

TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA

Carla SANTOS-ARAÚJO, Manuel PESTANA

RESUMO

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória multi-orgânica que se associa a morbilidade e mortalidade significativas como consequência, não só da evolução muitas vezes debilitante, mas também do tratamento. O envolvimento renal no LES ocorre em cerca de 60% dos casos e a nefrite lúpica permanece um importante preditor de deterioração da função renal e de mortalidade, nesta população de doentes.

Na nefrite lúpica, a biopsia renal é fundamental para caracterizar a lesão histológica e orientar a decisão terapêutica. A nefrite lúpica proliferativa difusa (classe IV da OMS) constitui a forma de apresentação potencialmente mais grave, para a qual se impõe uma terapêutica dirigida, que tem assentado nos últimos anos na associação de ciclofosfamida e corticóides. Apesar da melhoria no prognóstico da doença observada com esta associação, um número não negligenciável de doentes responde insuficientemente ou recidiva numa fase relativamente precoce da evolução da nefropatia. Para além disso, mesmo nas situações em que a resposta clínica é favorável, surgem com frequência efeitos adversos da medicação, traduzidos designadamente por infertilidade e amenorreia sustentada na mulher, cistite hemorrágica e susceptibilidade aumentada quer para infecções quer para o desenvolvimento de neoplasias. É provável que nos próximos anos, com base na melhor compreensão dos mecanismos etiopatogénicos envolvidos no desenvolvimento da nefrite lúpica e nos resultados de estudos actualmente em curso, venha a ser possível estabelecer esquemas terapêuticos mais bem tolerados e mais eficazes, quer para indução quer para manutenção da remissão renal, nestes doentes. Neste trabalho iremos rever sumariamente os recursos e esquemas terapêuticos disponíveis actualmente para o tratamento dos doentes com nefrite lúpica proliferativa difusa e membranosa, referindo sucintamente os fármacos que se afiguram mais promissores para o tratamento da doença, no futuro próximo.

SUMMARY

LUPUS NEPHRITIS TREATMENT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multiorganic inflammatory disease characterized by a significant morbidity and mortality related not just to disease evolution but also to therapeutic side effects. Sixty percent of SLE patients develop renal disease related to lupus. Moreover, several studies report that lupus nephritis is an important predictor of both renal impairment and global mortality in these patients.

In lupus nephritis, the renal biopsy still represents a cornerstone for both histological grading and therapeutical management. Several classification schemes for lupus nephritis based mainly on morphological parameters have been proposed so far. In the WHO grading system the most severe form of lupus nephritis is the diffuse proliferative lupus nephritis or lupus nephritis class IV. In fact, several authors have documented an invariable course to end stage renal failure in these patients, in the absence of specific therapy. Despite the considerable improvement observed since the introduction of corticosteroid and cyclophosphamide treatment, a significant number of patients still present an incomplete response to therapy. Moreover, even in the cases of good response to therapy adverse events related to the treatment such as infertility, hemorrhagic cystitis or increased susceptibility to infection frequently supervenes.

C.S.A., M.P.: Serviço de Nefrologia, Hospital de S. João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto

© 2008 CELOM

Probably in the next few years it will be possible to use the knowledge obtained in the several experimental models of lupus nephritis implemented so far to develop new strategies of therapeutic induction or maintenance of remission in lupus nephritis patients. In this paper a revision of the different resources available today for proliferative diffuse and membranous lupus nephritis treatment is made, with a specific mention to the most promising options in the near future in this area.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma síndrome auto-imune caracterizada pela produção de anticorpos IgG de elevada afinidade, dirigidos para antígenos nucleares ou fosfolípidos da membrana. O envolvimento renal no LES é frequente e resulta da deposição de complexos imunes e da infiltração de linfócitos a nível glomerular, tubulo-intersticial e vascular, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas claramente multifactoriais. O espectro de correlação clínico-patológica é muito vasto, incluindo num extremo doentes com sedimento urinário benigno e sem lesões renais histológicas e, no outro, doentes com insuficiência renal rapidamente progressiva, traduzida morfológicamente por formas de glomerulonefrite crescêntica.

Nos doentes com LES, a manifestação da nefrite lúpica varia com o sexo, com a idade e com a raça do doente, sendo particularmente precoce em doentes jovens, do sexo masculino e de raça não caucasiana¹. Embora a maioria das alterações renais se manifestem tipicamente pouco tempo após o estabelecimento do diagnóstico de LES (habitualmente entre os 6 e 36 meses), os sinais sugestivos de nefropatia podem aparecer em qualquer fase da evolução da doença. A proteinúria é a manifestação mais frequente do envolvimento renal no LES, sendo observada em até 80% dos casos². Um sedimento urinário anormal, por outro lado, está presente em cerca de metade dos doentes à data do diagnóstico do LES, mas pode surgir durante a progressão da doença em mais de 75% dos casos. Em cerca de 50 a 75% dos doentes surge hematúria e em cerca de 40% pode observar-se leucocitúria². A elevação da creatinina plasmática ocorre em cerca de 30% dos casos, mas é pouco comum nos primeiros anos após o diagnóstico³. Embora a nefropatia clinicamente grave afecte apenas cerca de 25% dos doentes com LES, o envolvimento renal de intensidade moderada a severa repercute-se de forma importante no prognóstico global destes doentes, obrigando a implementar um conjunto de medidas clínicas, específicas e contemporizadas. Neste contexto, a biópsia renal é de vital importância, quer para o diagnóstico quer para a monitorização do doente com nefrite lúpica.

PATOLOGIA DA NEFROPATIA LÚPICA

A nefropatia lúpica pode assumir uma grande variedade de expressões histopatológicas (quadro 1), sendo a doença glomerular mediada por complexos imunes a mais comum⁴. O diagnóstico diferencial entre estas entidades é possível através do recurso à biópsia renal percutânea⁵, que permite habitualmente: 1) uma caracterização histológica adequada; 2) a descrição do grau de actividade (alterações potencialmente reversíveis) e de cronicidade (alterações irreversíveis) da nefropatia; 3) o diagnóstico diferencial com outras entidades (como a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I e II ou o ateroembolismo renal); 4) a identificação de condições histopatológicas não relacionadas, mas com potencial implicação terapêutica (nefrite associada a anti-inflamatórios não esteróides, glomerulosclerose focal e segmentar, doença de lesões mínimas, p. ex.) e 5) a orientação do tratamento com base na caracterização histológica. No doente com LES, a informação que se obtém através da biópsia renal determina o plano terapêutico e a sua realização atempada contribui para evitar atrasos na implementação do tratamento mais apropriado. No LES, a presença de alterações do sedimento (hematúria/proteinúria), a proteinúria superior a 2 g por dia e/ou a elevação da creatinina plasmática constituem indicações para a realização de biópsia renal⁶. A biópsia renal pode estar também indicada de início em doentes com doença renal em que o diagnóstico de LES não é ainda claro, como é frequente acontecer nas situações de nefrite lúpica membranosa⁷. Biópsias subsequentes são geralmente realizadas nos doentes com LES para fundamentar a decisão terapêutica durante o *follow-up*, designadamente quando esta não é possível com base na biópsia anterior e/ou na avaliação clínica e laboratorial⁸. São consideradas contra-indicações relativas para a biópsia renal a presença de doença renal irreversível traduzida por rins pequenos e hiperecogénicos ou a elevação da creatinina plasmática acima de 3 mg/dl desde há mais de seis meses. Constituem, por outro lado, contra-indicações absolutas para biópsia renal, a diátese hemorrágica, a presença de rim único e a hipertensão grave não controlada.

Quadro 1 – Tipos de lesões renais associadas ao LES

Doença glomerular mediada por imunocomplexos

- Mesangial
- Proliferativa focal
- Proliferativa difusa ou membranoproliferativa
- Membranosa

Nefrite tubulo-intersticial**Doença vascular**

- Microangiopatia trombótica

Glomerulonefrite necrotizante pauci-imune**Lupus induzido por drogas**

(procainamida, hidralazina, diltiazem, penicilamina)

Doença renal induzida por anti-inflamatórios não esteróides

No quadro 2 estão sumariadas as principais características das diversas classes de doença glomerular mediada por complexos imunes associados ao LES⁵. A nefrite lúpica mesangial (classe I e II) está geralmente associada a um excelente prognóstico renal e não requer tratamento específico, a não ser quando se assiste a evolução para uma lesão glomerular de outro tipo, mais grave. A terapêutica da nefrite lúpica proliferativa focal (classe III) não está ainda bem definida; nas formas em que a proliferação é ligeira geralmente não se assiste a elevação da creatinina plasmática ao longo dos anos⁹ e, neste contexto, não se justifica a administração de terapêutica imunossupressora específica, para além da utilização da medicação para controlar as manifestações extrarrenais. Pelo contrário, a terapêutica imunossupressora está especificamente indicada na nefrite lúpica proliferativa focal grave, na nefrite lúpica proliferativa difusa (classe IV) e na nefrite lúpica membranosa grave ou progressiva (classe V), em que as lesões histológicas se associam a um risco elevado de progres-

são para insuficiência renal. No presente trabalho abordaremos sumariamente os esquemas terapêuticos disponíveis para o tratamento destas formas mais graves de nefropatia lúpica.

TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA PROLIFERATIVA DIFUSA

Na última década registou-se uma melhoria significativa nas taxas de sobrevida global e renal dos doentes com LES complicado de nefropatia proliferativa difusa¹⁰. Apesar dessa evolução positiva, os esquemas imunossupressores actuais acompanham-se ainda de resultados inferiores aos desejados como ilustram os estudos prospectivos mais recentes, nos quais: 1) a melhor taxa de remissão renal após tratamento de *primeira linha* foi de cerca de 80%^{11,12}; 2) as recidivas renais ocorreram em cerca de 30% dos doentes, na maioria dos casos ainda durante a fase de tratamento imunossupressor¹³ e 3) a evolução para insuficiência renal crónica terminal ocorreu em 10 a 20% dos casos, 10 anos após o diagnóstico da doença^{14,15}.

Tendo como base um esquema classicamente utilizado em Oncologia, o tratamento da nefrite lúpica proliferativa difusa foi convencionalmente dividido em duas fases: uma fase de indução, com terapêutica imunossupressora vigorosa efectuada durante um período de tempo que oscila entre os 3 e os 12 meses, a qual tem por objectivo obter a remissão das lesões renais, e uma fase de manutenção, que faz uso da administração prolongada (anos), de um imunossupressor que pode ser distinto do utilizado durante a fase de indução.

Os objectivos combinados das duas fases de tratamento são a obtenção da remissão renal, a diminuição do número de recidivas, a prevenção do estabelecimento de

Quadro 2 – Resumo das características das glomerulonefrites mediadas por imunocomplexos associadas ao LES (Classificação da Sociedade Intenacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal)

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

Quadro 3 – Terapêutica imunossupressora recomendada para o tratamento das diferentes classes de nefrite lúpica (NL)

Classe	Descrição	Terapêutica Imunossupressora Recomendada
Classe I	NL mesangial mínima	Sem terapia específica, apenas controlo das manifestações sistémicas do LES
Classe II	NL mesangial proliferativa	Sem terapia específica, apenas controlo das manifestações sistémicas do LES
Classe III	NL proliferativa focal	ligeira Nenhuma ou Corticosteróides (1mg/kg/dia po com redução progressiva)
		grave Semelhante ao da Classe IV
Classe IV	NL proliferativa difusa	Indução (3 a 6 meses): - Corticosteróides – metilprednisolona 0,5 a 1g ev/dia 3 dias seguido de prednisolona 0,5 a 1mg/kg/dia po com redução progressiva, em associação com: - Ciclofosfamida ev – 0,5 a 1g/m ² superfície corporal mensal durante 6 meses ou 500mg ev q15dias durante 3 meses - MMF po – 1 a 1,5g 2x/dia Manutenção (± 24 meses): - Corticosteróides – prednisolona po em dose de manutenção, em associação com: - Ciclofosfamida ev – 0,5 a 1g/m ² superfície corporal q3meses (4 a 6 ciclos adicionais) ou - MMF po – 1 a 2g/dia dividido em duas doses ou - Azatioprina po – 2 a 2,5mg/kg/dia 1x/dia durante 6 meses seguido de 1 a 1,5mg/Kg/dia 1x/dia
		- Corticosteróides – prednisolona 1 a 2mg/kg/dia dias alternados durante 2 meses com redução progressiva em 3 a 4 meses para 0,25mg/Kg dias alternados isoladamente ou em associação com: - Ciclofosfamida ev – 1g/m ² cada 1 a 3 meses ou - MMF po – 1,5 a 2g/dia dividido em duas doses ou - Azatioprina po – 1 a 1,5mg/Kg/dia 1x/dia ou - Ciclosporina A po – 5 mg/kg/dia durante 3 meses, com redução mensal de 1mg/kg/dia e manutenção com 2mg/kg/dia
Classe V	NL membranosa	- Corticosteróides – prednisolona 1 a 2mg/kg/dia dias alternados durante 2 meses com redução progressiva em 3 a 4 meses para 0,25mg/Kg dias alternados isoladamente ou em associação com: - Ciclofosfamida ev – 1g/m ² cada 1 a 3 meses ou - MMF po – 1,5 a 2g/dia dividido em duas doses ou - Azatioprina po – 1 a 1,5mg/Kg/dia 1x/dia ou - Ciclosporina A po – 5 mg/kg/dia durante 3 meses, com redução mensal de 1mg/kg/dia e manutenção com 2mg/kg/dia
Classe VI	NL esclerosante avançada	Sem terapia específica

po – via oral; ev – via endovenosa.

lesões irreversíveis, o atraso da evolução para insuficiência renal crónica terminal e o aumento da sobrevida do doente, com o mínimo de toxicidade. O conceito de remissão renal não é uniforme, mas assenta na maioria dos trabalhos na redução da proteinúria para valores inferiores a 500 mg/dia e na redução do número de eritrócitos do sedimento urinário para menos de 10 por campo, na ausência de alterações da função renal. Simultaneamente, foram identificados indicadores de evolução desfavorável da doença renal. Neste contexto, a característica distintiva mais marcante entre os grupos de doentes que desenvolveram insuficiência renal e os que permaneceram com função renal bem preservada aos seis meses foi a redução inicial da proteinúria nas 24 horas. De facto, verificou-se um valor preditor positivo de cerca de 90% para uma boa preservação da função renal, quando a redução da proteinúria nas 24 horas foi de 75% aos seis meses¹⁶. Estes dados sugerem que o prognóstico renal a longo prazo pode ser antecipado nos doentes com resposta inicial da

proteinúria à terapêutica imunossupressora e permitem identificar simultaneamente os grupos com risco mais elevado de desenvolver insuficiência renal crónica terminal.

Desde a década de 50 foram propostas várias alternativas terapêuticas em estudos clínicos que evidenciaram com frequência limitações relacionadas designadamente com a selecção inadequada da amostra, com o número reduzido de doentes estudados ou com a duração curta do *follow-up*. A dificuldade na validação e na aplicabilidade clínica dos resultados obtidos nestes ensaios contribuiu para a heterogeneidade dos esquemas terapêuticos preconizados pelos diversos centros a nível mundial. Estudos controlados de terapêutica de indução na nefrite lúpica proliferativa difusa conduzidos nos anos 70 pelo National Institute of Health (NIH) e pela Clínica Mayo demonstraram pela primeira vez a superioridade da adição de fármacos citotóxicos a um esquema terapêutico constituído exclusivamente por corticosteróides¹⁷. Ensaios posteriores confirmaram que a terapêutica combinada de corticosteróides

com imunossuppressores, designadamente fazendo uso da ciclofosfamida ou da azatioprina, se associava a uma diminuição do risco de progressão de doença renal^{18,19}. Assim, à luz dos conhecimentos actuais, todo o doente com nefrite lúpica proliferativa difusa deve ser tratado com um esquema terapêutico constituído por esteróides e um imunossupressor. A questão que prevalece está em saber qual o fármaco imunossupressor que deve ser escolhido para associar ao corticóide?

Nesta curta revisão seleccionamos, da ampla bibliografia existente sobre o assunto, a informação que consideramos mais relevante para permitir ao clínico envolvido no tratamento dos doentes com nefrite lúpica proliferativa a estruturação de um esquema terapêutico, tanto quanto possível baseado na evidência.

CICLOFOSFAMIDA

No início dos anos 80, a administração diária de ciclofosfamida por via oral em combinação com corticosteróides era considerada a terapêutica de eleição da nefrite lúpica proliferativa difusa²⁰. No entanto, a toxicidade cumulativa associada aos cursos prolongados de ciclofosfamida por via oral constituiu um argumento importante para abandonar o uso deste esquema de tratamento na nefrite lúpica. Nessa sequência, a administração de ciclofosfamida por via endovenosa, em pulsos intermitentes, passou a ser o esquema de tratamento preferido. Vários estudos realizados pelo NIH confirmaram a eficácia da administração prolongada intermitente de ciclofosfamida por via endovenosa em doses elevadas (0,75 a 1,0 g/m² mensal durante seis meses e depois trimestralmente até um ano após a obtenção de remissão renal). Um ensaio envolvendo doentes com nefrite lúpica proliferativa difusa grave demonstrou que a administração prolongada de ciclofosfamida por via endovenosa durante 30 meses se associava a um melhor prognóstico renal, comparativamente ao observado no grupo tratado apenas com corticóides. Adicionalmente, num estudo com seguimento de 11 anos que comparou a administração de ciclofosfamida endovenosa e corticosteróides com o tratamento isolado com corticosteróides, evidenciou-se superioridade na obtenção e manutenção de remissão renal no grupo que recebeu tratamento de associação com ciclofosfamida²². Embora a administração de ciclofosfamida durante um período mais curto (até seis meses) tivesse demonstrado ser também mais eficaz do que os corticóides isolados em reduzir a actividade da nefropatia lúpica, o benefício observado não eliminou o risco de progressão para a insuficiência renal, ao contrário do que se documentou com a terapêutica mais prolon-

gada²¹. Globalmente, é possível concluir que a terapêutica prolongada com ciclofosfamida endovenosa em pulsos combinada com corticóides é mais eficaz em obter a remissão e em atrasar a progressão da nefropatia lúpica do que o uso isolado de corticóides.

Apesar da eficácia demonstrada, a toxicidade cumulativa associada ao esquema terapêutico com ciclofosfamida endovenosa em altas doses não deve ser negligenciada. De facto, está bem demonstrado que a administração prolongada de ciclofosfamida se associa a um maior risco de falência gonadal (38 a 52% das mulheres em risco)^{23,24} e de infecções graves²⁵, sem ser generalizadamente eficaz em controlar a nefrite lúpica^{26,27}. Por estes motivos, um número crescente de doentes passou a manifestar preferência por esquemas terapêuticos menos tóxicos²⁸. Neste contexto, surgiu a terapêutica com ciclofosfamida endovenosa em baixa dose, esquema este conhecido actualmente por Regime Euro-Lupus.

O Regime Euro-Lupus tem por base a experiência do grupo do Hospital de St. Thomas com a utilização de *minipulsos* de ciclofosfamida com periodicidade semanal ou quinzenal^{29,30}. Consiste na administração endovenosa de seis pulsos quinzenais de uma dose fixa de 500 mg de ciclofosfamida (indução), seguidos de terapêutica com 1 a 2 mg/kg/dia de azatioprina (manutenção). Um estudo que comparou a terapêutica com ciclofosfamida endovenosa em doses elevadas e o regime Euro-Lupus evidenciou equivalência dos dois esquemas na taxa de falência do tratamento e na probabilidade do desenvolvimento de insuficiência renal crónica terminal¹². Apesar dos episódios de infecção grave terem sido menos frequentes no grupo submetido a tratamento com ciclofosfamida em baixa dose, a diferença entre os dois grupos não atingiu significado estatístico. Com base nestas evidências, o regime de ciclofosfamida em baixa dose parece ser adequado para o tratamento de indução na nefrite lúpica proliferativa difusa. No entanto, a elevada taxa de recidivas observada aos cinco anos (cerca de 35%), veio questionar a utilização da azatioprina como tratamento de manutenção, quando se utiliza o esquema de indução com ciclofosfamida em baixa dose¹².

AZATIOPRINA

Os estudos do NIH que compararam a azatioprina com a ciclofosfamida na terapêutica de indução da nefropatia lúpica proliferativa difusa evidenciaram que a azatioprina não é tão eficaz como a ciclofosfamida em induzir a remissão da doença. Assim, actualmente a azatioprina é utilizada como terapêutica primária na nefropatia lúpica apenas quando as lesões são menos graves (classe III), ou quan-

do o doente recusa efectuar tratamento de indução com ciclofosfamida. Contudo, um estudo recente sugeriu que a terapêutica de indução com a associação de azatioprina e pulsos de metilprednisolona pode ser tão eficaz como a terapêutica com pulsos de ciclofosfamida¹⁵.

Contrariando as evidências dos estudos em que a azatioprina foi utilizada como terapêutica de indução, este imunossupressor continua a ser largamente utilizado em todo o mundo como terapêutica de manutenção, designadamente nos doentes em que a remissão é previamente induzida com a ciclofosfamida. Inclusivamente, foi sugerido que a terapêutica de manutenção com azatioprina poderá ser tão eficaz como o uso de pulsos trimestrais de ciclofosfamida endovenosa. Importa referir, no entanto, que permanece ainda por definir a forma como se comparam, quer em termos de protecção renal quer de prevenção de recidivas, as terapêuticas de manutenção de curta duração assentes em pulsos de doses elevadas e intermitentes de imunossupressores, com as terapêuticas de manutenção de longa duração assentes em doses reduzidas e continuadas de imunossupressores. Designadamente, como foi referido atrás, permanece ainda por definir qual a melhor estratégia terapêutica de manutenção da nefrite lúpica quando se utiliza a terapêutica de indução com ciclofosfamida em baixa dose.

MICOFENOLATO DE MOFETIL

O micofenolato de mofetil (MMF) é uma forma precursora do ácido micofenólico que inibe a desidrogenase do monofosfato de inosina, uma enzima essencial para o controlo da síntese *de novo* dos nucleotídeos de guanosina e do ADN dos linfócitos. Através deste mecanismo, o MMF exerce um efeito inibitório na proliferação das células linfocitárias e mesangiais e na expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais^{31,32}. O MMF é habitualmente bem tolerado, sendo os seus principais efeitos laterais gastrointestinais (diarreia, náuseas e vómitos), episódios minor de infecção e raramente situações de leucopenia^{33,15}.

No primeiro estudo efectuado para avaliar a eficácia do MMF no tratamento de indução da nefrite lúpica, 42 doentes foram tratados aleatoriamente com MMF (2 g/dia durante seis meses seguidos de 1 g/dia durante mais seis meses) ou ciclofosfamida oral (2,5 mg/kg/dia durante seis meses) e seguidos subsequentemente em terapêutica de manutenção com azatioprina³³. Após um ano seguimento, não se verificaram diferenças na resposta em termos de actividade da nefropatia lúpica, entre os dois grupos. No entanto, a extensão subsequente do *follow-up* revelou um aumento no número de recidivas no grupo tratado com

MMF. Embora este facto tivesse sido atribuído à baixa dose utilizada e/ou à suspensão prematura do imunossupressor, o mesmo não deixou de sugerir que a ciclofosfamida pode permitir um período mais prolongado de remissão da nefropatia, livre de recidivas³⁴. A utilização do MMF para o tratamento de indução da nefrite lúpica foi posteriormente avaliada noutros estudos. Em dois desses trabalhos, a utilização do MMF em doses que variaram entre 1,5 g/dia³⁵ e 3 g/dia³⁶ durante 3 a 6 meses associou-se a um maior número de remissões completas aos seis meses e a um menor número de infecções piogénicas, quando comparada com a utilização da ciclofosfamida por via endovenosa na dose de 0,75 a 1.0 g/m² mensal durante seis meses seguida de administração trimestral pelo período de um ano. Estes resultados foram confirmados em dois estudos subsequentes^{37,38}, que compararam também a utilização de MMF (doses de 2 a 3 g/dia) com a ciclofosfamida em altas doses (0,75 a 1 g/m² em pulsos endovenosos mensais). Após os primeiros seis meses de tratamento verificou-se com o MMF uma eficácia igual na indução e na manutenção da remissão em doentes com nefrite lúpica proliferativa e evidenciou-se, para além disso, um perfil de segurança superior ao observado com a ciclofosfamida. Está presentemente a decorrer um estudo multicêntrico europeu (*Aspreva Lupus Management Study*) que pretende avaliar a eficácia do MMF comparativamente ao esquema de ciclofosfamida endovenosa em dose elevada, para o tratamento de indução da nefrite lúpica proliferativa difusa e membranosa graves.

No que respeita ao tratamento de manutenção da nefrite lúpica foram publicados vários ensaios clínicos utilizando o MMF. No entanto, permanece ainda por estabelecer de que forma a azatioprina se compara ao MMF no tratamento de manutenção da nefrite lúpica. Um estudo recente comparou a eficácia do MMF com a azatioprina e a ciclofosfamida endovenosa na manutenção da remissão da nefropatia, em doentes submetidos a tratamento de indução com ciclofosfamida endovenosa durante quatro a sete meses¹⁵. Apesar da taxa cumulativa de sobrevida renal não ter variado entre os grupos verificou-se um aumento, quer da morbidade e da mortalidade quer do número de recidivas, nos doentes submetidos a tratamento com ciclofosfamida, não tendo sido observadas diferenças entre os grupos submetidos a terapêutica com MMF e azatioprina. Este ensaio apresenta contudo algumas limitações importantes que podem influenciar a interpretação dos resultados, designadamente a de ter incluído predominantemente indivíduos de raça negra e a de não ter controlado a dose de corticóides administrada em cada grupo. Actualmente está a decorrer um estudo europeu (*EuroLupus*

MAINTAIN Study) que pretende comparar a eficácia do MMF com a azatioprina na terapêutica de manutenção em doentes com nefropatia lúpica proliferativa difusa previamente tratados com ciclofosfamida endovenosa durante um período de três meses.

Globalmente, em face dos resultados dos estudos referidos anteriormente, pode concluir-se que o perfil de eficácia e segurança do MMF o colocam na posição de opção atractiva para o tratamento dos doentes com nefropatia lúpica proliferativa difusa. No entanto, enquanto subsiste a necessidade de fundamentar melhor a utilização do MMF no tratamento, quer de indução quer de manutenção da nefrite lúpica, a questão do custo associado não deve ser simultaneamente negligenciada. Neste contexto, os ensaios multicêntricos actualmente em curso poderão ajudar a definir de forma mais objectiva o papel do MMF no tratamento nas diferentes fases da nefrite lúpica.

CICLOSPORINA A

A ciclosporina A, através da inibição da calcineurina, limita a síntese de IL-2 e de outras linfocinas por linfócitos activados. No LES, este efeito poderá ser útil por impedir a activação de células T citotóxicas autorreactivas e a produção de auto-anticorpos pelos linfócitos B.

Poucos estudos avaliaram até ao momento a eficácia da ciclosporina A no tratamento da nefrite lúpica proliferativa. Dois ensaios não controlados realizados com um número limitado de doentes resistentes ou dependentes da corticoterapia documentaram uma diminuição significativa da proteinúria com a administração de ciclosporina A, sem alteração valorizável da função renal ou dos marcadores serológicos de actividade^{39,40}. No entanto, nos grupos tratados com ciclosporina A a taxa de recidivas foi mais elevada, mesmo durante o curso da terapêutica. Esta limitação, combinada com a nefrotoxicidade inerente à utilização deste imunossupressor, colocam a ciclosporina A numa terceira linha de escolha, para o tratamento da nefrite lúpica proliferativa difusa.

TACROLIMUS

O tacrolimus é um inibidor da calcineurina com maior potência imunossupressora do que a ciclosporina. Foram relatados até ao momento alguns casos de utilização com sucesso do tacrolimus em doentes com nefrite lúpica refractária à terapêutica convencional⁴⁷. Recentemente, num estudo aberto efectuado em doentes com nefrite lúpica proliferativa difusa verificou-se uma taxa de resposta semelhante entre os grupos tratados com tacrolimus (0,1 mg/kg/

dia durante dois meses, seguido de 0,06 mg/kg/dia) e ciclofosfamida endovenosa (0,75 a 1 g/m²/dia)⁴⁸. No entanto, apesar da monitorização dos níveis plasmáticos, um terço dos doentes tratados com tacrolimus desenvolveu sintomas neurológicos e metabólicos sendo necessários mais estudos para avaliar o interesse potencial deste imunossupressor, no tratamento da nefrite lúpica proliferativa difusa.

IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA

A imunoglobulina endovenosa foi utilizada no passado com algum sucesso no tratamento de várias doenças auto-imunes^{41,42}. O interesse potencial da imunoglobulina no tratamento de nefrite lúpica reside na possibilidade de contribuir para a solubilização dos complexos imunes depositados a nível renal ou para o bloqueio dos receptores Fc, em células efectoras imunes. Num ensaio englobando nove crianças com nefrite lúpica corticorresistente verificou-se uma remissão completa e sustentada em quatro doentes submetidos a tratamento com doses elevadas de imunoglobulina (2 g/kg/dia durante cinco dias), a qual foi acompanhada de melhoria histológica⁴³. Outros trabalhos avaliaram o efeito de doses elevadas de imunoglobulina no tratamento de doentes com manifestações variadas de LES incluindo a nefrite lúpica. Em todos os estudos a administração de imunoglobulina acompanhou-se de uma melhoria significativa dos parâmetros clínicos e analíticos de actividade da doença por um período variável de semanas a meses⁴⁴⁻⁴⁶. Apesar destes resultados, o uso de imunoglobulina endovenosa no tratamento da nefrite lúpica corticorresistente não ganhou adeptos, provavelmente devido ao seu elevado custo e ao facto de ter sido complicada de situações de insuficiência renal aguda.

PLASMAFERESE

Com base na patofisiologia da nefrite lúpica, a remoção de auto-anticorpos e complexos imunes circulantes através de técnicas depurativas com circuito extracorporeal foi avançada como uma abordagem terapêutica lógica. Embora a eficácia da plasmaferese tivesse sido sugerida em estudos preliminares, tal não foi confirmado em dois estudos randomizados que avaliaram o efeito da plasmaferese associada, de forma sincronizada⁴⁹ e não sincronizada⁵⁰, ao esquema terapêutico habitual com prednisolona e ciclofosfamida. De facto, nenhum dos dois trabalhos demonstrou superioridade nos grupos submetidos a tratamento com plasmaferese. Com base nestes resultados, a plasmaferese não pode ser recomendada actualmente no tratamento de doentes com nefrite lúpica, podendo ter interes-

se apenas nos casos seleccionados de doentes com síndrome antifosfolípídico ou com púrpura trombocitopénica trombótica⁵¹.

DOSES IMUNOABLATIVAS DE CICLOFOSFAMIDA

Na sequência da observação de que alguns doentes com patologia reumatológica podem apresentar melhoria da sua doença auto-imune quando são submetidos a terapêutica ablativa e a transplante alogénico de medula óssea, vários investigadores avaliaram o efeito de doses imunoablativas de ciclofosfamida, associadas ou não a auto-transplante da medula óssea, em doentes com nefrite lúpica proliferativa grave⁵²⁻⁵⁴. Embora a maioria dos doentes tenha apresentado redução da proteinúria nas 24 horas, a morbidade e a mortalidade associadas à imunoablação completa foi elevada. Está em curso um estudo na nefropatia lúpica proliferativa grave que pretende comparar o efeito de doses imunoablativas de ciclofosfamida com o esquema tradicional de pulsos de ciclofosfamida endovenosa.

TERAPÊUTICAS DEPLETORAS OU MODULADORAS DA FUNÇÃO DOS LINFÓCITOS B

Rituximab (anticorpo Anti-CD20)

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga especificamente à molécula CD20 expressa na superfície das células pré-B e células B maduras⁵⁵, induzindo uma depleção profunda destes subgrupos, sem afectar as formas precursoras ou os plasmócitos. Geralmente é bem tolerado, com efeitos minor nos níveis de imunoglobulinas circulantes e sem aumento do risco de infecções⁵⁶. No entanto, a utilização do rituximab pode associar-se ao desenvolvimento de anticorpos anti-quiméricos neutralizantes (HACA), os quais podem limitar a sua eficácia *in vivo*, e pode induzir reacções relacionadas com a infusão, normalmente bem controladas com a administração profiláctica de paracetamol e anti-histamínicos⁵⁷. Vários estudos avaliaram a eficácia da administração do rituximab associado a prednisolona e ciclofosfamida^{58,59} ou apenas a prednisolona, em doentes com nefrite lúpica proliferativa difusa⁶⁰. Apesar da maioria dos doentes ter apresentado melhoria clínica, a resposta serológica foi muito variável e independente da evolução clínica. Acresce que, para além de serem necessárias doses elevadas de rituximab para prevenir o aparecimento de HACA's e para induzir uma depleção significativa de células B, quando o rituximab foi utilizado isoladamente os resultados clínicos não foram tão satisfatórios. De facto, num estudo realizado em 18

doentes com LES activo, apenas três de entre sete doentes com nefrite lúpica proliferativa responderam à administração isolada de rituximab, sem que se tivessem verificado alterações a nível serológico⁵⁷. São necessários estudos controlados para definir as indicações e o melhor regime de administração de rituximab na nefrite lúpica, bem como para avaliar o interesse do tratamento concomitante com outras terapêuticas imunossupressoras.

Epratuzumab (Anticorpo Anti-CD22)

O epratuzumab é um anticorpo monoclonal IgG humanizado que se liga especificamente ao antigénio CD22 das células B condicionando uma depleção das células B periféricas sobreponível à observada com o rituximab. Estudos preliminares em doentes com LES com doença sistémica moderadamente activa revelaram que o epratuzumab é eficaz, bem tolerado e pouco imunogénico⁶¹. Está em curso um estudo com este fármaco, randomizado e controlado com placebo, em doentes com LES activo.

TERAPÊUTICAS INDUTORAS DE TOLERÂNCIA DOS LINFÓCITOS B

LJP394

O LJP394 é uma molécula sintética constituída por quatro cadeias duplas de oligonucleotídeos ligadas a uma base de polietilenoglicol. O LJP394 foi concebido para induzir tolerância das células B produtoras de auto-anticorpos através da ligação cruzada ao anticorpo anti-cadeia dupla de ADN expresso na superfície dos linfócitos B autorreactivos⁶². Um estudo controlado com placebo demonstrou uma redução significativa e prolongada no título de anti-dsDNA em doentes com LES submetidos a terapêutica com doses elevadas de LJP394⁶³, sem que se tivesse documentado uma incidência aumentada de efeitos laterais. Em dois estudos mais recentes, no entanto, foram relatados resultados contraditórios na redução do número de recidivas renais em doentes com anti-dsDNA de elevada afinidade^{64, 65}.

TERAPÊUTICAS BLOQUEADORAS DA CO-ESTIMULAÇÃO DOS LINFÓCITOS B

Anticorpo Monoclonal Anti CD40L

A ligação do CD40 ao ligando do CD40 (CD40L) constitui um dos sinais co-estimulatórios mais importantes na cascata de activação e proliferação dos linfócitos B⁶⁶. Experimentalmente, a inibição directa da cooperação entre as células B e T através da inibição da via CD40-CD40L provou ser eficaz na atenuação da nefrite lúpica, em mo-

delos animais⁶⁷. Até ao momento, foram desenvolvidos dois anticorpos monoclonais dirigidos contra o CD40L: o BG9588 e o IDEC-131, cujos efeitos em estudos preliminares foram desapontantes^{68,69}. Para além disso, a observação de fenómenos trombóticos graves, designadamente associados à administração de BG9588, levaram à suspensão do desenvolvimento destas moléculas⁷⁰.

Abatacept (CTLA4-Ig)

O abatacept é uma proteína de fusão entre o domínio externo do antigénio 4 dos linfócios T citotóxicos (CTLA4) e a cadeia pesada da IgG1 humana. O CTLA4 é expresso em células T activadas e liga-se com maior afinidade às moléculas CD80 e CD86 do que à molécula CD28 das células B, inibindo assim a via co-estimuladora do CD28. O abatacept já demonstrou ser eficaz na redução da produção de anticorpos e na melhoria da nefrite em modelos animais de LES⁷¹. Adicionalmente, a combinação de ciclofosfamida e abatacept revelou ser mais eficaz do que qualquer um destes agentes isoladamente, no tratamento de modelos animais de nefrite lúpica⁷². Estão em curso ensaios preliminares utilizando o abatacept no tratamento da nefrite lúpica no Homem.

TERAPÊUTICAS ANTI-CITOCINAS

Várias citocinas, designadamente a IL-10, IL-6, Bly e IFN- α , desempenham um papel importante na patofisiologia do LES, sobretudo como mediadores tardios de lesão e inflamação. Com base na demonstração experimental do benefício associado ao bloqueio destas citocinas foram concebidos vários ensaios clínicos no Homem, ainda em curso⁷³.

TERAPÊUTICAS ANTI-COMPLEMENTO

Os factores iniciais do complemento desempenham um papel importante na remoção de complexos imunes e corpos apoptóticos nos doentes com LES, ao passo que a activação dos factores terminais do complemento está associada à lesão de tecidos e órgãos. Estão actualmente disponíveis anticorpos que se ligam especificamente a factores terminais do complemento, preservando a função dos factores mais precoces. O anticorpo anti-C5 (eculizumab) liga-se ao C5 e impede a sua clivagem. Em modelos animais, a administração deste anticorpo associou-se a melhoria da nefrite lúpica e a um prolongamento da sobrevida⁷⁴. Entretanto, um estudo de fase I em doentes com LES demonstrou que o eculizumab pode ser seguro e bem tolerado⁷⁵.

TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA MEMBRANOSA

A nefrite lúpica membranosa não deve ser encarada como uma doença benigna. De facto, está demonstrado que estes doentes apresentam um risco não negligenciável, quer de evolução para insuficiência renal crónica terminal quer de morbilidade associada à hipercoagulabilidade e à hiperlipidemia que complicam a síndrome nefrótica⁷⁶. Apesar dos vários estudos realizados até ao momento, a terapêutica imunossupressora da nefrite lúpica membranosa pura está ainda mal definida.

Vários estudos na nefrite lúpica membranosa revelaram superioridade da terapêutica associada de corticosteróides e imunossupressores sobre a terapêutica isolada com corticosteróides. Reduções, quer da proteinúria quer da velocidade de deterioração da função renal foram evidenciadas com a ciclofosfamida⁷⁷, ciclosporina A⁷⁸, clorambucil⁷⁰ e azatioprina⁸⁰. No entanto, o benefício comparativo de cada um destes imunossupressores em combinação com corticosteróides, não foi ainda avaliado clinicamente.

Os dados da literatura em relação ao MMF são ainda escassos. Alguns trabalhos não randomizados efectuados num número reduzido de doentes evidenciaram que o MMF reduz a proteinúria e melhora a função renal em doentes com nefrite lúpica membranosa resistente a outros agentes imunossupressores^{81,82}, quer em crianças⁸³ quer após o transplante renal⁸⁴. Para além disso, foi sugerida superioridade terapêutica do MMF em relação à ciclofosfamida num estudo controlado realizado em doentes com formas graves de nefrite lúpica membranosa³⁶. Está actualmente em curso o Aspreva Lupus Management Study, um estudo comparativo entre o MMF, a ciclofosfamida e a azatioprina, respectivamente no tratamento de indução e de manutenção da nefrite lúpica proliferativa e membranosa.

Resultados preliminares com a administração do rituximab no tratamento da nefropatia membranosa idiopática sugerem a hipótese da terapêutica com o anticorpo anti-CD20 poder vir a ser utilizada também nos doentes com nefrite lúpica da classe V^{85,86}. Contudo, esta aplicação potencial da terapêutica com o anticorpo anti-CD20 não foi ainda avaliada clinicamente.

TERAPÊUTICA NÃO-IMUNOSSUPRESSORA DA NEFRITE LÚPICA

Embora não sejam disponíveis dados relativos especificamente à nefrite lúpica, os resultados obtidos noutras nefropatias sugerem que o controlo da pressão arterial e

da dislipidemia pode ter impacto importante na progressão da doença renal, também nos doentes com LES. Para além disso, nos doentes com proteinúria nefrótica, a adopção de medidas destinadas a reduzir a proteinúria, designadamente através da utilização de fármacos com efeito antagonista do eixo renina-angiotensina (IECA's e/ou ARAII), associa-se reconhecidamente a redução, não só da proteinúria, mas também da velocidade de deterioração da função renal.

Em doentes com nefrite lúpica avançada associada a alterações graves da função renal as agressões nefrotóxicas devem ser cuidadosamente evitadas. A terapêutica de substituição da função renal é geralmente bem tolerada pelos doentes com LES e a transplantação renal associa-se a resultados sobreponíveis aos da população em geral⁸⁷. Deve atender-se, no entanto, a que os doentes com LES que apresentam concomitantemente síndrome anti-fosfolipídico podem apresentar pior prognóstico. As exacerbações da actividade lúpica podem continuar a verificar-se no doente em diálise ou no transplantado renal e necessitar de tratamento dirigido e continuado. Embora sejam pouco frequentes os casos de recidiva da nefropatia lúpica no aloenxerto, alguns episódios de recidiva clínica poderão necessitar de reintrodução ou intensificação da terapêutica imunossupressora mesmo após o transplante renal⁸⁸.

CONCLUSÃO

A nefropatia lúpica é uma situação muito heterogénea, quer do ponto de vista clínico quer histopatológico. Por isso, para se poder estabelecer uma estratégia terapêutica adequada da nefrite lúpica, o seu diagnóstico deve assentar numa correcta caracterização histológica. A nefrite proliferativa difusa é a expressão mais grave da nefropatia lúpica para a qual se impõe uma terapêutica com corticóides associados a um imunossupressor, designadamente ciclofosfamida endovenosa. Tendo em consideração a incidência elevada dos efeitos laterais associados à ciclofosfamida em altas doses e a eficácia recentemente comprovada de esquemas que utilizam dose cumulativas deste fármaco consideravelmente mais baixas, a administração de ciclofosfamida em doses elevadas poderá não ser mais justificável. Neste contexto, é possível que uma série de estudos actualmente em curso venha confirmar que o MMF constitui uma alternativa segura e eficaz à terapêutica com ciclofosfamida endovenosa, para o tratamento de indução dos doentes com nefrite lúpica proliferativa difusa. Novas estratégias terapêuticas utilizando terapêuticas biológicas parecem igualmente seguras e eficazes, mas estão ainda numa fase relativamente precoce de desenvolvimento.

Destas, o rituximab (anticorpo anti-CD20) será provavelmente a que se afigura mais promissora.

Entre 30% a 50% dos doentes com nefrite lúpica proliferativa difusa podem sofrer exacerbações após períodos mais ou menos prolongados de remissão, parcial ou completa. As exacerbações que se traduzem por aumento da actividade do sedimento são habitualmente associadas a um prognóstico renal mais reservado do que aquelas que se manifestam por aumento isolado da proteinúria. Para evitar as recidivas, impõe-se por um lado uma monitorização cuidadosa da actividade serológica, da função renal e das características do sedimento e, por outro, uma terapêutica assente na utilização de fármacos imunossupressores eficazes e com elevado perfil de segurança. Embora diversos estudos tivessem sugerido que a ciclofosfamida pode ser mais eficaz em prevenir as recidivas a longo prazo comparativamente aos corticóides, ao MMF ou à azatioprina, permanece ainda por demonstrar qual a terapêutica de manutenção mais segura e eficaz na nefrite lúpica, assentando a escolha geralmente em critérios de logística regional e de experiência pessoal do clínico. Também a este nível poderão ajudar os resultados de alguns ensaios clínicos presentemente em curso.

O tratamento da nefrite lúpica membranosa está menos definido e os poucos estudos realizados no Homem até ao momento carecem de um desenho e controlo adequados. A combinação de corticosteróides e um fármaco imunossupressor associa-se a uma maior redução da proteinúria e a uma melhor preservação da função renal do que o uso isolado de corticóides, pelo que a terapêutica associada constitui a opção mais aconselhável. No entanto, nenhum dos fármacos imunossupressores testados até ao momento revelou ser claramente superior para o tratamento da nefrite lúpica membranosa. Neste contexto, a azatioprina e o MMF poderão apresentar a melhor relação risco/benefício.

No tratamento da nefrite lúpica, tão importante como a correcta selecção do esquema terapêutico imunossupressor é a adopção de uma série de medidas com impacto na deterioração da função renal. Todas as intervenções terapêuticas a este nível devem passar em primeiro lugar por uma correcta informação do doente acerca das implicações do tratamento e sobre a necessidade da adopção de um estilo de vida saudável. Para além disso, a utilização de fármacos com efeito antiproteinúrico (como os IECA e ARAII), associada ao tratamento da hipertensão e da dislipidemia constituem terapêuticas adjuvantes importantes.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. SELIGMAN V, LUM R, OLSON J: Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112:726-9
2. BERDEN J: Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997;52(2):538-558
3. NOSSENT H, HENZEN-LOGMANS S, VROOM T: Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis: analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:970-7.
4. SCHWARTZ M, LAN S, BONSIB S: Clinical outcomes of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1989;13:273-283
5. WEENING J, D'AGATI V, SCHWARTZ M et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250
6. PONTICELLI C, MORONI G: Renal biopsy in lupus nephritis: What for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2452-4
7. JENNETTE J, ISKANDAR S, DALLDORF F: Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24:377-385
8. MORONI G, PASQUALI S, QUAGLINI S: Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999 34:530-9
9. SCHWARTZ M, KAWALA K, CORWIN H: The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987;32:274-9
10. FIEHN C, HAJJAR Y, MUELLER K, WALDHERR R, HO A, ANDRASSY K: Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-9
11. GOURLEY M, AUSTIN H, STEINBERG A: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-557
12. HOUSIAU F, VASCONCELOS C, D'CRUZ D: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31
13. PONTICELLI C, MORONI G: Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management. *Lupus* 1998;7:635-8
14. ILLEI G, AUSTIN H, CRANE M: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257
15. CONTRERAS G, PARDO V, LECLERCQ O: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350: 971-980
16. HOUSIAU F, VASCONCELOS C, D'CRUZ D: Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40
17. FELSON D, ANDERSON J: Evidence of the superiority of immunosuppressive drugs and prednisolone over prednisolone alone in lupus nephritis; results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984;311:1528-33
18. BANSAL V, BETO J: Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9
19. FLANC R, ROBERTS M, STRIPPOLI G: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208
20. STEINBERG A, DECKER J: A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974;17:923-937
21. BOUMPAS D, AUSTIN H, VAUGHAN E: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5
22. GOURLEY M, AUSTIN H, SCOTT D: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-557
23. BOUMPAS D, AUSTIN H, VAUGHAN E: Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9
24. MOK C, LAU C, WONG R: Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum.* 1998;41:831-7
25. HELLMANN D, PETRI M, WHITING-O'KEEFE Q: Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987;66:341-8
26. ILLEI G, TAKADA K, PARKIN D: Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002;46:995-1002
27. MOK C, YING K, TANG S: Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-68
28. FRAENKEL L, BOGARDUS S, CONCATO J: Patient preferences for treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:421-8
29. HOUSIAU F, D'CRUZ D, HAGA H: Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study. *Lupus* 1991;1:31-35
30. D'CRUZ D, CUADRADO M, MUJIC F: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:275-282
31. Hauser I, Renders L, Radeke H: Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:58-63
32. BLAHETA R, LECKEL K, WITTIG B: Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogeneic CD4 and CD8 T-cells. *Transplant Proc* 1999;31:1250-2
33. CHAN T, LI F, TANG C: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis: Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62
34. CHAN T, WONG W, LAU C: Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:195A
35. HU W, LIU Z, CHEN H: Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J* 2002;115:705-9

36. APPEL G, GINZLER E, RADHAKRISHNAN J: Multicenter controlled trial of mycophenolate mofetil as induction therapy for severe lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:38A
37. ONG L, HOOL L, LIM T. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrol* 2005;10:504-510
38. GINZLER E, DOOLEY M, ARANOW C. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28
39. FEUTREN G, QUERIN S, NOEL L: Effects of cyclosporine in severe systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1987;111:1063-8
40. FAVRE H, MIESCHER P, HUANG Y: Cyclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1989;9:57-60
41. ROSTOKER G, DESVAUX-BELGHITI D, PILATTE Y: High dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med* 1994;120:476-484
42. YU Z, LENNON V: Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999;340:227-8
43. LIN C, HSU H, CHIANG H: Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high dose intravenous gamma globulin. *Nephron* 1989;53:303-310
44. SCHROEDER J, ZEUNER R, EULER H: High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol* 1996;23:71-5
45. HUNDT M, MANGER K, DORNER T: Treatment of acute exacerbation of systemic lupus erythematosus with high-dose intravenous immunoglobulin. *Rheumatol* 2000;39:1301-2
46. LEVY Y, SHERER Y, AHMED A: Study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin – clinical and serologic response. *Lupus* 1999;8:705-712
47. DUDDRIDGE M, POWELL R: Treatment of severe and difficult cases of systemic lupus erythematosus with tacrolimus: a report of three cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:690-2
48. MOK C, TONG K, TO C: Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68:813-7
49. WALLACE D, GOLDFINGER D, PEPKOWITZ S: Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 1998;13:163-6
50. LEWIS E, HUNSICKER L, LAN S: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis: the Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1373-9
51. GELFAND J, TRUONG L, STERN L: Thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome in systemic lupus erythematosus: treatment with plasma infusion. *Am J Kidney Dis* 1985;6:154-160
52. TRAYNOR A, SCHROEDER J, ROSA R: Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haematopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000;356:701-7
53. TRAYNOR A, BARRA W, ROSA R: Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus: analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2917-23
54. PETRI M, JONES R, BRODSKY R: High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:166-173
55. TEDDER T, ENGEL P: CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994;15:450-4
56. GRILLO-LOPEZ A, WHITE C, VARNS C: Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:66-73
57. LOONEY R, ANOLIK J, CAMPBELL D: B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580-9
58. ANOLIK J, CAMPBELL D, FELGAR R: B lymphocyte depletion as a novel treatment for systemic lupus (SLE): phase I/II trial of rituximab (Rituxan) in SLE. *Arthritis Rheum* 2001;44:S387
59. LENADRO M, EDWARDS J, CAMBRIDGE G: Na open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-7
60. SFIKAKIS P, BOLETIS J, LIONAKI S: Remission of proliferative lupus nephritis following anti-B cell therapy is preceded by downregulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand. *Arthritis Rheum* 2004;50:S277
61. KAUFMANN J, WEGENER W, HORAK I. Initial clinical study of immunotherapy in SLE using epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in SLE patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:S447
62. JONES D, BARSTAD P, FIELD M: Immunospecific reduction of antioligonucleotide antibody-forming cells with a tetrakis-oligonucleotide conjugate (LJP394), a therapeutic candidate for the treatment of lupus nephritis. *J Med Chem* 1995;38:2138-44
63. FURIE R, CASH J, CRONIN M: Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP394. *J Rheumatol* 2001;28:257-265
64. ALARCON SEGOVIA D, TUMLIN J, FURIE R: LJP394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;48:442-454
65. CARDIEL M: Abetimus sodium: a new therapy for delaying the time to, and reducing the incidence of, renal flare and/or major systemic lupus erythematosus flares in patients with systemic lupus erythematosus who have a history of renal disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:77-88
66. GRAMMER A, LIPSKY P: CD154-CD40 interactions mediate differentiation to plasma cells in healthy individuals and persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:1417-29
67. DAIKH D, FINCK B, LINSLEY P: Long-term inhibition of murine lupus by brief simultaneous blockade of the B7/CD28 and CD40/gp39 costimulation pathways. *J Immunol* 1997;159:3104-8
68. DAVIS J, TOTORITIS M, ROSENBERG J: Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD40-ligand (IDEC-131) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:95-101
69. KALUNIAN K, DAVIS J, MERRILL J: IDEC-131 Lupus Study Group: treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:3251-8
70. BOUMPAS D, FURIE R, MANZI S: BG9588 Lupus Nephritis Trial Group: a short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:719-727.
71. Fink B, Linsley P, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science* 1994;265:1225-7
72. DAIKH D, WOFSY D: Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide. *J Immunol* 2001;166:2913-6

73. ANOLIK J, ARINGER M: New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:859-878
74. WANG Y, HU Q, MADRI J: Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8563-8
75. ROTHER R, MOJCIK C, MCCROSKERY E: Inhibition of terminal complement: a novel therapeutic approach for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:328-334
76. KOLASINSKI S, CHUNG J, ALBERT D: What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Rheum* 2002;47:450-5
77. BALOW J, AUSTIN H: Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Sem Nephrol* 2003;23:386-391
78. HU W, LIU Z, SHEN S: Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:1827-30
79. MORONI G, MACCARIO M, BANFI G: Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:681-6
80. MOK C, YING K, LAU C: Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisolone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43:269-276
81. KARIM M, PISONI C, FERRO L: Reduction of proteinuria with mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropathy. *Rheumatol* 2005;44:1317-21
82. MILLER G, ZIMMERMAN R, RADHAKRISHNAN J: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:250-6
83. BURATTI S, SZER I, SPENCER C: Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:2103-8
84. DENTON M, GALVANEC E, SINGH A: Membranous lupus nephropathy in a renal allograft: response to mycophenolate mofetil therapy. *Am J Transplant* 2001;1:288-292
85. REMUZZI G, CHIURCHIU C, ABBATE M: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923-94
86. RUGGENENTI P, CHIURCHIU C, BRUSEGAN V: Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *Am J Soc Nephrol* 2003;14:1851-7
87. WARD M: Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int* 2000;57:2136-43
88. MORONI G, TANTARDINI F, PONTICELLI C: Renal replacement therapy in lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16:787-791



Hospital São João. Porto