade de apresentar manifestações constitucionais.
- Linfoma e mononucleose infecciosa devem ser excluídos.
- A histologia das biópsias dos linfonodos no LES muitas vezes exhibe hiperplasia reativa.

trombose venosa ou arterial (comum)

- A presença de anticorpos antifosfolípidos aumenta o risco de trombose venosa ou arterial.[64]

dor abdominal, vômitos ou diarreia (comum)

- Ocorre como parte das manifestações gastrointestinais do LES. Causados por peritonite lúpica ou oclusão da artéria mesentérica.

úlceras nasais (incomum)

- Normalmente indolores, mas prolongadas e recorrentes.

dor inflamatória de localização inespecífica dos membros proximais com fraqueza (incomum)

- Sugestiva de miosite associada; se presente, a creatinina fosfoquinase estará elevada.

disritmias (por exemplo, taquicardia), defeitos de condução ou cardiomegalia não explicada (incomum)

- Deve-se suspeitar de miocardite nesses pacientes.

sinais do sistema nervoso central (SNC): convulsões, anormalidades do nervo craniano, deficiências cognitivas, psicose (incomum)

- O envolvimento do SNC no LES é incomum. Outras causas possíveis devem ser excluídas.
- Anticorpos antiproteína P ribossômica foram associados à psicose do LES e podem ajudar a distinguir entre características psiquiátricas do LES e outras causas.[63]
- As investigações em pacientes com sintomas neuropsiquiátricos devem ser similares às investigações da população geral que apresenta os mesmos sintomas.[42]

disfagia (incomum)

- Ocorre como parte das manifestações gastrointestinais do LES.
- Decorrente da hipomotilidade esofágica.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemograma completo e diferencial <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado em todos os pacientes com suspeita de lúpus eritematoso sistêmico (LES). • A leucopenia geralmente é causada por linfopenia, em vez de neutropenia. • Medicamentos e infecção devem ser descartados como causa das citopenias. 	anemia, leucopenia, trombocitopenia; raramente pancitopenia
tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser considerado em todos os pacientes com suspeita de LES. 	pode estar prolongado em pacientes com anticorpos antifosfolípeos
ureia e eletrólitos <ul style="list-style-type: none"> • Devem ser solicitadas em todos os pacientes com suspeita de LES. • Identifica os pacientes com LES que apresentam manifestações renais. 	ureia e creatinina elevadas
velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> • Marcadores inespecíficos, podendo estar elevados devido a uma fase aguda de resposta decorrente de qualquer causa. • Os pacientes com LES têm inflamação sistêmica. A VHS pode estar elevada em consequência dos altos níveis de imunoglobulinas. • A VHS e a proteína C-reativa elevadas devem levar à pesquisa por infecção, mas também poderiam ser decorrentes da doença ativa. 	elevadas (inespecíficas)

Exame	Resultado
fatores antinucleares, DNA de fita dupla (ds), antígeno Smith <ul style="list-style-type: none"> Realizados em todos os pacientes com suspeita de LES. O fator antinuclear (FAN) é o melhor teste diagnóstico e é positivo em praticamente todos os pacientes com LES.[65] Os FANs clinicamente relevantes são os anticorpos IgG (imunoglobulina G). Atualmente, é o teste mais sensível para confirmar o diagnóstico de LES quando acompanhado de achados clínicos típicos. No entanto, somente um resultado positivo no FAN não é diagnóstico, já que pode ser positivo em outras doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doença tireoidiana, doenças infecciosas crônicas e em pacientes tratados com certos medicamentos como procainamida, hidralazina, isoniazida e clorpromazina. Títulos baixos de FANs também ocorrem em pessoas saudáveis: 1 em cada 3 pessoas apresenta FAN positivo na diluição de rastreamento de 1:40, e 1 em cada 20 apresenta título de FAN de 1:160.[58] Como o FAN pode ser positivo em várias doenças, o resultado positivo deve ser interpretado considerando a história clínica e os sintomas. Em casos raros, o FAN pode ser negativo no LES, especialmente no lúpus com anticorpo anti-Ro positivo (o Ro também é conhecido como síndrome de Sjögren A ou anticorpo de Sjögren). Entretanto, resultados falso-negativos ocorreram no passado em decorrência do uso do substrato de camundongos no teste FAN. Hoje, muitas linhagens celulares são transfectadas com partículas Ro, ou seja, uma linhagem celular humana (HEp2) substitui seções teciduais de camundongo no teste FAN; isso reduz a frequência de resultados falso-negativos. Os anticorpos anti-dsDNA e anti-Smith são altamente específicos para LES[59] [60] e frequentemente confirmam o diagnóstico, se estiverem presentes. Altos títulos de anticorpos anti-dsDNA são marcadores da atividade da doença e os altos níveis predizem uma piora no desfecho da nefrite lúpica. 	positiva
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Para avaliar o comprometimento renal, devendo ser feita em todos os pacientes com suspeita de LES. 	hematúria, cilindros (glóbulos vermelhos, granulares, tubulares ou mistos) ou proteinúria
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes que apresentam sintomas cardiopulmonares devem ser submetidos a uma radiografia torácica. 	derrame pleural, infiltrados, cardiomegalia
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes que apresentam sintomas cardiopulmonares devem ser submetidos a um ECG. 	pode descartar outras causas de dor torácica

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
hemocultura e cultura de urina <ul style="list-style-type: none"> Realizadas em pacientes febris. 	podem excluir infecção

Exame	Resultado
anticorpos antifosfolipídeos <ul style="list-style-type: none"> Os anticorpos antifosfolipídeos também devem ser solicitados em pacientes com história de trombose venosa ou arterial, abortos espontâneos ou em pacientes com um tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada prolongado. 	positiva
teste de Coombs <ul style="list-style-type: none"> Solicitado se o hemograma inicial exibir anemia, bem como características de hemólise, como elevação no volume corpuscular médio (VCM) e na contagem de reticulócitos. 	positiva
coleta de urina de 24 horas para proteína ou o teste da proporção proteína/creatinina urinária <ul style="list-style-type: none"> Realizada se a urinálise for anormal. 	proteinúria
níveis do complemento <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de complemento devem ser considerados, mas não são necessários para o diagnóstico de LES. Eles podem ser usados se houver manifestações orgânicas significativas, como cerebrite ou nefrite. Para que sejam úteis, as medições devem ser sequenciais e não únicas, com o intuito de acompanhar a resposta ao tratamento ou confirmar o agravamento da doença. Baixos níveis de C4 são comuns, já que podem ser decorrentes de alelos nulos de C4 (níveis geneticamente baixos) e, portanto, nem sempre são úteis para o monitoramento da doença. A doença ativa pode resultar em baixos níveis de C3, mas a síntese intensificada devido a uma resposta da fase aguda pode confundir a interpretação. Embora os produtos de ativação possam ser medidos, muitas vezes eles não estão disponíveis. 	consumo do complemento
creatina fosfoquinase <ul style="list-style-type: none"> Realizada em pacientes com mialgia e fraqueza. Se elevada, uma miosite inflamatória subjacente deve ser considerada. 	pode estar elevada
radiografia simples das articulações afetadas <ul style="list-style-type: none"> Realizada em pacientes com suspeita de LES com sintomas de artralgia ou artrite. 	inflamação, artrite não erosiva
ultrassonografia renal <ul style="list-style-type: none"> Realizada em pacientes com LES e comprometimento renal, como pacientes com sedimento urinário anormal na urinálise. 	para excluir outras causas de deficiência renal
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Realizada em pacientes com LES com queixas de sinais e sintomas respiratórios. 	fibrose e derrame pulmonar
testes de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Realizados em pacientes com LES com queixas de sintomas e sinais respiratórios que indicam fibrose. 	padrão restritivo
aspiração pleural <ul style="list-style-type: none"> Realizada para identificar a causa do derrame pleural. 	exsudato
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Pode ser realizada em pacientes com suspeita de lúpus cerebral, embora o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) seja normalmente diagnosticado por meios clínicos. 	alterações na substância branca

Exame	Resultado
ecocardiografia <ul style="list-style-type: none"> Realizada em pacientes com sintomas e sinais de pericardite ou hipertensão pulmonar. 	pericardite, derrame pericárdico, hipertensão pulmonar
biópsia de pele <ul style="list-style-type: none"> Em geral não é necessária para confirmar o diagnóstico de manifestações mucocutâneas, já que estas são normalmente diagnosticadas por meios clínicos. A biópsia da pele só deverá ser feita se houver dúvidas no diagnóstico. 	depósitos imunes na junção derme-epiderme em imunofluorescência ou inflamação inespecífica
biópsia renal <ul style="list-style-type: none"> A biópsia renal é o exame mais específico e sensível para o diagnóstico de nefrite lúpica. Como é invasiva e não está livre de riscos, os pacientes com comprometimento renal devem ser avaliados por um nefrologista. 	depósitos imunes, hiperplasia mesangial; glomerulonefrite focal, segmentar ou global
hormônio estimulante da tireoide (TSH) <ul style="list-style-type: none"> O hormônio estimulante da tireoide (TSH) é elevado no hipotireoidismo primário. 	o nível normal geralmente exclui o hipotireoidismo

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Artrite reumatoide (AR)	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser difícil diferenciar clinicamente. Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) frequentemente apresentam uma artrite inflamatória com padrão semelhante à AR, embora ela tenda a ser menos simétrica. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografias das articulações demonstram artrite simétrica erosiva.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome antifosfolípídica	<ul style="list-style-type: none"> Caracterizada pela ocorrência de trombose venosa ou arterial ou por perda fetal recorrente na presença de anticorpos antifosfolípidos. 	<ul style="list-style-type: none"> Anticorpos antifosfolípidos: os anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM ocorrem em níveis moderados ou altos em ≥ 2 ocasiões com menos de 6 semanas de intervalo, e o anticoagulante lúpico é detectado em ≥ 2 ocasiões em menos de 6 semanas de intervalo. Esses anticorpos também podem ser positivos no LES. 10% dos pacientes com síndrome antifosfolípídica são positivos para glicoproteína b.[66] Teste VDRL (Venereal Disease Research Laboratory): resultado falso-positivo.
Esclerose sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> O fenômeno de Raynaud está presente em quase todos os pacientes com esclerose sistêmica, sendo o sintoma inicial em cerca de 70% dos pacientes. Os pacientes com LES muitas vezes também apresentam o fenômeno de Raynaud, mas tendem a não apresentar ulcerações em comparação com os pacientes com esclerose sistêmica. Os pacientes com esclerose sistêmica apresentam esclerodactilia característica e calcinose, que não estão presentes no LES. 	<ul style="list-style-type: none"> Autoanticorpos: positivo para anticorpos anticentrômeros (esclerose sistêmica cutânea limitada) ou anticorpos antitopoisomerase 1 (Scl-70) (esclerose sistêmica cutânea difusa).
Doença mista de tecido conjuntivo (DMTC)	<ul style="list-style-type: none"> A DMTC é caracterizada por uma combinação de manifestações semelhantes às encontradas no LES, na esclerose sistêmica e na miosite. Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Autoanticorpos: os anticorpos antirribonucleoproteína (anti-RNP) positivos são específicos da DMTC. Os pacientes com DMTC tendem a não ter outros anticorpos, como anti-Sm, anti-Ro, anti-La e anti-dsDNA.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Still do adulto	<ul style="list-style-type: none"> • Uma variante da artrite reumatoide juvenil, caracterizada por poliartrite crônica soronegativa em associação com a doença inflamatória sistêmica, que se manifesta com sintomas semelhantes aos do LES. • A febre na doença de Still do adulto geralmente ocorre uma ou duas vezes ao dia com elevação acentuada da temperatura e temperatura normal entre os picos. • Em geral, a erupção cutânea só é observada durante os períodos febris e é uma lesão não pruriginosa macular ou maculopapular com coloração salmão. 	<ul style="list-style-type: none"> • A ferritina elevada foi relatada na maioria dos pacientes. Portanto, a ferritina deve ser verificada em pacientes que apresentam esses sintomas e, se elevada, conduz a uma suspeita de doença de Still do adulto. • Os sintomas articulares são semelhantes aos da artrite reumatoide e, ao contrário do LES, podem ocorrer erosões e fusão de articulações na radiografia.
Doença de Lyme	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser difícil distinguir por meios clínicos. • História de possível eritema migratório ou exposição a carrapatos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpos IgM e IgG específicos da doença de Lyme positivos. • Embora a presença do fator antinuclear seja comum, a presença de anticorpos anti-dsDNA e anti-Smith não é comum.
vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser difícil distinguir por meios clínicos. • História de exposição a fatores de risco para HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> • O ensaio de imunoabsorção enzimática para HIV sérico é positivo. • Embora a presença do fator antinuclear seja comum, a presença de anticorpos anti-dsDNA e anti-Smith não é comum.
citomegalovírus (CMV)	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser difícil distinguir por meios clínicos. • Pode ser assintomático. 	<ul style="list-style-type: none"> • A sorologia para o CMV é positiva para infecção. • Embora a presença do fator antinuclear seja comum, a presença de anticorpos anti-dsDNA e anti-Smith não é comum.
Mononucleose infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser difícil distinguir por meios clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Teste de aglutinação positivo, como o monospot. • Embora a presença do fator antinuclear seja comum, a presença de anticorpos anti-dsDNA e anti-Smith não é comum.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Neoplasia hematológica	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser difícil distinguir o LES da neoplasia hematológica por meios clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os testes de medula óssea, outros testes histológicos ou de imagem podem distinguir o diagnóstico. • Os autoanticorpos serão negativos.
Glomerulonefrite	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil diferenciar por meios clínicos se nenhum outro sintoma ou sinal associado ao LES estiver presente, como fenômeno de Raynaud, erupção cutânea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os anticorpos anti-dsDNA podem ser positivos se LES for a causa. • A biópsia renal pode auxiliar no diagnóstico.
Síndrome da fadiga crônica	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum outro sinal tipicamente associado ao LES (por exemplo, fenômeno de Raynaud, erupção cutânea) estará presente 	<ul style="list-style-type: none"> • Os autoanticorpos serão negativos.
Crises tônico-clônicas generalizadas	<ul style="list-style-type: none"> • Podem ser difíceis de diferenciar por meios clínicos, já que as convulsões podem ser uma característica do LES. Entretanto, nenhum outro sinal tipicamente associado ao LES (por exemplo, fenômeno de Raynaud, erupção cutânea) estará presente. 	<ul style="list-style-type: none"> • O eletroencefalograma (EEG) demonstrará atividade epileptiforme. • A ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica pode demonstrar uma lesão. • Os autoanticorpos serão negativos na epilepsia.
Fibromialgia	<ul style="list-style-type: none"> • Dor musculoesquelética simétrica de localização inespecífica sem variação diurna. • Resposta inadequada a analgésicos/anti-inflamatórios não esteroidais. • Pode coexistir com o LES. • Pontos de dor típicos positivos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico normalmente é clínico. • Os autoanticorpos serão negativos.
Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Normalmente, não há nenhuma manifestação sistêmica (por exemplo, erupções cutâneas), a menos que haja a coexistência do LES. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico normalmente é clínico. • Os autoanticorpos serão negativos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Artrite séptica	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser difícil diferenciar por meios clínicos se o paciente apresentar monoartrite e nenhuma outra característica do LES. 	<ul style="list-style-type: none"> A aspiração da articulação ou a biópsia sinovial apresentam resultado positivo na cultura.

Critérios de diagnóstico

Atualização de 1997 dos critérios de 1982 revisados pelo American College of Rheumatology para a classificação do lúpus eritematoso sistêmico (LES)[43] [67]

Esses critérios foram inicialmente desenvolvidos para identificar pacientes para ensaios clínicos e baseados em uma população caucasiana. Para classificar um paciente como portador de LES, são necessários ≥ 4 dos 11 critérios. Esses critérios podem ser apresentados de maneira serial ou simultânea durante qualquer intervalo de observação.

1. Erupção cutânea malar

- Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a abranger os sulcos nasolabiais.

2. Erupção cutânea discoide

- Manchas eritematosas elevadas com descamação queratósica aderente e obstrução folicular; pode ocorrer cicatrização atrófica em lesões mais antigas.

3. Fotossensibilidade

- Erupção cutânea resultante de uma reação incomum à luz solar, através da história do paciente ou da observação pelo médico.

4. Úlceras orais

- Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada pelo médico.

5. Artrite

- Artrite não erosiva envolvendo ≥ 2 articulações periféricas, caracterizada por sensibilidade, inchaço ou efusão.

6. Serosite (um dos critérios a seguir):

- Pleurite: história convincente de dor pleurítica, atrito pleural na auscultação ou evidências de derrame pleural.
- Pericardite: registrada pelo eletrocardiograma (ECG), atrito pericárdico ou evidências de derrame pericárdico.

7. Doenças renais (um dos critérios a seguir):

- Proteinúria persistente >0.5 g/dia ou $>3+$ se a quantificação não for realizada.
 - Cilindros celulares: podem ser de glóbulos vermelhos, de hemoglobinas, granulares, tubulares ou mistos.
8. Transtornos neurológicos (um dos critérios a seguir):
- Convulsões: na ausência de medicamentos desencadeantes ou de alterações metabólicas conhecidos; por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico.
 - Psicose: na ausência de medicamentos desencadeantes ou de alterações metabólicas conhecidos; por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico.
9. Doenças hematológicas (um dos critérios a seguir):
- Anemia hemolítica: com reticulócitos
 - Leucopenia: $<4000/\text{mm}^3$ em ≥ 2 ocasiões
 - Leucopenia: $<1500/\text{mm}^3$ em ≥ 2 ocasiões
 - Trombocitopenia: $<100,000/\text{mm}^3$ na ausência de medicamentos desencadeantes.
10. Doenças imunológicas (um dos critérios a seguir):
- Anti-DNA: presença de anticorpos anti-DNA nativo em título anormal
 - Anti-Smith: presença de anticorpos contra o antígeno nuclear de Smith
 - Achados positivos de anticorpos antifosfolípidos com base em:
 - Nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM
 - Resultado positivo do teste para anticoagulante lúpico, usando um método padrão
 - Um teste sorológico falso-positivo para sífilis, que se sabe ser positivo por, pelo menos, 6 meses e confirmado pelo teste de imobilização de *Treponema pallidum* ou pelo teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente.
11. Fator antinuclear (FAN)
- Um título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou por um ensaio equivalente em qualquer momento e na ausência de medicamentos associados à síndrome lúpica induzida por medicamento.

Classificação de 2003 da International Society of Nephrology e da Royal Pathology Society para a nefrite lúpica^[61]

- Classe I: nefrite lúpica com mínima alteração mesangial
- Classe II: nefrite lúpica proliferativa mesangial
- Classe III: nefrite lúpica focal
- Classe III (A): lesões ativas - nefrite lúpica proliferativa focal
- Classe III (A/C):
 - Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa focal e esclerosante de classe III (C)
 - Lesões inativas crônicas: nefrite lúpica esclerosante focal
- Classe IV: nefrite lúpica difusa
- Classe IV-S (A): lesões ativas (nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa)

- Classe IV-G (A): lesões ativas (nefrite lúpica proliferativa global difusa)
- Classe IV-S (A/C): lesões ativas e crônicas (nefrite lúpica proliferativa global difusa e esclerosante)
- Classe IV-S (C): lesões crônicas inativas (nefrite lúpica esclerosante segmentar difusa)
- Classe IV-G (C): lesões crônicas inativas (nefrite lúpica esclerosante global difusa)
- Classe V: nefrite lúpica membranosa
- Classe VI: nefrite lúpica esclerosante avançada.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos do tratamento são:

- Estimular a compreensão do paciente sobre a complexidade da doença
- Iniciar o tratamento do paciente
- Controlar os sintomas
- Prevenir danos aos órgãos
- Evitar complicações de longo prazo, algumas delas iatrogênicas.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica e certos componentes/complicações da doença (por exemplo, derrame pleural, hipertensão pulmonar e peritonite) são tratados por outros especialistas, em associação com o tratamento reumatológico de rotina.

Mudanças de estilo de vida

Educação do paciente

- A educação do paciente envolve encorajar o paciente a assumir a responsabilidade em relação ao manejo da doença. Orientar os pacientes a buscarem recursos aprovados é uma parte importante do processo de tratamento. [\[Lupus Foundation of America\]](#) [\[National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disorders: Lupus\]](#)

Dieta

- Nenhuma medida alimentar mostrou alterar a evolução da doença. Contudo, complicações tardias da doença cardiovascular prematura devem ser levadas em consideração e os pacientes devem manter um peso corporal ideal para sua altura e reduzir a ingestão de sal caso a hipertensão decorrente de doença renal esteja presente. As recomendações gerais incluem comer pelo menos 5 porções de frutas ou vegetais por dia, substituir gorduras saturadas por monossaturadas e poli-insaturadas, e aumentar a ingestão de peixes oleosos; recomenda-se uma dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados.^[68] Deve-se recomendar a quantidade padrão de bebidas alcoólicas por semana para homens e mulheres, ou seja, <1 a 2 unidades/dia.

Exercício físico

- Pacientes com LES estável devem ser orientados a evitar um estilo de vida sedentário e a praticar exercícios sob supervisão.^[68] Nestes pacientes, devem ser incentivadas diretrizes de exercícios físicos para manter o condicionamento cardiovascular ideal. Isso inclui a realização de atividades físicas moderadas por ≥ 30 minutos com uma frequência de ≥ 5 vezes por semana; os pacientes são orientados a interromper os exercícios físicos caso apresentem dor ou desconforto.

Tabagismo

- Os pacientes que fumam devem ser estimulados a parar, para reduzir o risco de doença vascular aterosclerótica e por conta das evidências de que o tabagismo pode exacerbar doenças renais e cutâneas.

Proteção solar

- Os pacientes com LES devem ser orientados a evitar a exposição excessiva ao sol e a usar protetor com fator de proteção solar (FPS) ≥ 15 .

Terapias alternativas

- Os pacientes com doenças reumáticas crônicas muitas vezes adotam abordagens alternativas de tratamento. Preparações fitoterápicas podem interagir de maneira adversa com os agentes farmacológicos e, portanto, deve-se ter cautela.

Tratamento da fadiga

A fadiga é um sintoma independente no LES, mas é importante determinar se há qualquer evidência de anemia, comprometimento renal, hipotireoidismo, atividade contínua de doença, depressão, padrão de sono interrompido ou falta de condicionamento físico, para que sejam tratados de forma adequada.[69] [70] A fadiga é um sintoma comum, ocorrendo em 80% a 100% dos pacientes, mas não está correlacionada com a atividade da doença.[45] Geralmente, a anemia é secundária à doença crônica e melhora com o controle da atividade da doença.

Tratamento dos sintomas articulares e da serosite

Hidroxicloroquina

- Atualmente, a base de tratamento, por reduzir exacerbações da doença e de outros sintomas constitucionais.
- Pode ser útil em pacientes com artrite ou artralgia e pode reduzir os escores de dor autorrelatados e a incidência de exacerbação da doença, conforme mostrado em ensaios clínicos randomizados e controlados em comparação com placebo, embora as evidências sejam de baixa qualidade.
- Pode reduzir o acúmulo de doenças orgânicas múltiplas e diminuir o risco de complicações trombóticas.
- Geralmente, os efeitos adversos são mínimos.
- Pode ser usado em conjunto com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e/ou corticosteroides, se necessário.[71] [72]

anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

- Embora não haja ensaios clínicos controlados, os AINEs são frequentemente usados como medida de primeira linha no LES para o controle de rigidez articular, bem como para dor musculoesquelética e serosa. O naproxeno é o agente de primeira linha preferido.
- A resposta desfavorável aos AINEs para a dor musculoesquelética deve levantar suspeitas de que mecanismos não inflamatórios possam estar envolvidos.
- A pressão arterial deve ser monitorada, e os AINEs devem ser evitados em pacientes com hipertensão ou doença renal.
- Se a terapia de longo prazo com AINEs for indicada, deverão ser consideradas a erradicação da *Helicobacter pylori* e a necessidade de proteção gástrica.

Corticosteroides

- Recomendados quando falharem outras medidas para aliviar os sintomas. Uma dose baixa (<10 mg prednisolona) pode ser útil no manejo dos sintomas de dor articular, fadiga e serosite.
- Os efeitos adversos da corticoterapia no longo prazo são bem documentados e os pacientes devem ser aconselhados em relação ao risco de hipertensão, hiperglicemia e possíveis alterações

cutâneas. É necessário cautela com o uso de corticosteroides em pacientes com sintomas no trato gastrointestinal superior, especialmente se também estiverem tomando AINEs. A menor dose possível para controlar os sintomas deve ser usada pelo menor tempo possível.

Metotrexato

- Pode ser um adjuvante útil em pacientes que estão tomando corticosteroides orais para artrite/artralgia, e pode permitir que o paciente reduza a dose de corticosteroides.[73]
- Os pacientes devem fazer regularmente exames hematológicos e teste da função hepática. O uso do metotrexato pode aumentar o risco de infecção. Resultados de exames hematológicos e/ou da função hepática anormais podem exigir a redução na dose prescrita.[73]

Tratamento de manifestações mucocutâneas

Protetor solar

- O uso de filtros solares é defendido para todos os pacientes, mesmo em regiões não tropicais, já que a luz ultravioleta pode exacerbar o LES.[74]
- Os pacientes devem ativamente evitar a luz solar forte e se protegerem com roupas apropriadas.

Cuidados orais

- Um rigoroso esquema de cuidados orais é recomendado para todos os pacientes sintomáticos. Colutórios bucais (por exemplo, clorexidina), higiene bucal básica e consultas regulares ao dentista são úteis no tratamento de ulcerações bucais.
- Pomadas de lidocaína podem ser benéficas para o manejo da dor decorrente de aftas orais grandes.
- Pode ser necessário utilizar preparações de saliva artificial por aqueles que apresentam boca seca.

Colírio de hipromelose

- Recomendado para aliviar os sintomas de olhos secos.

Hidroxicloroquina

- Pode reduzir as exacerbações da doença e o acúmulo de danos.
- Usada sozinha ou em combinação com corticosteroides; seu uso pode permitir uma redução concomitante da dosagem de corticosteroides.[71] [72]

Corticosteroides

- Podem ser usados quando outras medidas para aliviar os sintomas falharem; também podem ser usados em combinação com outras terapias.
- Corticosteroides tópicos, intralesionais ou sistêmicos são eficazes nesse grupo de pacientes. Os efeitos adversos da corticoterapia no longo prazo são bem documentados, e os pacientes devem ser aconselhados em relação ao risco de hipertensão, hiperglicemia e possíveis alterações cutâneas.
- É necessário cautela com o uso de corticosteroides em pacientes com sintomas no trato gastrointestinal superior.
- A menor dose possível para controlar os sintomas deve ser usada pelo menor tempo possível.

Metotrexato

- São necessários esclarecimentos posteriores dos efeitos benéficos do metotrexato nesse grupo, mas é possível permitir uma redução na dosagem concomitante de corticosteroides.[73]

Tratamento de nefrite lúpica

Terapia de indução com ciclofosfamida, micofenolato ou tacrolimo associada a corticosteroides

- A ciclofosfamida e o micofenolato são considerados tratamentos equivalentes nesta indicação da terapia de indução com base em metanálises de ensaios clínicos randomizados e controlados e na opinião de especialistas.[75] [76]
- Muitos acreditam que a ciclofosfamida ou o micofenolato associados a um corticosteroide reduzem significativamente as taxas de recidiva da nefrite lúpica e auxiliam na preservação da função renal.
- Quando combinado com a prednisolona, o tacrolimo não foi inferior ao micofenolato para a terapia de indução da nefrite lúpica ativa.[77]
- Mais pacientes randomizados ao tacrolimo, micofenolato e um corticosteroide (terapia com vários alvos) alcançaram remissão completa (45.9%) em comparação com aqueles que receberam ciclofosfamida intravenosa associada a um corticosteroide (25.6%) em um ensaio aberto de terapia de indução para nefrite lúpica.[78]
- Atualmente, existem evidências insuficientes para determinar qual agente imunossupressor (ciclofosfamida, micofenolato ou tacrolimo) é superior para o tratamento de indução de nefrite lúpica.[79]
- No entanto, uma revisão sistemática e uma metanálise sobre o efeito dos inibidores de calcineurina no tratamento de indução e manutenção da nefrite lúpica concluíram que a eficácia da ciclosporina e do tacrolimo na terapia de indução é comparável à da ciclofosfamida intravenosa e do micofenolato e muito mais segura que a ciclofosfamida intravenosa.[80]
- Outra metanálise concluiu que o tacrolimo foi o tratamento de indução mais eficaz para pacientes com nefrite lúpica e que, em termos de segurança, apresentou a maior probabilidade de diminuir o risco de infecções graves.[81]
- A ciclofosfamida deve ser administrada com um fluido adequado e a mesna (agente uroprotetor), já que há risco de toxicidade uroepitelial (por exemplo, cistite hemorrágica).
- Pacientes jovens do sexo feminino devem ser alertadas com relação aos riscos de amenorreia ou de insuficiência ovariana prematura com o uso da ciclofosfamida; pode ser necessário encaminhamento ginecológico para discussão mais aprofundada da questão. Os pacientes do sexo masculino também devem ser alertados sobre o possível risco de infertilidade.
- O risco de amenorreia é menor com o micofenolato, embora haja preocupações sobre malformações congênitas se administrado durante a gestação.

Hidroxicloroquina

- Recomenda-se que todos os pacientes com nefrite lúpica sejam tratados com hidroxicloroquina, a menos que haja alguma contraindicação (como alergia, problemas maculares ou intolerância).[82] [83]
- Um ensaio clínico prospectivo mostrou que as taxas de exacerbação do lúpus são mais baixas em pacientes que mantêm a terapia com hidroxicloroquina do que naqueles que tiveram o medicamento substituído por placebo.[72]

- Pode ser útil para a nefrite lúpica se tomada em conjunto com o micofenolato; foram observadas taxas de remissão aumentadas.[84]

Terapia de manutenção com azatioprina ou micofenolato associada a corticosteroides

- Tanto a azatioprina quanto o micofenolato podem ser usados para a terapia de manutenção após a indução com ciclofosfamida ou micofenolato e são mais eficazes na preservação da função renal que os corticosteroides isoladamente.[85]
- A terapia de manutenção com micofenolato foi mais eficaz que a azatioprina na terapia de manutenção para impedir a recidiva, em uma metanálise, sem haver diferenças quanto aos efeitos colaterais clinicamente importantes.[75] [76] Entretanto, outra metanálise não constatou diferenças significativas entre micofenolato e azatioprina em remissão sustentada, recidiva, insuficiência renal, aumento da creatinina ou morte.[86] Uma revisão sistemática e metanálise não mostraram nenhuma evidência conclusiva, embora os dados sugerem que o micofenolato possa ser superior a outras terapias de manutenção em casos de nefrite lúpica.[87]
- Os resultados dos acompanhamentos de longo prazo do ensaio MAINTAIN Nephritis, que compararam a azatioprina e o micofenolato como terapia de manutenção da nefrite lúpica, não indicaram nenhuma superioridade do micofenolato em relação à azatioprina.[88]
- Uma revisão sistemática e uma metanálise sobre o efeito dos inibidores de calcineurina para a indução e manutenção do tratamento da nefrite lúpica constataram que o tratamento com inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) durante o período de manutenção é mais eficaz que o tratamento com azatioprina, com risco muito menor de efeitos adversos.[80]

Tratamento do lúpus do sistema nervoso central (SNC)

Ciclofosfamida associada a corticosteroides

- O uso de ciclofosfamida é recomendado se houver achados clínicos e investigatórios que sejam consistentes com vasculite cerebral.
- Não existe nenhum ensaio clínico randomizado e controlado de qualidade satisfatória, mas o uso é baseado nas evidências de benefícios na nefrite lúpica.

Imunoglobulina intravenosa (IGIV)

- A qualidade das evidências para o uso de IGIV é baixa (inteiramente oriunda de pequenos estudos de coorte); entretanto, pode ser útil quando o tratamento inicial for inadequado como terapia adjuvante ou como uma alternativa à terapia de primeira linha, se houver contraindicações.
- Pode ser eficaz no tratamento de neuropatias periféricas associadas ao LES.

Plasmaférese

- Usada quando os tratamentos anteriores se mostrarem inadequados.
- O objetivo desta terapia é remover os autoanticorpos circulantes.
- Recomendada se houver achados clínicos e investigatórios que sejam consistentes com a vasculite cerebral. Pode ser útil se anticorpos antifosfolípidos estiverem presentes.
- Não há muitos dados de grandes ensaios clínicos randomizados.

Terapias auxiliares

- Se necessário, podem ser usados antipsicóticos para tratar sintomas psicóticos no lúpus do SNC, embora não exista nenhum ensaio clínico randomizado para avaliar sua eficácia.
- Antidepressivos podem ser úteis em certos casos. Os esquemas de tratamento são os mesmos que os esquemas para pacientes sem LES.
- Tratamentos antimigranosos incluem uma combinação de paracetamol associado a preparações opioides em dose baixa, antieméticos e triptanos. Os esquemas de tratamento são os mesmos que os esquemas para pacientes sem LES.
- Anticonvulsivantes podem ser usados para, por exemplo, neuropatia periférica.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso		(resumo)
sintomas articulares e serosite		
<div> <div></div> <div>corticosteroides necessários</div> </div>	1a	hidroxicloroquina
	adjunto	anti-inflamatórios não esteroidais
	adjunto	corticosteroides
	mais	mudanças de estilo de vida
	adjunto	metotrexato + ácido folínico
doença mucocutânea		
<div> <div></div> <div>corticosteroides necessários</div> </div>	1a	tratamento de suporte + alterações no estilo de vida
	adjunto	hidroxicloroquina
	adjunto	corticosteroides
	adjunto	metotrexato + ácido folínico
nefrite lúpica		
	1a	terapia de indução + corticosteroide + hidroxicloroquina + alterações no estilo de vida
	mais	esquema de manutenção + corticosteroides
lúpus neuropsiquiátrico		
	1a	ciclofosfamida + corticosteroide + alterações no estilo de vida
	adjunto	IGIV
	adjunto	plasmaférese

Em curso		(resumo)
.....	adjunto	farmacoterapia do sistema nervoso central

Opções de tratamento

Em curso

sintomas articulares e serosite

1a hidroxicloroquina

Opções primárias

» **hidroxicloroquina**: 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» Atualmente, a base de tratamento, por reduzir exacerbações da doença e de outros sintomas constitucionais.

» Pode ser útil em pacientes com artrite ou artralgia e pode reduzir os escores de dor autorrelatados e a incidência de exacerbação da doença, conforme mostrado em ensaios clínicos randomizados e controlados em comparação com placebo, embora as evidências sejam de baixa qualidade.

» Pode reduzir o acúmulo de doenças orgânicas múltiplas e diminuir o risco de complicações trombóticas.

» Geralmente, os efeitos adversos são mínimos.

» Pode ser usado em conjunto com anti-inflamatórios não esteroidais e/ou corticosteroides, se necessário.[71] [72]

» O tratamento com hidroxicloroquina precisa ser sustentado, mas a supressão durante as remissões deve ser considerada.

adjunto anti-inflamatórios não esteroidais

Opções primárias

» **naproxeno**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1500 mg/dia

» O naproxeno é preferido ao ibuprofeno devido à rara ocorrência de meningite asséptica neste grupo de pacientes com o ibuprofeno.[89] A menor dose possível é usada pelo menor tempo possível.[90] A administração concomitante de aspirina deve ser evitada.[91]

» Se a terapia de longo prazo for indicada, deverão ser consideradas a erradicação da *Helicobacter pylori* e a necessidade de proteção gástrica.

» Os pacientes com maior risco de ulceração gastrointestinal devem receber um inibidor

Em curso

■ corticosteroides necessários

adjunto

de COX-2 caso apresentem baixo risco cardiovascular e caso seja necessário um anti-inflamatório.

corticosteroides**Opções primárias**

» **prednisolona**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

» Utilizado quando anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a hidroxicloroquina são inadequados.

» A proteção óssea e gastrointestinal deve ser considerada para o uso de longo prazo.

» O objetivo é reduzir a dose para a menor possível para controlar os sintomas pelo menor tempo possível.

» Podem ser usados em combinação com AINEs e/ou hidroxicloroquina, se necessário.[71] [72]

mais

mudanças de estilo de vida

» As alterações no estilo de vida incluem aconselhamento alimentar, abandono do hábito de fumar, proteção solar e exercícios físicos.

adjunto

metotrexato + ácido folínico**Opções primárias**

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **ácido folínico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A adição de metotrexato pode ser útil na redução da dose de corticosteroides concomitantes.[73] O ácido folínico é administrado para neutralizar a ação antagonista do folato do metotrexato.

doença mucocutânea

1a

tratamento de suporte + alterações no estilo de vida

» Protetores solares com fator de proteção solar (FPS) >15 devem ser recomendados a todos os pacientes com LES, já que são altamente eficazes na prevenção do desenvolvimento de lesões cutâneas.[74] Eles podem manchar roupas e irritar a pele, causando uma dermatite alérgica de contato.

Em curso

» Um rigoroso esquema de cuidados orais é recomendado para todos os pacientes sintomáticos. Colutórios bucais (por exemplo, clorexidina), higiene bucal básica e consultas regulares ao dentista são úteis no tratamento de úlceras bucais.

» A clorexidina é um colutório bucal antisséptico eficaz para ser usado na higiene bucal, inibição de placa e manejo de ulceração oral aftosa.

» Pomadas de lidocaína podem ser benéficas para o manejo da dor decorrente de aftas orais grandes.

» Pode ser necessário utilizar preparações de saliva artificial por aqueles que apresentam boca seca.

» O colírio de hipromelose é recomendado para olhos secos.

» As alterações no estilo de vida incluem aconselhamento alimentar, abandono do hábito de fumar, proteção solar e exercícios físicos.

adjunto hidroxiclороquina**Opções primárias**

» **hidroxiclороquina**: 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» Pode reduzir as exacerbações da doença e o acúmulo de danos.

» Usada sozinha ou em combinação com corticosteroides; seu uso pode permitir uma redução concomitante da dosagem de corticosteroides.[71] [72]

adjunto corticosteroides**Opções primárias**

» **prednisolona**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

» Podem ser usados quando outras medidas para aliviar os sintomas falharem; também podem ser usados em combinação com outras terapias.

» Corticosteroides tópicos, intralesionais ou sistêmicos são eficazes nesse grupo de pacientes.

» A proteção óssea e do trato gastrointestinal deve ser considerada se houver probabilidade de uso prolongado de corticoterapia oral.

Em curso

■ corticosteroides necessários

adjunto

» O objetivo é reduzir a dose para a menor possível para controlar os sintomas pelo menor tempo possível.

metotrexato + ácido folínico

Opções primárias

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **ácido folínico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A terapia com metotrexato adicional pode ser útil na redução da dose de corticosteroides. O ácido folínico é administrado para neutralizar a ação antagonista do folato do metotrexato.

nefrite lúpica

1a

terapia de indução + corticosteroide + hidroxiclороquina + alterações no estilo de vida

Opções primárias

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **tacrolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **micofenolato de mofetila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **ciclosporina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **prednisolona**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **hidroxiclороquina**: 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» As alterações no estilo de vida incluem aconselhamento alimentar, abandono do hábito de fumar, proteção solar e exercícios físicos.

» A terapia de indução procura preservar a função renal e reduzir a taxa de recidiva.

» O tratamento imunossupressor deve ser orientado pela biópsia renal.

» Atualmente, existem evidências insuficientes para determinar qual agente imunossupressor (ciclofosfamida, micofenolato ou tacrolimo) é

Em curso

superior para o tratamento de indução de nefrite lúpica.[79] embora uma revisão sistemática sobre o efeito dos inibidores de calcineurina na indução e manutenção do tratamento da nefrite lúpica tenha concluído que a eficácia da ciclosporina e do tacrolimo na terapia de indução é comparável à da ciclofosfamida intravenosa e do micofenolato e muito mais segura que a ciclofosfamida intravenosa.[80] e outra revisão tenha concluído que o tacrolimo foi o tratamento de indução mais eficaz e com maior probabilidade de diminuir o risco de infecções graves.[81]

» A ciclofosfamida (pulsoterapia intravenosa) é administrada com mesna (agente uroprotetor) e uma fluidoterapia intravenosa adequada (aproximadamente 2.5 a 3.0 L/dia) para reduzir o risco de cistite hemorrágica. Pacientes jovens do sexo feminino devem ser alertadas com relação aos riscos de amenorreia ou de insuficiência ovariana prematura com o uso da ciclofosfamida.

» A contagem de leucócitos deve ser medida de 10 a 14 dias após a terapia. Doses subsequentes de ciclofosfamida são reduzidas em 10% a 15% se os leucócitos forem $<3.5 \times 10^9/L$ ou os neutrófilos forem $<1.5 \times 10^9/L$.

» A hidroxicloroquina é recomendada a todos os pacientes com nefrite lúpica,[83] a menos que haja alguma contraindicação (por exemplo, alergia, problemas maculares ou intolerância).

» A proteção óssea e do trato gastrointestinal pode ser considerada com o uso de corticosteroides. A doença grave pode exigir dose em pulsos de corticosteroides. O objetivo é reduzir a dose para a menor possível para controlar os sintomas pelo menor tempo possível.

mais **esquema de manutenção + corticosteroides**

Opções primárias

» **azatioprina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **micofenolato de mofetila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **ciclosporina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

Em curso

» **tacrolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **prednisolona**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

» A tiopurina metiltransferase (TPMT) é a principal enzima responsável pela inativação de produtos tóxicos do metabolismo da azatioprina. Um risco elevado de pancitopenia em pacientes com baixos níveis de TPMT funcional; 1 a cada 300 pessoas.[92] Os níveis de TPMT devem ser verificados antes do início da terapia.

» A terapia de manutenção com micofenolato foi mais eficaz que a azatioprina na terapia de manutenção para impedir a recidiva, em uma metanálise, sem haver diferenças quanto aos efeitos colaterais clinicamente importantes.[75] [76] Entretanto, outra metanálise não constatou diferenças significativas entre micofenolato e azatioprina em remissão sustentada, recidiva, insuficiência renal, aumento da creatinina ou morte.[86] Uma revisão sistemática e metanálise não mostraram nenhuma evidência conclusiva, embora os dados sugiram que o micofenolato possa ser superior a outras terapias de manutenção em casos de nefrite lúpica.[87]

» Os resultados dos acompanhamentos de longo prazo do ensaio MAINTAIN Nephritis, que compararam a azatioprina e o micofenolato como terapia de manutenção da nefrite lúpica, não indicaram nenhuma superioridade do micofenolato em relação à azatioprina.[88]

» Uma metanálise sobre o efeito dos inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) no tratamento de indução e manutenção da nefrite lúpica constatou que este tratamento é tão eficaz quanto o tratamento com azatioprina, com risco muito menor de efeitos adversos.[80]

» A proteção óssea e do trato gastrointestinal pode ser considerada com o uso de corticosteroides. A doença grave pode exigir dose em pulsos de corticosteroides. O objetivo é reduzir a dose para a menor possível para controlar os sintomas pelo menor tempo possível.

lúpus neuropsiquiátrico

1a

ciclofosfamida + corticosteroide + alterações no estilo de vida

Opções primárias

Em curso

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **prednisolona**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

» As alterações no estilo de vida incluem aconselhamento alimentar, abandono do hábito de fumar, proteção solar e exercícios físicos.

» O uso de ciclofosfamida (pulsoterapia intravenosa) é recomendado se houver achados clínicos e investigatórios que sejam consistentes com a vasculite cerebral. Não existe nenhum ensaio clínico randomizado e controlado de qualidade satisfatória, mas seu uso é baseado nas evidências de benefícios na nefrite lúpica. Deve ser administrada com mesna (agente uroprotetor) e uma fluidoterapia intravenosa adequada (aproximadamente 2.5 a 3.0 L/dia) para reduzir o risco de cistite hemorrágica.

» A contagem de leucócitos deve ser medida de 10 a 14 dias após a terapia. Doses subsequentes são reduzidas em 10% a 15% se a contagem de leucócitos for $<3.5 \times 10^9/L$ ou os neutrófilos forem $<1.5 \times 10^9/L$.

» A proteção óssea e do trato gastrointestinal pode ser considerada com o uso de corticosteroides. A doença grave pode exigir dose em pulsos de corticosteroides. O objetivo é reduzir a dose para a menor possível para controlar os sintomas pelo menor tempo possível.

adjunto IGIV

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A qualidade das evidências para o uso de IGIV é baixa (inteiramente oriunda de pequenos estudos de coorte); entretanto, pode ser útil quando o tratamento inicial for inadequado como terapia adjuvante ou como uma alternativa à terapia de primeira linha, se houver contraindicações.

» Pode ser eficaz no tratamento de neuropatias periféricas associadas ao LES.

adjunto plasmaférese

» Terapia adjuvante se houver achados clínicos ou investigatórios de vasculite cerebral. Não

Em curso

há muitos dados de grandes ensaios clínicos randomizados.

» O objetivo é remover os autoanticorpos circulantes. Pode ser útil no cenário de anticorpos antifosfolídeos.

adjunto farmacoterapia do sistema nervoso central

» Antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos ou terapias antimigranasas devem ser prescritos com base no aconselhamento de um especialista relevante em uma base individual para o paciente.

Novidades

Belimumabe

O belimumabe é um anticorpo completamente monoclonal que inibe a atividade de um fator estimulador de linfócitos B (BLys) de proteína. O BLys é um fator essencial na seleção e sobrevivência das células B, cujos altos níveis podem contribuir para a produção de autoanticorpos. O belimumabe reduz os níveis de anticorpos no lúpus eritematoso sistêmico (LES).^[93] Ensaios clínicos demonstraram melhora com o belimumabe ao usar um índice de resposta composto para o LES e, para cada 8 pacientes tratados, um obteve benefício.^[94] ^[95] O belimumabe melhora a atividade global da doença LES nos domínios mais comuns de órgãos musculoesqueléticos e mucocutâneos e impede que a atividade da doença se agrave nos domínios hematológicos e imunológicos.^[96] É indicado como terapia auxiliar no lúpus positivo para autoanticorpos (anti-DNA de fita dupla positivo com baixo complemento) com a doença ativa. Ele ainda não foi avaliado em pacientes com nefrite lúpica ativa ou doença do sistema nervoso central (SNC) nem em pacientes que recebem ciclofosfamida intravenosa. No entanto, uma revisão sistemática sobre a eficácia do belimumabe em desfechos renais sugere um possível papel terapêutico e apresenta dados preliminares promissores em prol do seu uso para induzir e manter a resposta renal; mais estudos são necessários.^[97] Ainda se aguarda uma avaliação aprofundada do medicamento em pacientes de descendência africana, pois uma análise preliminar de subgrupo sugeriu que o medicamento pode não ser tão eficaz para esse grupo étnico quando comparado a outros. Um ensaio clínico revelou que o belimumabe adicionado à terapia padrão foi bem tolerado, de maneira geral, ao longo do período de tratamento de 4 anos, o que sugere que o belimumabe pode ser administrado no longo prazo com um perfil de segurança aceitável.^[98] No entanto, um número maior de óbitos ocorreu em pacientes que receberam belimumabe em comparação com aqueles que receberam placebo.^[99] Infecções graves e fatais também ocorreram em pacientes que receberam belimumabe, assim como reações anafiláticas fatais após o período recomendado para a observação. Entretanto, uma metanálise concluiu que o belimumabe parece ser eficaz e, em geral, bem tolerado no tratamento do LES, exceto na nefrite lúpica ou no lúpus neuropsiquiátrico.^[100] e outra metanálise sobre a eficácia e a segurança do belimumabe associado à terapia padrão também concluiu que ele é mais eficaz que o placebo e que não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos graves.^[101] O desenvolvimento e licenciamento do belimumabe como terapia auxiliar em adultos com lúpus positivo para anticorpos é um avanço importante. Atualmente, seu uso deve ser restrito a médicos com experiência no manejo do lúpus. Uma formulação subcutânea para autoinjeção foi aprovada em muitos países.

Rituximabe

Um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino direcionado contra o CD20 e contra células B e seus precursores; não é direcionado contra plasmócitos. Acredita-se que, além da depleção de células B, outros mecanismos sejam igualmente importantes em sua ação no LES. Pode ser útil em casos resistentes à terapia inicial com esquemas convencionais^[102] e tem o potencial de produzir remissões longas no LES após 2 a 4 infusões. Vários esquemas descritos incluem a administração de rituximabe com ciclofosfamida intravenosa (excluindo esta se houver toxicidade prévia, leucopenia ou infecção), mesna (agente uroprotetor) e fluidos. Isso deve ser repetido após 2 semanas.^[103] ^[104] Efeitos benéficos sustentados em estudos abertos relataram benefícios em manifestações musculoesqueléticas, mucocutâneas, renais e hematológicas do LES, mas esses benefícios não foram confirmados em ensaios clínicos duplo-cegos randomizados de fase II/III.^[105] ^[106] ^[107] Foram observados resultados mais favoráveis em afro-americanos e hispânicos.^[107] Apesar da ausência de resultados favoráveis obtidos em ensaios clínicos randomizados e controlados, uma revisão sistemática sugere que o rituximabe pode ser benéfico na nefrite lúpica refratária a terapias padrão.^[108]

Blisibimode

O blisibimod é um inibidor potente e seletivo do fator de ativação das células B (BAFF). O BAFF é um mediador de diferenciação, maturação e sobrevivência de células B. O blisibimod está em avaliação clínica para o tratamento do LES. Estudos de fase III estão em andamento, e os estudos de fase II de 2015 identificaram com sucesso uma dose subcutânea segura, eficaz e conveniente.^[109]

Rontalizumabe

O rontalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-alfainterferona IgG1 humanizado, que está sendo submetido a um estudo de fase II. Na análise exploratória, o rontalizumabe foi associado a melhoras na atividade da doença, redução de surtos e diminuição do uso de corticosteroides em pacientes com LES que tinham uma baixa métrica de assinatura de interferona, uma medida da expressão gênica regulada por interferona.[110]

Voclosporina

A voclosporina é um novo inibidor da calcineurina, produzido por uma modificação de um único aminoácido da molécula da ciclosporina, resultando em uma relação farmacocinética e farmacodinâmica mais previsível. Recebeu a designação de tramitação rápida ("fast track") da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da nefrite lúpica. O estudo de fase IIb, AURA (Redução de Proteína Urinária Aurinia na nefrite lúpica ativa), completou a inclusão e as análises de dados estão em curso.

Sifalimumabe

O sifalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa totalmente humano que se liga e neutraliza a maioria dos subtipos de alfainterferona. Está sendo investigado para uso em LES grave.[111] [112]

Recomendações

Monitoramento

- Foram desenvolvidos métodos estruturados para o acompanhamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) que levam em consideração o dano prévio, bem como a atividade contínua da doença. Vários estão disponíveis: o Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) foi endossado pelo American College of Rheumatology e pode ser baixado do site do Colégio. [\[American College of Rheumatology\]](#) Outros índices disponíveis incluem o índice de avaliação nacional segurança de estrogênios no lúpus eritematoso sistêmico (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI), o grupo de avaliação do lúpus nas ilhas britânicas (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) e a medida da atividade lúpica sistêmica (Systemic Lupus Activity Measure, SLAM). Ainda não há consenso sobre o valor dos testes sorológicos e dos níveis de complemento para acompanhar os pacientes. Em termos gerais, níveis em mudança exigem um monitoramento mais cuidadoso.
- Ao avaliar um paciente com uma suposta exacerbação dos sintomas, é importante excluir a infecção e a comorbidade como explicação.
- Os pacientes com nefrite lúpica devem ter sua função renal monitorada (biópsia renal, testes de função renal, urinalise).

Instruções ao paciente

Assim como em qualquer doença crônica, o estabelecimento de uma parceria com o paciente para melhorar sua saúde é uma parte importante do plano de manejo. A educação do paciente é fundamental e o direcionamento dos pacientes para recursos úteis deve ser encorajada. O site da Lupus Foundation é um recurso útil. [\[Lupus Foundation of America\]](#)

- Os pacientes com LES devem ser orientados a evitar a exposição excessiva ao sol e a usar protetor com fator de proteção solar (FPS) ≥ 15 . Eles também devem estar cientes de que certos medicamentos podem exacerbar a doença.
- Em mulheres em idade fértil, os problemas relacionados à concepção e à gestação devem ser discutidos no início da evolução da doença, de modo que o aconselhamento de um especialista possa ser fornecido e as pacientes sejam orientadas sobre os desfechos em relação à atividade relacionada à doença. Estudos sugerem que as pacientes com LES com a doença estável podem fazer uso de anticoncepcionais orais com segurança. [\[134\]](#) [\[135\]](#) As pacientes com a doença ativa e também aquelas com risco de trombose devem evitar o uso de anticoncepcionais orais.
- Embora >50% de todas as gestações lúpicas sejam completamente normais, todas as gestantes com lúpus seriam consideradas de alto risco, devendo ser tratadas por uma equipe obstétrica especializada. As gestantes com lúpus devem manter o uso de hidroxiquina ao longo da gestação. [\[136\]](#)
- As pacientes que fumam devem ser estimuladas a adotar estratégias para parar, já que o LES está associado a um risco cardiovascular tardio maior que o esperado, bem como a um agravamento dos sintomas da síndrome de Raynaud e da doença cutânea relacionada ao lúpus.
- Os sintomas relevantes devem ser descritos e são discutidos no site da Lupus Foundation. [\[Lupus Foundation of America\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
anemia	longo prazo	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Normalmente, é secundária à doença crônica e melhora com o controle da atividade da doença.		
leucopenia	longo prazo	alta
Tipicamente decorrente da linfopenia e, em menor grau, da neutropenia.		
trombocitopenia	longo prazo	alta
Frequentemente observada no LES, mas outras causas devem ser excluídas.		
catarata relacionada a corticosteroides	longo prazo	média
A corticoterapia de longo prazo é reconhecida como uma causa de catarata subcapsular posterior. Entretanto, não há evidências para sugerir que os pacientes com LES têm um risco maior.		
osteoporose relacionada a corticosteroides	longo prazo	média
As diretrizes para a prevenção e tratamento da osteoporose induzida por corticosteroides devem ser seguidas.		
diabetes mellitus relacionada a corticosteroides	longo prazo	média
A corticoterapia em altas doses pode resultar em resistência insulínica e em diabetes mellitus do tipo 2.		
amenorreia secundária à ciclofosfamida	longo prazo	média
Risco elevado de insuficiência ovariana prematura e de amenorreia hipergonadotrófica sustentada com dose cumulativa aumentada e maior idade da paciente: <50% das pacientes com idade <30 anos, 60% das pacientes com idade entre 30 e 40 anos. [125] [126]		
infertilidade masculina secundária à ciclofosfamida e/ou à doença	longo prazo	média
Essa complicação é bem documentada. Um paciente do sexo masculino que precise tomar ciclofosfamida deve ser alertado antes de iniciar a terapia, devendo-se discutir o armazenamento de esperma antes do início do tratamento. O LES por si só está associado a uma frequência maior de anormalidade no esperma e a um volume testicular reduzido. A ciclofosfamida pós-púbere é o principal fator contribuinte para reduzir a fertilidade em pacientes do sexo masculino com LES. [127]		
pericardite	longo prazo	média
Pode ocorrer como parte da serosite. Tratada da mesma forma que os pacientes com serosite, com aconselhamento adicional de um especialista cardiovascular.		
miocardite	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Pode ocorrer como parte de manifestações cardiopulmonares. Exige aconselhamento de um especialista cardiovascular. Outras causas devem ser excluídas.		
endocardite	longo prazo	média
Pode ocorrer como parte de manifestações cardiopulmonares. Exige aconselhamento de um especialista cardiovascular. Outras causas devem ser excluídas.		
pleurite	longo prazo	média
Pode ser unilateral ou bilateral. É mais comum que a pericardite.		
derrame pleural	longo prazo	média
Os derrames pleurais no LES geralmente são unilaterais e exsudativos. Outras causas de derrame pleural devem ser excluídas.		
malignidade secundária a ciclofosfamida ou azatioprina	longo prazo	baixa
Imunossupressores como azatioprina e ciclofosfamida podem aumentar o risco de malignidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). ^[120]		
Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco antes de iniciar essa terapia, devendo-se buscar a opinião de um oncologista especialista se houver preocupações sobre a existência de malignidade após a terapia.		
necrose avascular relacionada a corticosteroides	longo prazo	baixa
A corticoterapia está associada a um risco elevado de necrose óssea avascular, mais comumente na cabeça do fêmur, mas também descrita em outros locais.		
É reconhecida também uma associação com a síndrome do anticorpo antifosfolípido.		
anemia hemolítica	longo prazo	baixa
Complicação rara, mas pode ser muito grave.		
leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)	longo prazo	baixa
Uma doença cerebral viral rara, que é um possível efeito colateral de algum medicamento modificador de doença, particularmente o rituximabe. Uma revisão da literatura sugere aumento de risco de LEMP associado ao LES em comparação com a população em geral, possivelmente devido a imunossupressão, doença subjacente, tratamentos para controlar a doença ou alguma combinação destes fatores. ^[133]		
Fenômeno de Raynaud	variável	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>O tratamento padrão consiste em evitar os fatores desencadeantes e alterar o estilo de vida. Alternativas para a doença refratária incluem vasodilatadores tópicos (por exemplo, bloqueadores dos canais de cálcio, nitroglicerina tópica). A doença grave pode exigir prostaciclina intravasculares ou simpatectomia.</p> <p>A sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase-5, pode ser usada para fins de pesquisa para a necrose digital na síndrome de sobreposição na escleroderma.</p>		
infecção decorrente de imunossupressão	variável	média
<p>Glicocorticoides, metotrexato, ciclofosfamida e azatioprina podem aumentar o risco de infecção via mielossupressão.</p> <p>Inclui infecções bacterianas comuns bem como infecções oportunistas: fungos, parasitas, micobactérias e protozoários.</p> <p>A infecção deve ser tratada com terapia de acordo com as diretrizes locais e os imunossupressores adotados naquele momento.</p>		
insuficiência renal relacionada a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	variável	média
<p>O tratamento com AINE não seletivo ou inibidores de COX2 aumenta o risco de insuficiência renal.^[121] Essa terapia não deve ser iniciada em pacientes com comprometimento renal preexistente.</p> <p>Se a insuficiência renal se desenvolver, a terapia deverá ser descontinuada e aplicado o tratamento adicional apropriado para o comprometimento renal.</p>		
gastrite relacionada a AINE	variável	média
<p>Os pacientes com maior risco de ulceração gastrointestinal devem receber um inibidor de COX-2 caso apresentem baixo risco cardiovascular e caso seja necessário um anti-inflamatório.</p>		
perda fetal	variável	média
<p>O LES na presença de anticorpos antifosfolípidos está associado com até 42% das perdas fetais.^[128] ^[129] As mulheres com LES sem anticorpos antifosfolípidos têm uma taxa maior de perda fetal em comparação com as pacientes sem LES.^[130]</p>		
depressão	variável	média
<p>A depressão é mais comumente relatada em pacientes com LES que em controles saudáveis.^[131] As abordagens de tratamento devem ser similares às abordagens oferecidas a indivíduos com depressão. Para depressão com sintomas psicomotores, deve ser realizado o encaminhamento a um especialista.</p>		
hipertensão pulmonar	variável	média
<p>Resulta em insuficiência cardíaca e, em alguns casos, em morte. Pode haver comprometimento do parênquima subjacente devido à doença pulmonar intersticial.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
doença pulmonar intersticial difusa	variável	média
A pneumonite lúpica pode apresentar-se com dispneia, tosse e febre.		
risco de fraturas	variável	média
Estudos anteriores sugeriram risco de fraturas em pacientes com LES, e uma revisão sistemática e metanálise fornecem fortes evidências da relação do LES com a perda óssea e o risco de fraturas.[132] Pacientes com LES apresentaram níveis significativamente mais baixos de densidade mineral óssea do que os controles em todo o corpo, no colo do fêmur, na coluna lombar e no quadril total. Uma análise de subgrupos mostrou que o LES se mostrou significativamente associado a maior risco de fraturas em todos os locais, antes e após o ajuste para os fatores de confundimento, e que o LES se mostrou significativamente associado a maior risco de fratura do quadril, fratura osteoporótica e fratura vertebral.		
artrite séptica decorrente de imunossupressão	variável	baixa
Podem ocorrer infecções atípicas, como por Salmonella. Deve-se considerar essa complicação em pacientes com uma única articulação edemaciada; os sintomas sistêmicos podem ser mascarados pela corticoterapia. A cultura do líquido sinovial pode ser negativa, especialmente se antibióticos prévios tiverem sido prescritos.		
hematúria secundária à ciclofosfamida	variável	baixa
Os pacientes que estão tomando ciclofosfamida apresentam risco de evoluir para toxicidade uroepitelial bem como tumores na bexiga. O risco pode ser reduzido pela administração concomitante de mesna (agente uroprotetor) e de uma carga de fluidos.		
hepatite crônica ativa	variável	baixa
Foi associada com o LES.		
peritonite lúpica	variável	baixa
Dor abdominal, diarreia e vômito podem ser causados por peritonite lúpica, mas outras causas de um abdome agudo devem ser excluídas. Embora rara, a peritonite lúpica pode mimetizar os sintomas da apendicite.		
pancreatite secundária à doença ou à azatioprina	variável	baixa
A pancreatite associada ao LES é rara, com uma incidência anual estimada em <1 por 1000 pacientes com lúpus.[122] Acredita-se que a mortalidade seja maior em pacientes com lúpus que em pacientes sem a doença. A avaliação padrão do paciente e o tratamento devem ser seguidos. A azatioprina é uma causa reconhecida da pancreatite. Na maioria dos casos de pacientes com LES, a pancreatite parece não estar relacionada à terapia com esteroides ou com azatioprina, mas sim com a própria doença.[123]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
trombose arterial	variável	baixa
<p>Os pacientes com LES e com a síndrome do anticorpo antifosfolípideo têm um risco maior de apresentarem trombose arterial. Devem ser seguidas as diretrizes de tratamento.^[124]</p> <p>Existem cada vez mais evidências de que os pacientes com a doença estabelecida têm maior probabilidade de desenvolver doença vascular aterosclerótica acelerada; não está claro se isso está relacionado à doença ou se é secundário à corticoterapia.</p>		
trombose venosa	variável	baixa
<p>Em um paciente com trombose venosa, devem ser realizados exames para a síndrome do anticorpo antifosfolípideo e seguidas as diretrizes de tratamento.^[124]</p>		
ruptura de tendão	variável	baixa
<p>É uma complicação rara, porém potencialmente incapacitante. Os fatores predisponentes incluem trauma, corticoterapia e inflamação local.</p>		
valvopatia cardíaca	variável	baixa
<p>Os pacientes com síndrome antifosfolípídica têm maior probabilidade de desenvolver valvopatia cardíaca.</p>		
mielite transversa	variável	baixa
<p>Exige tratamento de emergência, geralmente ciclofosfamida associada a corticosteroides intravenosos. A varfarina é usada na presença de anticorpos antifosfolípeos e a plasmaférese também pode ser usada neste cenário.</p>		
hemorragia pulmonar	variável	baixa
<p>Normalmente, apresenta-se com hemoptise e anemia. A radiografia torácica demonstra infiltrados alveolares irregulares difusos ou focais. Exige manejo por um especialista.</p>		

Prognóstico

Mortalidade

O tempo de vida no lúpus eritematoso sistêmico (LES) melhorou significativamente. Um dos mais abrangentes estudos de desfecho é uma coorte de inepção europeia de 1000 pacientes selecionados de 7 países: a taxa de sobrevivência em 5 anos foi de 95% e a taxa de sobrevivência de 10 anos foi de 92%.^{[114] [115]} A mortalidade precoce está relacionada à doença ativa (principalmente renal e do sistema nervoso central [SNC]), à trombose e à infecção. Os óbitos posteriores são decorrentes de infecção e da doença vascular aterosclerótica prematura; ainda deve ser esclarecido se a causa é iatrogênica ou decorrente do processo da doença subjacente.

Uma metanálise atualizada sobre a mortalidade global e por causas específicas no LES sugeriu que os pacientes com LES têm maior taxa de mortalidade por todas as causas, independentemente do sexo, etnia, doença renal, doença cardiovascular ou infecção. No entanto, o risco de morte por malignidade não se eleva.[116]

Uma revisão da literatura desde 2011 constatou que, embora a mortalidade em pacientes com LES continue a melhorar, há diferenças na sobrevida com base na etnia, status socioeconômico, idade e sexo. A causa mais comum de mortalidade é a doença cardiovascular, seguida imediatamente por infecção e atividade de doenças graves.[117]

Doença mucocutânea

O desfecho é determinado pelo número e pela gravidade das complicações sistêmicas; 20% dos pacientes com lúpus discoide crônico desenvolve a doença sistêmica, geralmente da variedade que não ameaça órgãos. Sabe-se que o tabagismo exacerba a doença cutânea.

Doença musculoesquelética

A tenossinovite pode resultar em rupturas de tendões ou, menos frequentemente, na artrite de Jaccoud. O desvio ulnar corrigível e as subluxações articulares nas mãos na ausência de dano radiológico são característicos.

Serosite

Podem surgir derrame pleural exsudativo persistente e derrames pericárdicos. O desfecho é uma função dos efeitos locais de sua ocorrência.

Doença renal

O desfecho é determinado pelo índice de grau e gravidade histológica renal da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, bem como pela extensão do comprometimento renal. O tratamento combinado com corticosteroides e ciclofosfamida para induzir a remissão e a substituição com azatioprina melhorou o desfecho, mas foram desenvolvidas outras estratégias terapêuticas para minimizar as complicações iatrogênicas. Aperfeiçoamentos na terapia renal substitutiva resultaram em melhoras proporcionais naqueles que progrediram para a doença renal em estágio terminal.

doença do sistema nervoso central (SNC)

A presença de manifestações do SNC está associada a desfechos mais desfavoráveis, mas o local e a extensão do dano devem ser levados em consideração.

Doença respiratória

Pacientes com hipertensão pulmonar associada ao LES apresentam sobrevida desfavorável no longo prazo. Diagnóstico e controle precoces são recomendados para obter melhores desfechos.[118]

Doenças cardiovasculares

As causas de eventos cardiovasculares no LES são multifatoriais, entre eles fatores de risco tradicionais e específicos da doença (presença de autoanticorpos e distúrbios neurológicos).[119]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations

Publicado por: European League Against Rheumatism

Última publicação em:
2010

América do Norte

American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis

Publicado por: American College of Rheumatology

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults

Publicado por: British Society for Rheumatology

Última publicação em:
2018

EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome

Publicado por: European League Against Rheumatism

Última publicação em:
2017

Clinical guidelines for immunoglobulin use (2nd edition update)

Publicado por: Department of Health (UK)

Última publicação em:
2011

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations

Publicado por: European League Against Rheumatism

Última publicação em:
2010

América do Norte

American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis

Publicado por: American College of Rheumatology

Última publicação em:
2012

Recursos online

1. [Lupus Foundation of America](#) (*external link*)
2. [National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disorders: Lupus](#) (*external link*)
3. [American College of Rheumatology](#) (*external link*)

Artigos principais

Referências

1. Uramoto KM, Mitchet CJ Jr, Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum.* 1999 Jan;42(1):46-50. [Texto completo](#)
2. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):1-54.
3. Mitchet CJ Jr, McKenna CH, Elveback LR, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc.* 1985 Feb;60(2):105-13.
4. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in southern Sweden: incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria. *Br J Rheumatol.* 1985 May;24(2):147-54.
5. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 1995 Apr;38(4):551-8.
6. Nai-Zheng Z. Epidemiology of systemic lupus erythematosus (SLE) in China. *Proceedings of the 2nd International Conference on SLE, Tokyo: Professional Postgraduate Services, Int.* 1989:29-31.
7. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15(5):308-18.
8. Masi AT, Kaslow RA. Sex effects in SLE: a clue to pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 1978 May;21(4):480-4.
9. Lawrence JS, Martins CL, Drake GL. A family survey of lupus erythematosus. 1. Heritability. *J Rheumatol.* 1987 Oct;14(5):913-21.
10. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992 Mar;35(3):311-8.
11. Taylor PR, Carugati A, Fadok VA, et al. Hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med.* 2000 Aug 7;192(3):359-66. [Texto completo](#)
12. Reveille JD. The molecular genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 1992 Oct;4(5):644-56.
13. Demirci FY, Manzi S, Ramsey-Goldman R, et al. Association of a common interferon regulatory factor 5 (IRF5) variant with increased risk of systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Hum Genet.* 2007 May;71(Pt 3):308-11. [Texto completo](#)
14. Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994 Feb;20(1):61-86.

15. Blomgren SE, Condemi JJ, Vaughan JH. Procainamide-induced lupus erythematosus: clinical and laboratory observations. *Am J Med.* 1972 Mar;52(3):338-48.
16. Sclienger RG, Bircher AJ, Meier CR. Minocycline-induced lupus: a systematic review. *Dermatology.* 2000;200(3):223-31.
17. Gordon MM, Porter D. Minocycline induced lupus: case series in the West of Scotland. *J Rheumatol.* 2001 May;28(5):1004-6.
18. McKellar G, Porter D, Burden D. Terbinafine as a cause of cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Feb;43(2):249.
19. Gunnarsson I, Nordmark B, Hassan Bakri A et al. Development of lupus-related side-effects in patients with early RA during sulphasalazine treatment-the role of IL-10 and HLA. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Aug;39(8):886-93. [Texto completo](#)
20. Siddiqui MA, Khan IA. Isoniazid-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. *Am J Ther.* 2002 Mar-Apr;9(2):163-5.
21. Scheinfeld N. Impact of phenytoin therapy on the skin and skin disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 Nov;3(6):655-65.
22. Pelizza L, De Luca P, La Pesa M, et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus after 7 years of treatment with carbamazepine. *Acta Biomed.* 2006 Apr;77(1):17-9.
23. James JA, Kaufman KM, Farris AD, et al. An increased prevalence of Epstein Barr virus infection in young patients suggests a possible aetiology for SLE. *J Clin Invest.* 1997 Dec 15;100(12):3019-26. [Texto completo](#)
24. Chan OT, Madio MP, Shlomchik MJ. The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. *Immunol Rev.* 1999 Jun;169:107-21.
25. Shevack EM. Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:423-49.
26. Munoz L, van Bavel C, Franz S, et al. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2008 May;17(5):371-5.
27. Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Sep;18(5):456-61.
28. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Jun;25(6):618-23.
29. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953-62.
30. Kaslow RA, Masi AT. Age, sex, and race effects on mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. *Arthritis Rheum.* 1978 May;21(4):473-9.

31. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum.* 1982 Jun;25(6):601-11.
32. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(29):e4272. [Texto completo](#)
33. Font J, Pallares L, Cervera R, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis.* 1991 Oct;50(10):702-5. [Texto completo](#)
34. Molokhia M, Hoggart C, Patrick AL, et al. Relation of risk of SLE to west African admixture in a Caribbean population. *Hum Genet.* 2003 Mar;112(3):310-8.
35. Deabndt M, Vittecoq O, Descamps V, et al. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol.* 2003 Feb;22(1):56-61.
36. Niewold TB, Swedler WI. Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol.* 2005 Apr;24(2):178-81.
37. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2007 Feb 17;369(9561):587-96.
38. 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.
39. Jiang F, Li S, Jia C. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2015 Nov;34(11):1885-92.
40. Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Dec;3(12):707-15.
41. Montes RA, Mocarzel LO, Lanzieri PG, et al. Smoking and its association with morbidity in systemic lupus erythematosus evaluated by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index: preliminary data and systematic review. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):441-8. [Texto completo](#)
42. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):195-205. [Texto completo](#)
43. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725.
44. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86. [Texto completo](#)
45. McKinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contributions of disease activity, sleep patterns and depression to fatigue in SLE: a proposed model. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):826-34.

46. Zandman-Goddard G, Schoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Aug;25(1):29-40.
47. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Race/ethnicity and cancer occurrence in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct 15;53(5):781-4. [Texto completo](#)
48. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1971 Mar;50(2):85-95.
49. Vitali C, Doria A, Tincani A. International survey on the management of patients with SLE. I. General data on the participating centers and the results of a questionnaire regarding mucocutaneous involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Nov-Dec;14(suppl 16):S17-22.
50. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of SLE: computer analysis of 520 cases. *JAMA*. 1964 Oct 12;190:104-11.
51. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)*. 1976 Jul;55(4):323-39.
52. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with SLE: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):408-15. [Texto completo](#)
53. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Feb;42(2):338-46. [Texto completo](#)
54. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;28(4):441-50.
55. Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, et al. Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: a multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. *Autoimmun Rev*. 2016 Oct;15(10):994-1000.
56. Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology*. 2007 Jun;12(3):257-61.
57. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Sep;12(5):379-85.
58. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1601-11.
59. Smeenk R, Brinkman K, van den Brink H, et al. Antibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus: their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease. *Clin Rheumatol*. 1990 Mar;9(1 suppl 1):100-10.

60. Eaton RB, Schnneider G, Schur PH. Enzyme immunoassay for antibodies to native DNA. Specificity and quality of antibodies. *Arthritis Rheum.* 1983 Jan;26(1):52-62.
61. Weening JJ, D'Agati V, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):241-50. [Texto completo](#)
62. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore).* 1985 Sep;64(5):285-95.
63. Schneebaum AN, Singleton JD, West SG, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1991 Jan;90(1):54-62.
64. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019-27.
65. von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Apr;24(5):323-58.
66. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the anti-phospholipid syndrome. *Blood.* 2007 Jan 15;109(2):422-30. [Texto completo](#)
67. 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.
68. Rodríguez Huerta MD, Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Í, et al. Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4):463-70.
69. Bruce IN, Mak VC, Hallett DC, et al. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1999 Jun;58(6):379-81. [Texto completo](#)
70. Zonana-Nacach A, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups, VI: factors associated with fatigue within five year of criteria diagnosis. *Lupus.* 2000;9(2):101-9.
71. William 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.
72. 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. [Texto completo](#)
73. Carneiro JR, Sato EI. Double-blind, randomised, placebo controlled trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999 Jun;26(6):1275-9.

74. Herzinger T, Plewig G, Röcken M. Use of sunscreens to protect against ultra-violet induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004 Sep;50(9):3045-6. [Texto completo](#)
75. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jan;61(1):74-87.
76. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 29;(6):CD002922. [Texto completo](#)
77. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):30-6.
78. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):18-26.
79. Tian SY, Feldman BM, Beyene J, et al. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. *J Rheumatol.* 2014 Oct;41(10):1998-2007.
80. Zhang X, Ji L, Yang L, et al. 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.
81. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus.* 2015 Dec;24(14):1520-8.
82. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:797-808. [Texto completo](#)
83. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, 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 Nov;71(11):1771-82. [Texto completo](#)
84. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15(6):366-70.
85. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2083-9. [Texto completo](#)
86. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):834-8.

87. Tian SY, Feldman BM, Beyene J, et al. Immunosuppressive therapies for the maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1392-400.
88. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):526-31. [Texto completo](#)
89. Rodríguez SC, Olguín AM, Miralles CP, et al. Characteristics of meningitis caused by ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jul;85(4):214-20.
90. Antman EM, Bennet JS, Daugherty A, et al. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs, an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1634-42. [Texto completo](#)
91. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1809-17. [Texto completo](#)
92. Weinshilboum R. Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. *Drug Metab Dispos*. 2001 Apr;29(4 Pt 2):601-5. [Texto completo](#)
93. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1168-78. [Texto completo](#)
94. Van Vollenhoven R, Zamani O, Wallace DJ, et al. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(suppl 3):74. [Texto completo](#)
95. Petri M, Levy RA, Merrill JT, et al. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduced disease activity, flares, and prednisone use in patients with seropositive SLE: combined efficacy results from the phase 3 BLISS-52 and -76 studies. *Arthritis Rheum*. 2010;62(suppl 10):190.
96. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1833-8. [Texto completo](#)
97. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar;16(3):287-93. [Texto completo](#)
98. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. [Texto completo](#)

99. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31.
100. Boyce EG, Fusco BE. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clin Ther*. 2012 May;34(5):1006-22.
101. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2016 May;38(5):1134-40.
102. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R83. [Texto completo](#)
103. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct;46(10):2673-7. [Texto completo](#)
104. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):455-9. [Texto completo](#)
105. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. [Texto completo](#)
106. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011 Jun;20(7):709-16.
107. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33. [Texto completo](#)
108. Weidenbusch M, Römmele C, Schrötte A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):106-11. [Texto completo](#)
109. Furie RA, Leon G, Thomas M, et al; PEARL-SC Study. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1667-75.
110. Kalunian KC, Merrill JT, Maciucia R, et al. A phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon-α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):196-202.
111. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al; CD1067 study investigators. Sifalimumab, an anti-interferon-α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1909-16. [Texto completo](#)
112. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, et al; Lupus Interferon Skin Activity (LISA) Study Investigators. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon α monoclonal antibody, in

systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double-blind randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1905-13.

113. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use (2nd edition). May 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
114. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 year period. A multicentre prospective study of 1000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore).* 1999 May;78(3):167-75.
115. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *AAutoimmun Rev.* 2006 Mar;5(3):180-6.
116. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus.* 2016 Jun;25(7):727-34.
117. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Apr;18(4):21.
118. Qian J, Wang Y, Huang C, et al. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016 Mar;15(3):250-7.
119. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Nov;22(11):1435-41. [Texto completo](#)
120. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):74-9.
121. Schneider V, Levesque LE, Zhang B, et al. Association of selective and conventional non-steroidal anti inflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol.* 2006 Nov 1;164(9):881-9. [Texto completo](#)
122. Breuer GS, Baer A, Dahan D, Nesher G. Lupus-associated pancreatitis. *Autoimmun Rev.* 2006 May;5(5):314-8.
123. Nesher G, Breuer GS, Temprano K, et al. Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Feb;35(4):260-7.
124. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Apr 13;332(15):993-7. [Texto completo](#)
125. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 2004;13(9):673-8.

126. Manger K, Wildt L, Kalden JR, et al. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO-Study. *Autoimmun Rev.* 2006 Apr;5(4):269-72.
127. Soares PM, Borba EF, Bonfa E, et al. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2352-61. [Texto completo](#)
128. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol.* 1996 Apr;87(4):489-93.
129. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jul;167(1):26-32.
130. Kutteh WH, Lyda EC, Abraham SM, et al. Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus. *Fertil Steril.* 1993 Sep;60(3):449-55.
131. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug 15;55(4):628-35. [Texto completo](#)
132. Wang X, Yan S, Liu C, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1413-23.
133. Henegar CE, Eudy AM, Kharat V, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus.* 2016 May;25(6):617-26.
134. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptive in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15;353(24):2550-8. [Texto completo](#)
135. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15;353(24):2539-49. [Texto completo](#)
136. Clowse ME, Magder L, Whitter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3640-7. [Texto completo](#)
137. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L et al. Antigen specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct;41(10):1828-34.
138. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):913-8. [Texto completo](#)
139. Huang Y, Wang H, Wan L, et al. Is systemic lupus erythematosus associated with a declined immunogenicity and poor safety of influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(19):e3637. [Texto completo](#)

140. Pugès M, Biscay P, Barnetche T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1664-72. [Texto completo](#)
141. Senecal JL, Bertrand C, Coutlee F. Severe exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination and importance of pneumococcal vaccination in patients with autosplenectomy. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1307-8. [Texto completo](#)

Imagens



Figura 1: a) Fotografia de uma face com erupções cutâneas abrangendo a ponte do nariz e a área malar. b) Fotografia de uma face mostrando placas escamosas assimétricas, hiperpigmentadas, policísticas e anulares com descamação envolvendo a área pré-auricular e a bochecha

Rajasekharan C. et al. BMJ Case Reports 2013;2013:bcr-2012-007886



Figura 2: Erupção cutânea malar: erupção cutânea eritematosa, plana, indolor e em forma de borboleta sobre as bochechas e o nariz

Kumar N. et al. BMJ Case Reports 2013;2013:bcr-2012-008101

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 08, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Meng May Chee, MBChB, MRCP

Consultant Rheumatologist

Wishaw General Hospital, Wishaw, UK

DIVULGAÇÕES: MMC declares that she has no competing interests.

Rajan Madhok, MD, FRCP(Glasg)

Consultant Physician and Rheumatologist

Department of Rheumatology, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: RM holds shares in GSK to the value less than £12,000.

// Reconhecimentos:

Dr Meng May Chee and Dr Rajan Madhok would like to gratefully acknowledge Dr Gayle McKellar, a previous contributor to this topic. GM declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

James C. Oates, MD

Associate Director

Medical University of South Carolina, Charleston, SC

DIVULGAÇÕES: JCO declares that he has no competing interests.

Nancy J. Olsen, MD, PhD

Professor of Medicine

University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX

DIVULGAÇÕES: NJO declares that she has no competing interests.