ANEXO

PORTARIA Nº xx, de xx de xxxxxxxxx de 20xx.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

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

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 3, de 16 de maio de 2012;

Considerando os registros de deliberação nº 46/2010 e nº 2/2011 da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde- CITEC/MS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Fica aprovada, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.

§ 1º - O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral do lúpus eritematoso sistêmico, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a cientificação ao paciente, ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1.METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A revisão da literatura foi realizada até a data de 15/06/2011 nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane.

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com os unitermos "Lupus Erythematosus, Systemic" [Mesh] AND "Therapeutics" [Mesh], limitada a estudos em humanos, na língua inglesa, portuguesa e espanhola e dos tipos ensaio clínico randomizado e meta-análise. Esta busca resultou em 151 artigos, os quais foram revisados individualmente e incluídos aqueles que abordavam medicamentos comercializados no Brasil e com desfechos relevantes, no total de 87 artigos.

Foi também pesquisada a biblioteca Cochrane com os mesmos unitermos e foram encontradas 9 referências, sendo utilizadas 3 revisões sistemáticas para elaboração deste protocolo.

Além disso, foram revisadas as referências dos estudos incluídos, capítulos de livros-texto e estudos conhecidos pelos autores e o UpToDate, versão 19.2.

2.INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. A etiologia do LES permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite [1].

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

A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que na população geral e está relacionada com atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC), ao maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade nestes pacientes [8-13].

A fadiga é uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. A febre, geralmente moderada e com resposta rápida ao glicocorticoide (GC), é encontrada na maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes com LES [14]. O envolvimento articular é a manifestação mais encontrada, depois dos sintomas constitucionais, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença [1]. Necrose asséptica de múltiplas articulações, principalmente da cabeça do fêmur, pode ocorrer, particularmente naqueles pacientes em uso de GC em dose elevada por longos períodos [15]. Perda de massa óssea com aumento do risco de osteoporose e fraturas geralmente está associada com uso crônico de GC e deficiência de vitamina D associada à baixa exposição solar [16, 17].

As lesões de pele são comuns e podem ser variadas. A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial (lâmpadas fluorescentes ou halógenas). A clássica lesão em asa de borboleta é identificada por eritema malar e no dorso do nariz, preservando o sulco nasolabial, e aparece em menos de 50% dos casos [18]. As úlceras orais e nasais, em geral indolores, são achados em cerca de um terço dos pacientes. As lesões do lúpus discoide manifestam-se por placas eritematosas cobertas por uma escama aderente, envolvendo comumente o couro cabeludo, as orelhas, a face e o pescoço. Inicialmente, essas lesões são hiperpigmentadas e evoluem com uma área central atrófica, com ausência de pêlos [18].

Neste Protocolo, o lúpus discoide é abordado como uma forma de manifestação cutânea associada ao LES, sendo a sua forma isolada, sem manifestações sistêmicas, considerada uma doença dermatológica.

No lúpus cutâneo subagudo, as lesões são simétricas, superficiais, não-cicatriciais, localizadas em áreas fotoexpostas. Elas iniciam como pequenas pápulas eritematosas, progredindo para lesões anulares policíclicas ou papuloescamosas (psoriasiformes) e costumam cursar com a presença do anticorpo anti-Ro/SSA [18]. O fenômeno de Raynaud, caracterizado por alterações vasculares (vasoconstrição e vasodilatação) que determinam mudança na coloração das extremidades (palidez, cianose e rubor), está presente em cerca de 16% a 40% dos pacientes e geralmente sua presença está associada com estresse emocional ou frio [14]. Na experiência clínica, a alopecia é um achado frequente, geralmente difusa ou frontal, constituindo-se em um bom marcador de agudização do LES.

A pericardite é a manifestação cardíaca mais comum do LES, podendo ser clínica ou subclínica, e ocorre em até 55% dos pacientes [19]. O derrame pericárdico geralmente é pequeno e detectável apenas por ecocardiograma, raramente evoluindo para tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva. A miocardite está frequentemente associada à pericardite, ocorrendo em cerca de 25% dos casos. Acometimento valvar é frequentemente detectado pelo ecocardiograma e o espessamento valvar é a alteração mais encontrada. A endocardite de Libman-Sacks caracteriza-se por lesões verrucosas, especialmente localizadas nas valvas aórtica e mitral, sendo descritas em até 43% dos pacientes [20]. Geralmente, apresenta um curso clínico silencioso, podendo em raros casos, evoluir com eventos tromboembólicos e endocardite infecciosa. Episódios tromboembólicos também podem estar associados à presença de anticorpos antifosfolípides e ao uso crônico de GC ou de anticoncepcional oral [21]. Doença arterial coronariana é outra manifestação muito importante encontrada nos pacientes com LES, estando relacionada com processo acelerado de aterogênese e determinando por morbidade e mortalidade precoces [22].

O envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes. A manifestação mais comum é a pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral. Menos comumente, encontra-se hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica. A hipertensão pulmonar geralmente é de intensidade leve a moderada, sendo encontrada em 12% a 23% dos casos. O quadro agudo da pneumonite cursa com febre, tosse, hemoptise, pleurisia e dispnéia, detectada em até 10% dos pacientes [23]. Mais raramente, encontra-se síndrome do pulmão encolhido e hemorragia alveolar aguda [24,25].

Na prática clínica, manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% a 60% dos pacientes, sendo a hematúria e a proteinúria persistentes os achados mais encontrados. A nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positivação do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia e perda de função renal.

Sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer nos pacientes com LES. Estes sintomas podem ser divididos em eventos primários (danos imunomediados no SNC) e secundários (repercussão da doença em outros órgãos ou complicações terapêuticas). O espectro clínico do lúpus neuropsiquiátrico inclui síndrome cerebral orgânica, psicose, quadros depressivos, déficits funcionais, acidentes vasculares encefálicos, neuropatias periféricas, neuropatias cranianas, mielite transversa e convulsões [26]. A convulsão e a psicose podem constituir-se na primeira manifestação isolada da doença. Na experiência clínica, a psicose orgânica aparece com relativa frequência e deve ser diferenciada da psicose associada ao uso de GC.

A atividade da doença pode ser avaliada usando a combinação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Existem vários índices com sensibilidade semelhante [27] para avaliar a atividade da doença, tais como: SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [28,29] (Anexo I), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) [30] e BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) [31]. A detecção de lesão irreversível ou sequela decorrente da doença pode ser medida por meio do SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SLICC/ACR: Systemic Lupus International Colaborating Clinics/ American College of Rheumatology) [32].

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

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

4.DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de LES, é fundamental a realização de anamnese e exame físico completos. Além disto, alguns exames laboratoriais podem auxiliar na detecção de alterações clínicas encontradas na doença:

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

A solicitação destes exames deve basear-se na avaliação clínica de cada paciente. Nos critérios de classificação da doença encontram-se algumas das possíveis alterações que podem ser observadas nestes exames.

O diagnóstico é estabelecido a partir da presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer momento de sua vida, propostos pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1982 [33] e revisados em 1997 [34], aceitos universalmente, conforme descritos abaixo:

1. Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado, nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.
2. Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.
4. Úlcera oral: ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.
5. Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
6. Serosite: (a) pleurite - história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural, ou (b) pericardite - documentada por ECG ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
7. Alteração renal: (a) proteinúria persistente acima de 0,5 g por dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada, ou (b) cilindros celulares: podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
8. Alteração neurológica: (a) convulsão - na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (ex. uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrolíticos), ou (b) psicose - na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (ex. uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrolíticos).
9. Alterações hematológicas: (a) anemia hemolítica com reticulocitose, ou (b) leucopenia - menor que 4000/mm$^3$ total em 2 ou mais ocasiões, ou (c) linfopenia - menor que 1.500/mm3 em 2 ou mais ocasiões, ou (d) trombocitopenia - menor que 100.000/mm3 na ausência de fármacos causadores.
10. Alterações imunológicas: (a) presença de anti-DNA nativo, ou (b) presença de anti-Sm, ou (c) achados positivos de anticorpos antifosfolípides baseados em (1) concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, (2) teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou (3) VDRL falso positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
11. Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal do FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Embora FAN esteja presente em mais de 95% dos pacientes com a doença ativa, é um teste com baixa especificidade. Títulos de FAN superiores a 1:80 são considerados significativos [35]. Nos casos com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Anticorpos anti-DNA nativo e anticorpos anti-Sm são considerados testes específicos, mas têm baixa sensibilidade. A presença de anticorpos tem valor clínico quando ocorrer em pacientes com manifestações compatíveis com o diagnóstico de LES.

5.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com o diagnóstico confirmado de LES, segundo os critérios descritos no item 4.

6.CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão são individualizados para cada medicamento:

- Cloroquina e hidroxicloroquina: uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- Azatioprina: imunossupressão (aids, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, pacientes com neoplasia maligna em atividade, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- Ciclosporina: imunossupressão (aids, linfoma e outros), insuficiência renal crônica, neoplasia maligna em atividade, gestação, lactação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não-controlada, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- Ciclofosfamida: imunossupressão (aids, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- Danazol: doença hepática, renal ou cardíaca grave, porfiria, sangramento uterino anormal, gestação, lactação, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- Metilprednisolona, Dexametasona, Betametasona e Prednisona: úlcera péptica ativa, infecção ativa, tuberculose, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- Metotrexato: gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- Talidomida: mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos, gestação, neuropatia periférica e hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula.

7.CASOS ESPECIAIS

Lúpus induzido por medicamentos ("lúpus droga relacionado" - LDR): as manifestações clínicas surgem após a administração de medicamentos, sendo os mais frequentemente envolvidos: a hidralazina e a procainamida. Recentemente, têm sido descrito casos tratados com agentes anti-TNF. Os sintomas podem ser semelhantes aos do LES, havendo comprometimento cutâneo, musculoesquelético, sintomas constitucionais e serosites. Raramente ocorrem alterações hematológicas graves, acometimento neuropsiquiátrico ou renal. Caracteriza-se pela presença de anticorpos anti-histona. As manifestações desaparecem com a retirada do fármaco desencadeante [36]. O tratamento envolve uso de medicamentos para o controle dos sintomas, como analgésicos comuns e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) e, em casos refratários, GC em doses de 0,5 mg/kg/dia até a resolução do quadro clínico.

Lúpus na gestação: mulheres lúpicas geralmente têm fertilidade preservada e durante a gestação as complicações obstétricas são maiores, assim como o risco de exacerbação da doença, especialmente no puerpério. O prognóstico é melhor para ambos, mãe e feto, quando a doença está em remissão há pelo menos 6 meses antes da concepção. Durante a gestação há maior prevalência de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, sofrimento fetal e morte fetal, principalmente em mulheres com nefrite lúpica e presença de anticorpos antifosfolípides [37]. O tratamento pode ser realizado com o uso de glicocorticoide (GC) e antimaláricos, além de todos os cuidados e orientações recomendadas para os demais pacientes com LES. Imunossupressores geralmente são contra-indicados durante a gestação, conforme descrito no item 6.

Lúpus neonatal: condição clínica caracterizada por graus variados de bloqueio cardíaco fetal, trombocitopenia, alterações hepáticas e cutâneas relacionados com a passagem transplacentária de autoanticorpos maternos, especialmente anti-Ro/SSA e anti-La/SSB [38]. O tratamento do bloqueio cardíaco fetal depende da gravidade e é realizado com GC que atravessem a barreira placentária, tais como dexametasona ou betametasona. As demais manifestações tendem a ser leves e geralmente estarão resolvidas até o 6º mês de vida da criança.

8. TRATAMENTO

8.1 NÃO MEDICAMENTOSO [2, 39, 40]

O tratamento do LES envolve inicialmente medidas gerais, tais como:

- Aconselhamento, suporte e orientação por meio de tratamento multidisciplinar para o paciente e seus familiares. Informar sobre a doença e sua evolução, possíveis riscos e os recursos disponíveis para seu diagnóstico e tratamento. Transmitir otimismo e motivação para estimular a aderência ao tratamento e o cumprimento dos projetos de vida.
- Orientação dietética para a prevenção e controle de osteoporose, dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dar preferência para uma dieta balanceada, com baixo teor de sal, carboidratos e lipídeos, especialmente nos pacientes usuários crônicos de GC. Suplementação de cálcio e vitamina D deve ser considerada para todos os pacientes.
- Exercícios físicos regulares aeróbicos devem ser estimulados para melhorar e manter o condicionamento físico dos pacientes. Evitar exercícios nos períodos de importante atividade sistêmica da doença.
- Proteção contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta, por meio de barreiras físicas, como roupas com mangas longas, gola alta e uso de chapéus. Evitar exposição direta ou indireta ao sol, lâmpadas fluorescentes ou halógenas.
- Avaliação ginecológica anualmente, com a realização de exame clínico das mamas e do colo do útero para detecção de displasia cervical causada pelo HPV.
- Avaliação oftalmológica a cada 6 a 12 meses, especialmente naqueles pacientes em uso de antimaláricos.
- Consulta odontológica periódica para preservação da saúde oral.
- Vacinação anual contra o vírus da gripe e vacinação pneumocócica a cada 5 anos. Em pacientes com LES e em uso de imunossupressores, deve-se evitar o uso de vacinas com vírus vivos atenuados.
- Suspensão do tabagismo.
- Orientações a respeito da anticoncepção. Havendo necessidade do uso de anticoncepcionais orais, dar preferência para aqueles sem ou com baixa dose de estrogênio. Não é aconselhado o uso de anticoncepcionais orais em pacientes com LES e história de doença cardiovascular ou risco aumentado para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Recomenda-se evitar a concepção nos períodos de atividade da doença ou durante o tratamento com medicamentos contra-indicados na gestação.
- Realizar teste cutâneo para Tuberculose (reação de Mantoux) antes da introdução dos medicamentos imunossupressores e quimioprofilaxia com isoniazida para pacientes com infecção latente, de acordo com as normas do Ministério da Saúde para Tuberculose.
- Investigação sorológica para hepatite B, hepatite C e HIV antes do início do tratamento do LES.
- Tratamento empírico com anti-helmíntico para estrongiloidíase antes de iniciar o uso dos medicamentos imunossupressores.

- Controle e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares, tais como diabetes, HAS, dislipidemia e obesidade.

8.2 MEDICAMENTOSO

Entre os medicamentos utilizados no tratamento do LES, podem ser citados o uso de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e glicocorticoide (GC), independente do órgão ou sistema afetado pela doença. O uso de hidroxicloroquina (HCQ) foi avaliado em ensaio clínico randomizado comparado com placebo em pacientes com atividade leve avaliada pelo escore SLEDAI [41]. Os pacientes tratados com o HCQ desenvolveram, no final do seguimento, menos artrite. Não foram observadas diferenças significativas para serosite, lesões cutâneas ou febre. O risco relativo de exacerbação grave do LES que necessitou saída deste estudo foi 6,1 vezes maior no grupo placebo, não havendo diferença entre as alterações da dose de GC utilizada entre os grupos. Uma nova análise desses pacientes foi realizada após três anos de seguimento [42]. Dos pacientes randomizados, 50% do grupo placebo e 28% do grupo HCQ tiveram pelo menos uma reativação caracterizada pelo uso de GC sistêmico ou imunossupressores, ou aumento de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Não houve diferença entre os grupos no tempo decorrido até a reativação.

Em outro estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado com 23 pacientes e 12 meses de seguimento, observou-se que pacientes com difosfato de cloroquina, ao final do estudo estavam usando dose de prednisona significativamente menor e apresentavam escores de SLEDAI significativamente menores do que o grupo placebo. O risco de reativação da doença foi 4,6 vezes maior no grupo placebo quando comparado ao em uso de difosfato de cloroquina [43].

Os GC são os fármacos mais utilizados no tratamento do LES e as suas doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. Tendo a prednisona como padrão via oral, estas doses podem ser divididas em [44]:

- Dose baixa: 0,125 mg/kg/dia;
- Dose moderada: 0,125 a 0,5 mg/kg/dia;
- Dose alta: 0,6 a 1 mg/kg/dia;
- Dose muito alta: 1 a 2 mg/kg/dia;
- Pulsoterapia com GC: Aplicação endovenosa de metilprednisolona (15 a 20 mg/kg/dia) até 1.000 mg/dia, administrada em 1 hora, habitualmente por três dias consecutivos.

Esquemas usuais de GC utilizados nos LES também podem ser ajustados da seguinte maneira [44]:

- Dose baixa: prednisona menos de 7,5 mg/dia;
- Dose moderada: prednisona 7,5-30 mg/dia;
- Dose alta: prednisona 30-10 mg/dia;
- Dose muito alta: prednisona mais de 100 mg/dia;
- Pulsoterapia com GC: Aplicação endovenosa de metilprednisolona 500-1.000 mg/dia, administrada em 1 hora, habitualmente por três dias consecutivos.

Os GC apresentam inúmeros efeitos colaterais e por isso devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Nos pacientes em usa de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona menor ou igual a 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar GC. A azatioprina (AZA) e o metotrexato (MTX) são medicamentos com comprovada ação poupadora de GC [45, 46].

Nas demais situações, o tratamento medicamentoso depende da extensão e gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos:

8.3.MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

O tratamento dependerá da extensão e da gravidade do comprometimento cutâneo. Recomenda-se aos doentes não se expor ao sol devido à relação existente entre a radiação UV-B e fotossensibilidade e outras lesões cutâneas do LES. O uso de GC tópico, como a dexametasona, para lesões isoladas também pode ser considerado. As lesões do lúpus cutâneo subagudo costumam responder bem ao uso de antimaláricos isolados ou em combinação com a terapia tópica [47]. Nos pacientes com lesões cutâneas disseminadas recomenda-se o uso de GC sistêmico e associação com imunossupressores. Revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou a eficácia e segurança do uso de azatioprina (AZA), hidroxicloroquina (HCQ), clofazimina, dapsona, sais de ouro, metotrexato (MTX), alfainterferona, fenitoína, retinoides, sulfasalazina, bloqueadores da calcineurina tópicos (pimecrolimo e tacrolimo), agentes biológicos (etanercepte, efalizumabe, infliximabe e rituximabe) e talidomida nos pacientes com lúpus discoide [48]. HCQ e acitretina mostraram-se eficazes em aproximadamente 50% dos pacientes, embora nenhum destes medicamentos tenha sido testado contra placebo nesta situação. Além disso, efeitos adversos foram mais frequentes e mais graves com o uso da acitretina. Não havendo evidências científicas suficientes na literatura atual que embasem o uso dos outros medicamentos avaliados nesta revisão para a manifestação de lúpus discoide, a HCQ deve ser o medicamento utilizado como primeira escolha. Nos pacientes que apresentam manifestações cutâneas refratárias ao GC e aos antimaláricos, pode-se associar MTX na dose de 10 a 20 mg/semana, podendo ser aumentado até 25 mg/semana [46] ou AZA [49].

Embora não existam estudos controlados, a talidomida se mostrou uma opção para casos com lesões cutâneas refratárias, desde que os pacientes não apresentem risco de gravidez. O primeiro estudo usando a talidomida em LES foi publicado em 1993 [50]. Neste estudo, 23 pacientes com LES e lesões cutâneas refratárias ao uso de GC e cloroquina receberam talidomida na dose inicial de 300 mg/dia. Três pacientes necessitaram suspender o medicamento por efeitos adversos (sonolência e alergia) e 18 dos 20 pacientes apresentaram desaparecimento das lesões ativas, sendo 2 com resposta parcial. Como a reativação das lesões foi comum, recomenda-se a utilização de doses de manutenção a mínima possível (25 a 100 mg/dia). Mais recentemente, vários outros estudos não controlados, mostraram a eficácia da talidomida em pacientes com lesões cutâneas refratárias [51-61].

8.4.MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

Artrite crônica com recidivas frequentes ocorre em cerca de 10% dos casos. O tratamento recomendado geralmente é feito com AINES, antimaláricos [62] ou glicocorticoides (GC). Nos casos refratários pode-se optar por metotrexato (MTX) [63]. Ensaio clínico duplo-cego brasileiro randomizou pacientes lúpicos com atividade leve para placebo ou MTX, com o objetivo de avaliar a resposta clínica e a capacidade de reduzir a necessidade do uso de GC sistêmico, em pacientes que não estivessem em uso de antimalárico. Após seis meses de seguimento, os seguintes resultados foram obtidos, comparando os grupos tratado e não tratado com MTX: número de pacientes com lesões cutâneas ativas (lesão discoide e/ou eritema malar) foi de 16% versus 84%; pacientes com manifestações articulares (artralgia ou artrite) foi de 5% versus 84% e pacientes com redução de pelo menos 50% na dose do GC em relação a dose inicial foi de 72,2% versus 5%, evidenciando claramente os melhores resultados clínicos com uso de MTX [46].

8.5.MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Complicações neuropsiquiátricas em pacientes com LES incluem manifestações focais ou difusas, agudas ou crônicas. As mais graves são convulsões, psicose, mielite transversa, doença cerebrovascular e distúrbios do movimento. O diagnóstico deve ser confirmado após a exclusão de infecções, efeitos adversos de medicamentos e alterações metabólicas [64, 65]. O tratamento dos pacientes com acometimento neuropsiquiátrico grave envolve o uso de terapia de controle específico para cada manifestação (por exemplo, anticonvulsivante para convulsões e antipsicóticos para psicose), glicocorticoide (GC) sistêmico em doses imunossupressoras e ciclofosfamida (CCF).

Revisão sistemática do grupo Cochrane encontrou evidência de superioridade da CCF em relação à metilprednisolona em pacientes com diagnóstico de LES e envolvimento neuropsiquiátrico, caracterizado pela presença de convulsões, síndrome cerebral orgânica ou neuropatia craniana [66]. Neste estudo, foi incluído 1 ensaio clinico randomizado com 32 pacientes com lúpus neuropsiquiátrico, comparando uso de CCF e metilprednisolona. No grupo com CCF foi encontrado 94,7% (18/19) de resposta terapêutica versus 46,2% (6/13) no grupo com metilprednisolona, no período de 24 meses (RR 2,05, IC95% 1,13 - 3,73). O NNT para a resposta terapêutica foi 2 (IC95% 1-6). O uso de CCF foi associado à redução na dose de GC, bem como uma redução significativa no número de convulsões mensais. Todos os pacientes do grupo CCF tiveram melhora eletroencefalográfica, e não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos efeitos colaterais. Na falta de resposta ao uso de GC, recomenda-se o uso de CCF [67, 68].

8.5.MANIFESTAÇÕES RENAIS

Os objetivos do tratamento são normalizar ou prevenir a perda de função renal, induzir remissão da atividade renal, prevenir reativações renais e evitar ao máximo a toxicidade do tratamento. Entre as medidas gerais deve-se considerar [2]:

- Tratar a hipertensão arterial sistêmica (HAS), especificamente com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, devido aos seus efeitos anti-proteinúricos e renoprotetores, exceto quando houver disfunção renal aguda.
- Tratar a dislipidemia com orientação dietética visando diminuir a ingestão de carboidratos e lipídeos e uso de medicamentos hipolipemiantes.
- Evitar o tabagismo.
- Evitar o uso de medicamentos nefrotóxicos, especialmente AINES.
- Orientar aspectos nutricionais, objetivando a redução da ingestão de sal.
- Prevenir a osteoporose nos usuários crônicos de glicocorticoide (GC), de acordo com as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde para osteoporose.

O tratamento sistêmico envolve o uso de GC e outros imunossupressores. A utilização de prednisona por via oral ou pulsos de metilprednisolona endovenosa, evidencia melhora ou estabilização da função renal [69-71]. Pacientes com glomerulonefrite (GN) proliferativa devem ser tratados com GC em doses altas por um período de 6-8 semanas, com posterior redução gradativa da dose [72]. A pulsoterapia com metilprednisolona é recomendada para casos graves com disfunção renal aguda [73].

O uso de agentes imunossupressores citostáticos está indicado no tratamento dos casos de GN proliferativa. A ciclofosfamida (CCF) endovenosa, usada inicialmente sob a forma de pulsos mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais durante a fase de manutenção, até um ano após a remissão da nefrite, ainda é o tratamento de primeira escolha [74], apesar de algumas discordâncias. Alguns autores recomendam doses menores de CCF (500 mg) a cada 15 dias por um período de 3 meses, introduzindo precocemente azatioprina (AZA) para terapia de manutenção [75]. No entanto, como a CCF não é capaz de controlar todos os casos e devido sua alta toxicidade e efeitos colaterais, especialmente risco de infecções, surgimento de neoplasias e indução de infertilidade, novas terapêuticas têm sido propostas [76].

Meta-análise evidenciou que o uso concomitante de AZA ou CCF e tratamento com corticoides diminuiu a incidência da progressão para insuficiência renal terminal e a mortalidade total quando comparado com GC isolado [69]. Estudos do Instituto Nacional de Saúde americano demonstraram que a probabilidade de evitar progressão para insuficiência renal em 10-12 anos em pacientes de alto risco foi de 90% com CCF, 60% com AZA e 20% com prednisona [70]. O benefício da CCF na GN lúpica começou a ser demonstrado em estudo que avaliou a função renal de pacientes que utilizaram prednisona por via oral ou medicamentos imunossupressores. Os resultados mostraram que a combinação de CCF endovenosa e prednisona em dose baixa foi superior ao uso de prednisona em dose alta isolada na preservação da função renal [70, 71, 77]. O seguimento destes mesmos pacientes, reavaliados após 4 anos demonstrou resultados semelhantes.

Ensaio clínico randomizado com 82 pacientes apresentando GN proliferativa comparou pulsos de 1 g/m$^2$ de metilprednisolona mensal por 12 a 36 meses, pulsos de 1 g/m$^2$ de CCF mensal por seis meses seguido por pulsos trimestrais por 24 meses e a combinação dos dois regimes. Os pacientes que utilizaram somente GC tiveram uma maior probabilidade de dobrar a creatinina sérica do que os pacientes que utilizaram esquemas com CCF. O seguimento em longo prazo, cerca de 11 anos, destes pacientes mostrou que o grupo que recebeu pulsoterapia combinada apresentou significativamente menor número de pacientes que duplicaram a creatinina sérica, quando comparado aos outros grupos. O risco cumulativo de infecções sérias não foi diferente entre os 3 grupos [78].

Ensaio clínico randomizado comparou uso de CCF endovenosa e oral administrada em forma de pulsoterapia com uso de CCF via oral de forma contínua [79]. Trinta e dois pacientes com GN lúpica proliferativa foram randomizados em dois grupos. Dezesseis pacientes receberam esquema de pulsoterapia de CCF endovenosa na dose de 10 mg/kg a cada 3 semanas por 9 semanas, seguido por pulsoterapia oral de CCF na dose de 10 mg/kg mensal até a semana 104. O outro grupo também com 16 pacientes recebeu esquema de CCF oral 2 mg/kg/dia. Ambos os grupos usaram metilprednisolona associadas e após o término do uso da CCF iniciaram AZA. O acompanhamento do estudo teve duração de 3,7 anos para o grupo pulsoterapia com CCF em e 3,3 anos para o grupo CCF de forma contínua. Os resultados foram semelhantes nos dois grupos, tanto para controle da doença, quanto aos efeitos colaterais. Este estudo sustentou a possibilidade de uso de CCF via oral de forma contínua como opção à pulsoterapia de CCF.

Pacientes com contraindicação ou refratários ao tratamento com CCF ainda são um desafio para o tratamento. O micofenolato de mofetila (MMF) foi empregado para o tratamento da GN lúpica com bons resultados, porém revisão do grupo Cochrane e recentes meta-análises não encontraram evidência da superioridade do uso do MMF em relação ao uso da CCF e consideraram que estudos adicionais necessitam ser conduzidos [80-82]. O MMF não foi acrescentado neste Protocolo devido à fragilidade das evidências científicas de sua eficácia, bem como a necessidade de estudos maiores e em longo prazo para avaliar melhor seu efeito tardio sobre a função renal, estudar os efeitos adversos (amenorréia e neoplasias) e identificar subgrupos com características específicas capazes de melhor ou pior resposta ao tratamento, e à ausência de indicação para tratamento de GN lúpica no registro do medicamento na Anvisa.

Nos pacientes com GN membranosa pura, o tratamento é controverso. Podem ser utilizados GC e/ou agentes imunossupressores, na dependência do quadro de síndrome nefrótica. Entre os imunossupressores podem ser indicados a CCF oral, a ciclosporina (CYC) e a AZA [2].

8.6.MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Os pacientes com LES podem desenvolver complicações hematológicas graves como anemia hemolítica autoimune e/ou plaquetopenia. O tratamento de escolha para anemia hemolítica tem sido glicocorticoide (GC) em doses que dependem da gravidade da apresentação. O período de tratamento é variado, em média 4 a 6 semanas, com posterior redução, dependendo da resposta. Setenta e cinco por cento dos casos respondem satisfatoriamente a esta terapêutica [83]. Nos casos graves, pode ser usada pulsoterapia com metilprednisolona [84]. Nos casos refratários ao GC ou mesmo córtico-dependentes, pode-se usar imunossupressores, como azatioprina (AZA) [85] e ciclosporina (CYC) [86]. Todos os estudos, entretanto, são baseados em relatos e série de casos, não sendo possível estabelecer superioridade entres os medicamentos.

A plaquetopenia pode ser tratada com GC em doses que dependem da intensidade e da presença de fenômenos hemorrágicos. Quando for refratária ao uso de GC ou córtico-dependente, pode-se usar danazol com bons resultados [87]. Outros medicamentos que podem ser utilizados, mas com evidência científica escassa têm sido: ciclofosfamida (CCF) [88], antimaláricos associados à prednisona [89], AZA [90] e CYC [91].

8.7.MANIFESTAÇÕES CARDIOPULMONARES

Pacientes com pericardite ou pleurite podem inicialmente ser tratados AINES. Nos casos mais graves ou que não responderam adequadamente aos AINES, pode ser utilizado glicocorticoide (GC) em dose moderada e imunossupressores poupadores de GC, tais como a azatioprina (AZA) [92, 93]. Miocardite geralmente requer tratamento com GC em dose alta, via oral ou em pulsoterapia na sua fase inicial e, em casos refratários, o uso de imunossupressores como AZA ou ciclofosfamida (CCF) pode ser benéfico, apesar da evidência basear-se em estudos não-controlados [92]. A pneumonite lúpica aguda e a hemorragia pulmonar são manifestações graves e incomuns, nas quais a pulsoterapia com GC isolado ou em combinação com CCF, plasmaférese ou AZA pode ser preconizado [93]. Outras apresentações como doença pulmonar intersticial e síndrome dos pulmões encolhidos podem ser tratados com GC associados ou não a imunossupressores [93].

8.8 FÁRMACOS

- Cloroquina: comprimidos de 250 mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg
- Betametasona: suspensão injetável de (3 mg +3 mg)/ml
- Dexametasona: comprimidos de 4 mg e solução injetável 4 mg/ml
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/ml - frasco de 50 ml.
- Ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg e pó para solução injetável de 200 e 1.000 mg.
- Danazol: cápsulas de 50, 100 ou 200 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/ml com 2ml.

- Talidomida: comprimido de 100 mg.

8.9 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Cloroquina: utilizar 2 a 4 mg/kg/dia, por via oral;
- Hidroxicloroquina: utilizar 4 a 6 mg/kg/dia, por via oral;
- Metiprednisolona: administrar pulsoterapia de 1.000 mg ou 15 mg/kg endovenosa ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos, repetir mensalmente conforme resposta terapêutica.
- Prednisona: é administrada via oral, em doses que variam de 0,125 a 2 mg/kg/dia, 1 vez ao dia ou dividida em 3 doses, de acordo com a manifestação a ser tratada. Se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose não maior do que 20% da dose vigente a cada 4 semanas até 10 mg por dia e manter conforme evolução clínica. Caso haja recidiva da manifestação durante a diminuição de dose, retornar à mínima dose efetiva. Pode ser usada em associação com outros medicamentos citados neste protocolo.
- Azatioprina: iniciar com 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada quatro semanas até atingir o controle da atividade da doença que é evidenciado por resolução das alterações clínicas e laboratoriais apresentadas pelo paciente. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia.
- Ciclosporina: iniciar 3 a 4 mg/kg/dia divididos em duas doses até a dose máxima de 6 mg/kg/dia, por via oral.
- Ciclofosfamida: administrar 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez ao dia, ou infusão de 0,5 a 1,0 g/m$^2$ via endovenosa a cada 4 semanas. Para prevenir cistite hemorrágica recomenda-se a administração de Mesna via endovenosa ou oral (1 mg para cada 1 mg de CCF) dividida em 4 tomadas: 30 minutos antes da infusão, 2, 4 e 6 horas após o término da infusão. Sugere-se administração de soro fisiológico 0,9%, 1.000 ml endovenoso, 1 hora antes da infusão, bem como uso de diuréticos. Hidratação oral deve ser estimulada ao longo do tratamento com CCF.
- Danazol: inicia-se com 100 mg duas vezes ao dia, por via oral, durante trinta dias, aumentando progressivamente até 400 mg 2 vezes ao dia. Quando a dose terapêutica for alcançada, manter o danazol por mais trinta dias e iniciar retirada do GC. Quando a dose de GC atingir 10 mg/dia e as plaquetas estiverem em níveis adequados (mais de 100.000/mm3) durante dois meses consecutivos, iniciar redução da dose de danazol até 100 mg/dia. Esta dose pode ser mantida por 2 a 3 anos de acordo com a evolução clínica.
- Metotrexato: iniciar com 10 mg/semana por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada até 25 mg/semana.
- Talidomida: recomenda-se a utilização da menor dose possível (25 a 100 mg/dia), divididas em 2 doses diárias, por pelo menos 6 meses, por via oral. Dose máxima recomendada é cerca de 400 mg/dia. Se não ocorrer reativação da lesão cutânea, tenta-se reduzir a dose (50 mg em dias alternados) e depois de 3 meses, suspende-se a talidomida. Caso surjam novas lesões cutâneas, reinicia-se o tratamento.

Para Lúpus neonatal:

- Dexametasona e Betametasona: iniciar com 4 mg/dia por via oral e seguir conforme descrito na tabela abaixo [94].

| Apresentação Clínica | Tratamento sugerido |
|---|---|
| Apresentação do BAV | |
| 3° grau e mais de 3 semanas de detecção | Ecocardiograma e Ultrassonografia fetais seriadas, sem tratamento |
| 3° grau e menos de 3 semanas de detecção | DEXA ou BETA 4 mg/dia VO por 6 semanas |
| | - Se redução do bloqueio: manter até o parto |
| | - Se sem efeito: redução gradual do GC |
| 2° e 3° graus alternantes | DEXA ou BETA 4 mg/dia VO por 6 semanas |
| | - Se reversão do BAV para 2° ou 1° grau: manter até o parto |
| | - Se sem efeito: redução gradual do GC |
| 2° grau ou intervalo PR mecânico aumentado (BAV 1° grau) | DEXA ou BETA 4 mg/dia VO até o parto |
| | - Se progredir para 3° grau: manter por 6 semanas |
| | - Se persistir: redução gradual do GC |
| BAV e sinais de miocardite, insuficiência cardíaca ou hidropsia fetal | DEXA ou BETA 4 mg/dia VO até melhorar, a seguir redução gradual do GC |
| Hidropsia fetal grave | DEXA ou BETA 4 mg/dia VO, aférese ou cesária se pulmão fetal maduro |

Abreviações: BAV: Bloqueio Atrioventricular; DEXA: Dexametasona; BETA: Betametasona; VO: Via oral; GC: Glicocorticoide.

8.10 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

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

8.11 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Controle da atividade da doença (rápido e persistente).
- Controle e impedimento do surgimento de fatores de risco para complicações crônicas do LES.

9.MONITORIZAÇÃO

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

Recomenda-se a realização dos seguintes exames periodicamente (esta lista pode ser modificada de acordo com as manifestações clínicas encontradas em cada paciente):

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

O FAN é um exame laboratorial utilizado para o diagnóstico da doença e não tem valor comprovado no acompanhamento da atividade da doença. O uso de medicamentos imunossupressores deve ser precedido por triagem de doenças infecciosas (hepatite B, hepatite C, aids e tuberculose) por meio da história clínica, exames laboratoriais, realização de Rx de tórax e reação de Mantoux. Considerar uso de quimioprofilaxia para tuberculose, de acordo com as normas do Ministério da Saúde para Tuberculose, nos casos em que se planeja usar fármacos imunossupressores.

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

A toxicidade dos medicamentos empregados deve ser cuidadosamente monitorizada:

- Cloroquina e hidroxicloroquina: deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e depois a cada 6 a 12 meses. Hemograma periódico é recomendado, pelo menos a cada 3 a 6 meses. Casos de neutropenia (menos de 2.000 neutrófilos/mm3), anemia (hemoglobina abaixo de 8,0 g%) ou plaquetopenia (menos de 50.000 plaquetas/mm3) requerem a suspensão temporária do medicamento. Nestes casos, avaliar possibilidade de atividade de doença, considerando demais parâmetros clínicos. Dosagem de enzimas musculares (fosfocreatinoquinase-CPK e aldolase) está indicada nos casos com suspeita de miopatia. Os antimaláricos devem ser suspensos definitivamente, caso seja confirmada maculopatia ou miopatia.
- Metilprednisolona e Prednisona: solicitar glicemia de jejum, potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento. O uso de bisfosfonatos é recomendado para prevenir perda óssea em todos os homens e mulheres, nos quais o tratamento com glicocorticoide (GC) em doses maiores que 5 mg/dia ultrapassar 3 meses, ou naqueles pacientes que já recebem GC por tempo prolongado, em que o T-Score da densidade mineral óssea na coluna ou quadril estiver abaixo do normal. Reavaliar anualmente o perfil lipídico e densitometria óssea. O tratamento da osteoporose deve ser feito de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde para esta enfermidade.
- Azatioprina: hemograma, plaquetas, fosfatase alcalina, transaminases (TGO e TGP) quinzenalmente nos primeiros três meses e, após, trimestralmente ou se mudança nas doses. A AZA deve ser suspensa ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (menos de 4.000/mm3) ou plaquetopenia (menos de 100.000/mm3). O aumento de aminotransferases (transaminases hepáticas) e fosfatase alcalina pode ocorrer em alguns casos e, quando acima duas vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso até sua normalização.
- Ciclofosfamida (CCF): recomenda-se realizar hemograma entre o 12º e 14º dia após a infusão, para verificar o nadir dos leucócitos e adequar a dose de CCF. A seguir solicitar hemograma, plaquetas, creatinina, eletrólitos, análise do sedimento urinário mensalmente, citologia da urina e citopatológico de colo uterino anualmente. A dose deve ser reduzida em caso de alteração.
- Ciclosporina (CYC): a dose deve ser ajustada conforme seus níveis séricos e avaliados regularmente, a cada 3 a 6 meses. Monitorização da pressão arterial sistêmica e da função renal (creatinina) antes do início do tratamento e repetidas a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de CYC; persistindo hipertensão após esta redução o tratamento deve ser descontinuado. Nos casos de aumento de creatinina sérica acima de 30% do valor basal, a CYC deve ter sua dose reduzida ou suspensa. Monitorização de eletrólitos, ácido úrico e creatinina são recomendados rotineiramente e, de forma especial, naqueles pacientes com hipertensão arterial sistêmica, hipercalemia e hiperuricemia.
- Danazol: avaliação de enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e transaminases) e perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídeos) devem ser realizados a cada 3 meses. Avaliação oftalmológica de fundo de olho e suspensão do medicamento se o paciente apresentar sinais ou sintomas de hipertensão intracraniana, para descartar o surgimento de pseudotumor cerebral. Em caso de tratamento prolongado (mais de 6 meses) recomenda-se a realização de ultrassonografia hepática bianualmente. Casos com elevação persistente de enzimas hepáticas e alterações de imagem na ultrassonografia requerem a suspensão do medicamento.
- Metotrexato (MTX): devem ser solicitadas enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e aminotransferases/transaminases), hemograma, plaquetas, uréia e creatinina antes do início do tratamento e, mensalmente, nos primeiros seis meses e, após, a cada 2 a 3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de transaminases de duas vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por duas semanas e então reavaliado com nova aferição de enzimas hepáticas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento com MTX. Diminuição da contagem de leucócitos (menos de 4.000/mm3) ou de plaquetas (menos de 100.000/mm3) necessita redução da dose do MTX, assim como, se houver surgimento de úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispnéia devem ser avaliadas com Rx de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite, assim, deve ser usado com cautela em pacientes com pneumopatias. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose do MTX, incremento da dose semanal de ácido fólico ou troca para MTX injetável. Pode ser utilizado anti-emético ou ingerir o medicamento com as refeições para tentar diminuir estes sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são a insuficiência renal aguda e a administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) pode minimizar os efeitos adversos.
- Talidomida: nos casos em que houver surgimento de queixas compatíveis com neuropatia periférica, recomenda-se a suspensão da talidomida e realização de eletroneuromiografia. Deve ser realizado hemograma com plaquetas, fosfatase alcalina e transaminases a cada 3 meses. Sempre avaliar e monitorar possibilidade de gravidez em mulheres férteis. Não há necessidade de outro controle laboratorial específico na ausência de achados clínicos. O aumento de transaminases hepáticas pode ocorrer em raros casos e quando acima duas vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso até sua normalização.

9.1.ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

10.REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso.

O uso de imunossupressores nos casos especiais deve ser realizado por especialistas, em serviço especializado.

Gestantes, lactantes, crianças e pacientes com manifestações graves associadas ao LES também devem ser encaminhadas para serviço especializado.

11.TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a cientificação ao paciente, ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

12.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1.Schur, P.H. and D.D. Gladman, Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate, 2011. 19.2.

2.Borba, E.F., et al., Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico.Revista Brasileira de Reumatologia, 2008. 48(4): p. 196-207.

3.D'Cruz, D.P., M.A. Khamashta, and G.R. Hughes, Systemic lupus erythematosus. Lancet, 2007. 369(9561): p. 587-96.

4.Lawrence, R.C., et al., Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum, 1998. 41(5): p. 778-99.

5.Chakravarty, E.F., et al., Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. Arthritis Rheum, 2007. 56(6): p. 2092-4.

6.Pons-Estel, G.J., et al., Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, 2010. 39(4): p. 257-68.

7.Vilar, M.J. and E.I. Sato, Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). Lupus, 2002. 11(8): p. 528-32.

8.Chogle, A.R. and A. Chakravarty, Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis : emerging concepts, early diagnosis and management. J Assoc Physicians India, 2007. 55: p. 32-40.

9.Boumpas, D.T., et al., Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann Intern Med, 1995. 122(12): p. 940-50.

10.Jonsson, H., O. Nived, and G. Sturfelt, Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. Medicine (Baltimore), 1989. 68(3): p. 141-50.

11.Manzi, S., et al., Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1999. 42(1): p. 51-60.

12.Pistiner, M., et al., Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. Semin Arthritis Rheum, 1991. 21(1): p. 55-64.

13.Swaak, A.J., J.C. Nossent, and R.J. Smeenk, Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int, 1991. 11(3): p. 127-32.

14.Cervera, R., et al., Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore), 2003. 82(5): p. 299-308.

15.Cronin, M.E., Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am, 1988. 14(1): p. 99-116.

16.Lee, C., et al., Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 2007. 34(10): p. 2018-23.

17.Ruiz-Irastorza, G., et al., Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. Rheumatology (Oxford), 2008. 47(6): p. 920-3.

18.Schur, P.H. and S.L. Morchella, Mucocutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. UpToDate, 2011. 19.2.

19.Moder, K.G., T.D. Miller, and H.D. Tazelaar, Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc, 1999. 74(3): p. 275-84.

20.Roldan, C.A., B.K. Shively, and M.H. Crawford, An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med, 1996. 335(19): p. 1424-30.

21.Khamashta, M.A., Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Lupus, 1996. 5(5): p. 463-6.

22.Mucenic, T., et al., Glu298Asp eNOS polymorphism is not associated with SLE. Lupus, 2009. 18(5): p. 448-51.

23.Orens, J.B., F.J. Martinez, and J.P. Lynch, 3rd, Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am, 1994. 20(1): p. 159-93.

24.Karim, M.Y., et al., Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, 2002. 31(5): p. 289-98.

25.Badsha, H., et al., Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, 2004. 33(6): p. 414-21.

26.Schenatto, C.B., et al., Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. Ann Rheum Dis, 2006. 65(6): p. 829-31.

27.Griffiths, B., M. Mosca, and C. Gordon, Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005. 19(5): p. 685-708.

28.Petri, M., et al., Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. Arthritis Rheum, 1991. 34(8): p. 937-44.

29.Bombardier, C., et al., Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum, 1992. 35(6): p. 630-40.

30.Liang, M.H., et al., Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1989. 32(9): p. 1107-18.

31.Symmons, D.P., et al., Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Q J Med, 1988. 69(259): p. 927-37.

32.Gladman, D., et al., The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1996. 39(3): p. 363-9.

33.Tan, E.M., et al., The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1982. 25(11): p. 1271-7.

34.Hochberg, M.C., Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1997. 40(9): p. 1725.

35.Dellavance, A. and E. al., 3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. Revista Brasileira de Reumatologia, 2009. 49(2): p. 89-109.

36.Rubin, R.L., Drug-Induced Lupus. Dubois' Lupus Erythematosus, 2007. Seventh Edition: p. 870-900.

37.Karpouzas, G.A. and R.C. Kitridou, The Mother in Systemic Lupus Eruthematosus. Dubois' Lupus Erythematosus, 2007. Seventh Edition: p. 992-1038.

38.Buyon, J.P., Neonatal Lupus. Dubois' Lupus Erythematosus, 2007. Senventh Edition: p. 1058-1080.

39.Barber, C., W.L. Gold, and P.R. Fortin, Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. Curr Opin Rheumatol, 2011. 23(4): p. 358-65.

40.Mosca, M., et al., European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis, 2010. 69(7): p. 1269-74.

41.A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. N Engl J Med, 1991. 324(3): p. 150-4.

42.Tsakonas, E., et al., A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus, 1998. 7(2): p. 80-5.

43.Meinao, I.M., et al., Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus, 1996. 5(3): p. 237-41.

44.Kirou, K.A. and D.T. Boumpas, Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. Dubois' Lupus Erythematosus, 2007. Senventh Edition: p. 1175-1197.

45.McCune, W.J., W.E. Marder, and M. Riskalla, Immunossuppressive drug therapy. Dubois' Lupus Erythematosus, 2007. Seventh Edition: p. 1198-1224.

46.Carneiro, J.R. and E.I. Sato, Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 1999. 26(6): p. 1275-9.

47.Wozniacka, A. and D.P. McCauliffe, Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. Am J Clin Dermatol, 2005. 6(1): p. 1-11.

48.Jessop, S., D.A. Whitelaw, and F.M. Delamere, Drugs for discoid lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD002954.

49.Drake, L.A., et al., Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol, 1996. 34(5 Pt 1): p. 830-6.

50.Atra, E. and E.I. Sato, Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. Clin Exp Rheumatol, 1993. 11(5): p. 487-93.

51.Coelho, A., et al., Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. Lupus, 2005. 14(6): p. 434-9.

52.Cuadrado, M.J., et al., Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. Am J Med, 2005. 118(3): p. 246-50.

53.Doherty, S.D. and S. Hsu, A case series of 48 patients treated with thalidomide. J Drugs Dermatol, 2008. 7(8): p. 769-73.

54.Hasper, M.F. and A.H. Klokke, Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. Acta Derm Venereol, 1982. 62(4): p. 321-4.

55.Housman, T.S., et al., Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. Arch Dermatol, 2003. 139(1): p. 50-4.

56.Knop, J., et al., Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol, 1983. 108(4): p. 461-6.

57.Kyriakis, K.P., G.J. Kontochristopoulos, and D.N. Panteleos, Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. Int J Dermatol, 2000. 39(3): p. 218-22.

58.Lyakhovisky, A., et al., [Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus]. Harefuah, 2006. 145(7): p. 489-92, 551.

59.Ordi-Ros, J., et al., Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. J Rheumatol, 2000. 27(6): p. 1429-33.

60.Sato, E.I., et al., Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. Rev Assoc Med Bras, 1998. 44(4): p. 289-93.

61.Stevens, R.J., et al., Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. Br J Rheumatol, 1997. 36(3): p. 353-9.

62.Williams, H.J., et al., Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 1994. 21(8): p. 1457-62.

63.Rahman, P., et al., Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. J Rheumatol, 1998. 25(2): p. 243-6.

64.Hermosillo-Romo, D. and R.L. Brey, Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. 16(2): p. 229-44.

65.Gold, R., A. Fontana, and S. Zierz, Therapy of neurological disorders in systemic vasculitis. Semin Neurol, 2003. 23(2): p. 207-14.

66.Trevisani, V.F., et al., Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD002265.

67.Boumpas, D.T., et al., Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. Q J Med, 1991. 81(296): p. 975-84.

68.Barile-Fabris, L., et al., Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 2005. 64(4): p. 620-5.

69.Bansal, V.K. and J.A. Beto, Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis, 1997. 29(2): p. 193-9.

70.Ginzler, E.M., Clinical trials in lupus nephritis. Curr Rheumatol Rep, 2001. 3(3): p. 199-204.

71.Hejaili, F.F., L.M. Moist, and W.F. Clark, Treatment of lupus nephritis. Drugs, 2003. 63(3): p. 257-74.

72.Fessler, B.J. and D.T. Boumpas, Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. Rheum Dis Clin North Am, 1995. 21(1): p. 81-98.

73.Kimberly, R.P., et al., High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. Am J Med, 1981. 70(4): p. 817-24.

74.Austin, H.A., 3rd, et al., Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med, 1986. 314(10): p. 614-9.

75.Houssiau, F.A., et al., Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum, 2002. 46(8): p. 2121-31.

76.Balow, J.E., Choosing treatment for proliferative lupus nephritis. Arthritis Rheum, 2002. 46(8): p. 1981-3.

77.D'Cruz, D., et al., Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. Clin Exp Rheumatol, 1997. 15(3): p. 275-82.

78.Illei, G.G., et al., Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med, 2001. 135(4): p. 248-57.

79.Yee, C.S., et al., EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. Ann Rheum Dis, 2004. 63(5): p. 525-9.

80.Flanc, R.S., et al., Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): p. CD002922.

81.Touma, Z., et al., Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol, 2011. 38(1): p. 69-78.

82.Kamanamool, N., et al., Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2010. 89(4): p. 227-35.

83.Gomard-Mennesson, E., et al., Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. Lupus, 2006. 15(4): p. 223-31.

84.Jacob, H.S., Pulse steroids in hematologic diseases. Hosp Pract (Off Ed), 1985. 20(8): p. 87-94.

85.Pirofsky, B., Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. Clin Haematol, 1975. 4(1): p. 167-80.

86.Wang, X.T., V.M. Lam, and P.C. Engel, Marked decrease in specific activity contributes to disease phenotype in two human glucose 6-phosphate dehydrogenase mutants, G6PD(Union) and G6PD(Andalus). Hum Mutat, 2005. 26(3): p. 284.

87.Cervera, H., et al., Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. J Rheumatol, 1995. 22(10): p. 1867-71.

88.Roach, B.A. and G.J. Hutchinson, Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum, 1993. 36(5): p. 682-4.

89.Arnal, C., et al., Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. J Rheumatol, 2002. 29(1): p. 75-83.

90.Goebel, K.M., W.D. Gassel, and F.D. Goebel, Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. Scand J Haematol, 1973. 10(1): p. 28-34.

91.Quartuccio, L., et al., Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. Lupus, 2006. 15(2): p. 76-9.

92.Maksimowicz-Mckinnon, K. and S. Manzi, Cardiovascular Manifestation of Lupus. Dubois' Lupus Erythematosus, 2007. Seventh Edition: p. 663-677.

93.D'Cruz, D., M.A. Khamashta, and G. Hughes, Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Dubois' Lupus Erythematosus, 2007. Seventh Edition: p. 678-699.

94.Carvalho, J.F., et al., Síndrome do Lúpus Neonatal. Revista Brasileira de Reumatologia, 2005. 45(3): p. 153-160.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Cloroquina, Hidroxicloroquina, Metilprednisolona, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Danazol, Metotrexato e Talidomida.

Eu _____ (nome do (a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos cloroquina, hidroxicloroquina, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida, indicados para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim declaro que:

Fui claramente informado de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas da minha doença;
- prevenção de complicações associadas com a minha doença.

Fui também claramente informado a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:

- medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): cloroquina e hidroxicloroquina, ciclosporina e metilprednisolona.
- medicamentos classificados na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina.
- medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contra-indicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar): ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida.
- contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;
- risco de ocorrência dos seguintes efeitos colaterais:
- Cloroquina e hidroxicloroquina: principais reações adversas são usualmente relacionadas com a dose e o tempo de tratamento. Problemas nos olhos como visão borrada, ou qualquer alteração na visão, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, alterações emocionais, problemas para escutar, convulsão, problemas no coração, problemas nos músculos dos cílios, causando dificuldade para ler, diarréia, perda de apetite, náusea, dor no estômago, vômito, dor de cabeça, coceira, descoloração e perda do cabelo, descoloração da pele, das unhas ou no interior na boca, tontura, nervosismo, inquietação, vermelhidão e problemas de pele.
- Metiprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes melito.

- Azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarréia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa.

- Ciclofosfamida: diminuição do número de células brancas no sangue, fraqueza, náusea, vômito, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento, problemas nos rins, no coração, pulmão, perda de cabelos e aumento do risco de desenvolver cânceres.

- Ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura e aumento das mamas;

- Danazol: reações adversas mais comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva;

- Metotrexato: pode causar problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos no sangue, diminuição no número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira e vômitos. Mais raramente e dependendo da dose utilizada podem ocorrer cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele. Também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções.

- Talidomida: sua reação adversa mais importante é a teratogenicidade, ou seja, causa graves defeitos no corpo dos bebês de mulheres que o utilizam na gravidez. Também causa sono e problemas nos nervos das extremidades. Em casos mais raros pode causar tremor, fraqueza, tonturas, alterações do humor, prisão de ventre, boca seca, aumento do apetite, inchaço, náuseas e problemas na menstruação.

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

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

( ) Cloroquina
( ) Hidroxicloroquina
( ) Metilprednisolona
( ) Azatioprina
( ) Ciclofosfamida
( ) Ciclosporina
( ) Danazol
( ) Metotrexato
( ) Talidomida

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

| | | |
|---|---|---|
| Local: Data: | | |
| Nome do paciente: | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | |
| Nome do responsável legal: | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | |
| Assinatura do paciente ou do responsável legal | | |
| Médico Responsável: | CRM: | UF: |
| Assinatura e carimbo do médico<br>Data:_____ | | |

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica [18] e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

Para dispensação da talidomida, devem ser exigidos os termos específicos conforme resolução RDC n° 11, de 22 de março de 2011.

NOTA: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

ANEXO I - SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (28,29)

| ESCORE | ITEM |
|---|---|
| 8 | Convulsão - início recente, excluindo outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos. |
| 8 | Psicose - distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações. |
| 8 | Síndrome cerebral orgânica - alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos que seguem: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas: distúrbios metabólicos, infecções ou medicações. |
| 8 | Visual - Alterações no fundo do olho, tais como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coroide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos. |
| 8 | Nervos cranianos - surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos. |
| 8 | Cefaléia lúpica - persistente e grave, pode ser enxaquecosa, com pouca resposta a analgésicos opioides. |
| 8 | AVC - evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão. |
| 8 | Vasculite - ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite. |
| 4 | Artrite - 2 articulações ou mais com sinais flogísticos. |
| 4 | Miosite - fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular. |
| 4 | Cilindros - hemáticos ou granulosos. |
| 4 | Hematúria - mais de 5 hemáceas/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas. |
| 4 | Proteinúria - acima de 0,5g/24h. |
| 4 | Piúria - mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção. |
| 2 | Rash malar novo. |
| 2 | Alopecia - perda de cabelo anormal, difusa ou localizada. |
| 2 | Membranas mucosas - ulcerações nasais ou orais. |
| 2 | Pleurite - dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural. |
| 2 | Pericardite - dor compatível com pericardite somada a pelo 1 dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite. |
| 2 | Baixos complementos - diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame. |
| 2 | Anti-DNA nativo - aumento acima do valor considerado normal para este exame. |
| 1 | Febre - acima de 38ºC, excluindo infecções. |
| 1 | Trombocitopenia - menos de 100.000 plaquetas/mm3, excluindo outras causa, tais como medicamentos. |
| 1 | Leucopenia - menos de 3.000 leucócitos/mm3, excluindo outras causas, tais como medicamentos. |
| | TOTAL |

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