

EVOLUÇÃO DE PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA TRATADOS COM CICLOFOSFAMIDA

EVOLUTION OF PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS TREATED WITH CYCLOPHOSPHAMIDE

Kelly Simone Castro Santos*, Maíra Fernandes de Almeida*, Domingos Sávio Nunes de Lima**,

RESUMO

A nefrite lúpica constitui importante marcador de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e principal causa de morbi-mortalidade nessa afecção, em especial a evolução para insuficiência renal crônica e terminal. Até o momento, a ciclofosfamida é considerada a terapia mais efetiva para tratamento inicial da nefrite lúpica grave. **OBJETIVO:** Avaliar a evolução dos pacientes com nefrite lúpica submetidos à pulsoterapia com ciclofosfamida acompanhados no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima da Universidade Federal do Amazonas (Ufam) e descrever características histológicas e clínico-laboratoriais dessa população. **MÉTODOS:** Estudo transversal, retrospectivo, baseado na análise de prontuários de pacientes com LES definido segundo critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), em seguimento regular no Serviço de Reumatologia da Ufam e que realizaram no mínimo seis pulsos de ciclofosfamida para tratamento da nefrite. O programa Epi-Info foi utilizado para descrição estatística simples. **RESULTADOS:** Foram revisados 294 prontuários de pacientes dos quais 106 (36%) apresentavam acometimento renal e 29 atendiam aos critérios de inclusão. Verificou-se que 86,2% dos pacientes eram mulheres jovens, cujos critérios do ACR mais prevalentes foram FAN (96,5%) e poliartrite (82,8%). Nefrite como manifestação inicial ocorreu em 69% dos pacientes. 82,8% realizaram biópsia renal e apresentavam-se 69,9% com a classe histológica IV. Os pacientes tratados com ciclofosfamida em altas doses apresentaram boa resposta com menor evolução para IRC (10,3%) e doença renal terminal (3,4%). **CONCLUSÃO:** Este estudo mostra um panorama parcial da resposta dos pacientes com nefrite lúpica ao tratamento padrão com ciclofosfamida, com melhora do quadro clínico-laboratorial em sua evolução. **Descritores:** Lúpus, nefrite lúpica, ciclofosfamida.

ABSTRACT

Lupus nephritis is an important marker of activity of systemic lupus erythematosus (SLE) and a leading cause of morbidity and mortality in this disease, in particular, the evolution to chronic renal failure and terminal. So far, cyclophosphamide is considered the most effective therapy for initial treatment of severe lupus nephritis. **OBJECTIVE:** To evaluate the outcome of patients with lupus nephritis underwent intravenous cyclophosphamide followed at the rheumatology service at the Clinic Araújo Lima, Federal

* Médica Residente da Clínica Médica do HUGV

** Médico Reumatologista, Doutor em Medicina, Professor da UFAM

University of Amazonas (Ufam) and describe the histological and clinical and laboratory features of this population. **METHODS:** A transversal, retrospective, based on analysis of records of patients with SLE defined according to the American College of Rheumatology (ACR), regular follow-up in the rheumatology service of Ufam and who had at least six pulses of cyclophosphamide for treatment of nephritis. Epi Info was used for statistical description. **RESULTS:** Was reviewed medical records of 294 patients of whom 106 (36%) had renal involvement and 29 met the inclusion criteria. It was found that 86.2% of patients were young women, whose ACR criteria were more prevalent FAN (96.5%) and polyarthritis (82.8%). Nephritis as initial manifestation occurred in 69% of patients. 82.8% underwent renal biopsy, showed a 69.9% with histological grade IV. Patients treated with cyclophosphamide in high doses had good response with less progression to CRF (10.3%) and ESRD (3.4%). **CONCLUSION:** This study shows a partial picture of the response of patients with lupus nephritis to treatment with cyclophosphamide, with improvement of clinical laboratory in its evolution.

Word-key: Lupus, lupus nephritis, cyclophosphamide.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória multissistêmica, de natureza autoimune e evolução crônica, com apresentação heterogênea apresentando períodos de remissões e exacerbações.^{1,2}

O rim é um dos principais órgãos-alvo, podendo a nefrite lúpica apresentar-se como única manifestação clínica ou, mais comumente, como parte de um acometimento de múltiplos órgãos. O comprometimento renal em nível clínico e alterações do sedimento urinário e/ou proteinúria são observados em 29 a 65% dos pacientes.^{3,4} Dados da literatura mostram que até 60% dos pacientes adultos com lúpus apresentam envolvimento renal, sendo uma das mais importantes manifestações. A severidade da nefrite varia muito, indo desde lesões discretas com doença subclínica a formas proliferativas difusas, com potencial de progredir para insuficiência renal crônica (IRC) terminal em 45% dos casos. A progressão da nefrite lúpica para IRC terminal constitui a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes portadores de LES e corresponde a 1 a 4% do total de pacientes em tratamento dialítico ou submetidos ao transplante renal. A nefrite deve ser tratada precoce e adequadamente para se evitar a perda da função renal (insuficiência renal).^{5,6,7}

A biópsia renal é um procedimento invasivo,

ainda não facilmente disponível, realizada somente naqueles pacientes clinicamente mais graves ou na expectativa dos dados histológicos contribuir para uma tomada de decisão. É necessário para que se faça um diagnóstico preciso da nefrite lúpica, mas a sua realização ainda é motivo de controvérsias. Mais importante, talvez, do que se conhecer isoladamente o padrão histológico da nefrite lúpica, seria identificar parâmetros clínicos, laboratoriais e histológicos que pudessem estar associados com o prognóstico. Os estudos mostram-se inconsistentes com relação aos fatores demográficos, clínicos e laboratoriais associados ao prognóstico.^{8,9,10,11,12,13}

As alterações morfológicas na biópsia renal de um paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES) correspondem a um espectro de lesões vasculares, glomerulares e lesão tubulointersticial. A classificação histológica da nefrite lúpica está disposta a seguir:⁸

- Tipo I: normal
 - Tipo II: glomerulonefrite mesangial
 - A) com depósito mesangial
 - B) com hepercelularidade mesangial
 - Tipo III: glomerulonefrite proliferativa focal ou segmentar
 - Tipo IV: glomerulonefrite proliferativa difusa
 - Tipo IV: glomerulonefrite membranosa
- No tratamento das nefrites proliferativas

está indicada uma fase de indução com agentes imunossupressores citostáticos (nos primeiros seis meses), particularmente a ciclofosfamida endovenosa, inicialmente sob a forma de pulsos mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais (fase de manutenção), até um ano após a remissão da nefrite. Na terapia de manutenção, na tentativa de diminuir os efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado de ciclofosfamida, pode-se utilizar azatioprina ou micofenolato mofetil, após a indução da remissão da nefrite lúpica.²

O tratamento com corticosteroides e imunossupressores, embora tenha melhorado a sobrevida dos pacientes com nefrite lúpica, está associado a vários efeitos colaterais. É necessário, portanto, saber reconhecer os pacientes com maior risco para doença renal progressiva, para que possam ser tratados mais efetiva e rapidamente com o objetivo de se prevenir evoluções desfavoráveis.^{14, 15}

A demanda do Serviço de Reumatologia de Ambulatório Araújo Lima (AAL) da Universidade Federal do Amazonas (Ufam) pode ser considerada representativa dos casos de lúpus e nefrite lúpica em Manaus e, até mesmo, referência para outros municípios do Estado. A maioria dos pacientes com nefrite lúpica no Amazonas é encaminhada para tratamento especializado no AAL considerado como centro de referência para essa patologia.

Este trabalho descreve características demográficas, clínico-laboratoriais e histológicas dos pacientes com nefrite lúpica acompanhados regularmente no Serviço de Reumatologia do AAL e a evolução destes após tratamento com pulsoterapia de ciclofosfamida, considerada tratamento padrão da nefrite lúpica em suas formas graves; estabelecendo assim um panorama parcial do comportamento dessa doença no Estado do Amazonas.

MÉTODO

A coleta de dados foi realizada no Serviço de Reumatologia do AAL da Faculdade de Ciências da Saúde (FCS), Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) - Ufam, após análise e aprovação pela

Comissão de Ética em Pesquisa da Ufam.

Trata-se de um estudo descritivo, de caráter retrospectivo, onde foram revisados os prontuários dos 294 pacientes com diagnóstico de LES definido de acordo com os critérios propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e acompanhados regularmente no AAL.¹⁶ Avaliou-se população de ambos os sexos, de todas as faixas etárias com diagnóstico de LES em acompanhamento regular no Serviço de Reumatologia, sendo definidos como amostra os pacientes que apresentavam os seguintes critérios de inclusão: 1) acometimento renal definido segundo os critérios do ACR como proteinúria persistente maior que 0,5 g/dia ou mais que +++ (três cruces) no sedimento urinário; cilindros celulares de hemácias, granulares, tubulares ou mistos; ou pacientes cujo exame de biópsia renal evidenciou nefrite;¹⁶ 2) pacientes que foram submetidos ao protocolo de ciclofosfamida recebendo no mínimo 6 (seis) pulsos.

Foram excluídos os prontuários que não continham as informações básicas necessárias para avaliar a evolução clínica e laboratorial dos pacientes tratados com ciclofosfamida e os pacientes que realizaram menos de 6 (seis) pulsos de ciclofosfamida até o momento da coleta de dados do estudo.

Dentre os dados analisados têm-se: idade, raça, sexo, critérios de classificação do lúpus, presença de comorbidades e classificação histológica renal, indicação de tratamento com ciclofosfamida, resposta terapêutica à ciclofosfamida, evolução clínico-laboratorial pós-tratamento.

As informações foram registradas em um banco de dados sendo utilizado o programa Epi-Info para descrição estatística simples. Análises estatísticas foram conduzidas utilizando-se testes do qui-quadrado e t de Student para testar diferenças entre variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Métodos padrões de análise para estudos descritivos foram conduzidos. A análise dos dados foi iniciada com descrição estatística simples.

RESULTADOS

Foram revisados 294 prontuários de pacientes lúpicos dos quais 106 (36%) apresentaram

acometimento renal, de acordo com o critério de classificação do lúpus (proteinúria persistente maior que 500 mg/dia ou mais que +++ no sedimento urinário; cilindros celulares de hemácias, granulares, tubulares ou mistos).¹⁶ Esses dados assemelham-se aos descritos por autores que afirmam que o comprometimento renal em nível clínico e alterações do sedimento urinário e/ou proteinúria são observados em 29 a 65% dos pacientes com LES.³ Dos 106 pacientes com comprometimento renal, 56 realizaram pulsoterapia com ciclofosfamida para tratamento da nefrite, porém somente 37 (66%) destes pacientes receberam mais de cinco pulsos. Apenas 29 (27,35%) destes continham prontuários com as informações necessárias ao estudo, atendendo aos critérios de inclusão.

Da amostra, 25 (86,2%) pacientes são do

sexo feminino e 4 (13,8%) do sexo masculino. Quanto à cor da pele, a doença foi mais frequente entre pacientes não brancos (75,9%).

Quatorze (48,3%) pacientes estavam trabalhando ou estudando no momento da coleta dos dados; desse modo, executando suas atividades laborativas a despeito do diagnóstico.

A idade média atual dos pacientes é de 29 ± 8 , variando de 12 a 44 anos, sendo a idade média no início da doença de 22 ± 8 , variando de 6 a 39 anos. A mediana do tempo de diagnóstico foi de 86 meses, variando de 27 a 156 meses. A idade atual dos pacientes, idade no início da doença e tempo de diagnóstico são mostrados na Tabela 1. Considera-se idade atual aquela registrada na última consulta (mais recente).

	Média \pm DP	Mediana [limites]
Idade atual (anos)	29 ± 8	31 [12-44]
Idade de início da doença (anos)	22 ± 8	22 [6-39]
Tempo de diagnóstico (meses)	85 ± 37	86 [27-156]

Tabela 1 - Idade atual, idade de início da doença, tempo de diagnóstico e tempo de acompanhamento dos 29 pacientes.

A nefrite clinicamente aparente pode ser a apresentação inicial em apenas 5 a 25% dos casos.¹⁷ Neste estudo, porém, observou-se que 20 (69%) pacientes apresentavam alterações renais no momento do diagnóstico de LES.

Os 29 pacientes do estudo apresentaram

quatro ou mais critérios de classificação. A média de critérios foi de 6 (seis), variando de 4 a 10, sendo os mais frequentes FAN e artrite. A frequência e porcentagem dos critérios de classificação nos pacientes do estudo são mostradas na Tabela 2.

CRITÉRIOS	FREQUÊNCIA	%
Comprometimento renal*	29	100
FAN	28	96,5
Artrite	24	82,8
Fotossensibilidade	22	75,9
Sorológico	21	72,4
Rash malar	17	58,6
Alteração hematológica	16	55,2
Serosite	15	51,7
Úlcera oral	12	41,4
Envolvimento neurológico	7	24,1
Lesão discoide	0	0

Tabela 2 - Frequência e porcentagem dos critérios de classificação nos 29 pacientes do estudo.* critério de inclusão.

Sobre comorbidades, a revisão dos 29 prontuários mostrou que 11 (37,9%) pacientes eram sedentários, 20 (69%) tinham hipertensão arterial, 17 (58,6%) apresentavam dislipidemia, 9 (31%) osteoporose, seis (20,7%) tinham história de infecção como tuberculose ou herpes zoster, e quatro (13,8%) trombose venosa profunda.

No presente estudo, nove (31%) pacientes apresentaram insuficiência renal aguda (IRA)

antes do tratamento e quatro (13,8%) após a pulsoterapia. Alterações no sedimento urinário (proteinúria, hematúria, cilindúria) e elevação das escórias nitrogenadas (ureia e creatinina) foram mais expressivas antes da pulsoterapia. Alterações renais (IRA, ureia e creatinina elevadas, proteinúria, cilindúria e hematúria) antes e após a pulsoterapia com ciclofosfamida são mostradas na Tabela 3.

	Frequência		Porcentagem	
	Antes	Após	Antes	Após
IRA	9	4	31	13,8
Hematúria	22	9	75,9	31
Cilindrúria	21	9	72,4	31
Proteinúria	25	11	96,2	39,3
□ Creatinina	10	6	35,7	20,7
□ Ureia	19	9	70,4	31

Tabela 3 - Frequência e porcentagem das alterações no sedimento urinário e elevação das escórias nitrogenadas antes e após pulsoterapia nos 29 pacientes do estudo.

Enquanto alguns autores têm demonstrado que parâmetros clínico-laboratoriais são capazes de prever com acurácia o prognóstico da nefrite lúpica, sem necessidade de biópsia renal,¹³ outros advogam que os dados histológicos oferecem informações adicionais aos demais parâmetros.¹⁸

As principais indicações de biópsias renais no serviço em estudo foram: a) perda de função renal; b) proteinúria em níveis nefróticos; c) falha na resposta terapêutica; d) dúvidas com relação ao melhor esquema terapêutico. Situações com clínica exuberante e grave dispensam, no entanto, a realização de biópsia devendo-se iniciar a terapêutica o precocemente possível.

Dos 29 pacientes estudados, 24 (82,8%) realizaram biópsia renal, sendo a classe histológica tipo IV a mais encontrada (69,2%), seguida dos tipos II (15,4%) e V (7,7%).

A média da dose de prednisona usada antes da pulsoterapia foi de 42 ± 20 mg/dia, variando de 5 a 80 mg/dia e 19 (65,5%) pacientes usavam cloroquina. A dose de corticoide após a terapêutica foi de 14 ± 13 mg/dia, variando de 2,5 a 60 mg/dia. 16 (55,2%) pacientes continuaram usando cloroquina. Doses menores de corticoide (prednisona) e cloroquina foram necessárias após a pulsoterapia. Quinze (51,7%) dos pacientes usaram azatioprina após a pulsoterapia, como tratamento de manutenção e dois (6,9%) fizeram uso do micofenolato de mofetil.

Houve remissão da atividade renal em 18 (62,1%) pacientes, esta definida como desaparecimento da proteinúria, hematúria e cilindúria ou apenas presença de proteinúria inferior a 500 mg nas 24 horas, com função renal normal, creatinina $\leq 1,2$ mg/dL; enquanto 11

(37,9%) apresentaram má resposta ao tratamento administrado (falha terapêutica).

Arremissão da nefrite foi mantida em 12 (41,4%) dos pacientes que realizaram pulsoterapia. Recidiva da nefrite (reativação da doença renal) ocorreu em dois (6,9%) dos pacientes que inicialmente haviam apresentado remissão clínica; presença de sedimento urinário ativo (proteinúria, cilindúria e hematúria), sem comprometimento da função renal, foi observado em 11 (37,9%) dos pacientes estudados; três (10,3%) evoluíram para insuficiência renal crônica (presença irreversível de creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dL) e um (3,4%) para IRC terminal, necessitando de diálise definitivamente.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra semelhança com outras séries da literatura quando ressaltados aspectos demográficos, critérios de classificação do LES, comorbidades e classificações histológicas de pacientes portadores da nefrite lúpica.^{1, 3, 9, 17}

O curso clínico da nefrite lúpica é variável. Em casos leves as alterações se evidenciam apenas pela análise da urina. Anormalidades urinárias discretas podem normalizar-se durante o seguimento. Esse tipo de nefrite é muito comum e, geralmente, não requer tratamento especial. Em certos casos, contudo, as anormalidades urinárias persistem e podem piorar após algum tempo. Estes correm o risco de falência renal.⁹ Um estudo que avaliou 150 pacientes portadores de LES, observou mortalidade de 53%, sendo insuficiência renal a causa mais frequente.¹¹ Dessa forma, exames adicionais são selecionados para avaliar a extensão da doença e para determinar a melhor forma de tratamento a fim de prevenir complicações, dentre eles a biópsia renal.

Aglomerulonefrite proliferativa difusa, classe histológica mais frequente na amostra em questão, tem potencial de progredir para insuficiência renal crônica (IRC) terminal em 45% dos casos quando não tratados.⁵ Usualmente requer tratamento agressivo para induzir remissão e prevenir morbidade renal significativa e mortalidade.¹⁹

A ciclofosfamida ainda é considerada a terapia mais efetiva para o tratamento inicial de nefrite lúpica grave.^{5, 14, 15} Estudos clássicos mostram a superioridade da ciclofosfamida em relação ao uso isolado de corticoides, tanto no tratamento realizado por um período mais curto (6 meses), quanto o realizado por tempo mais prolongado, observando-se superioridade em relação a remissão mantida com o tratamento prolongado.^{20, 21} Apesar da eficácia demonstrada, no entanto, a toxicidade cumulativa associada ao esquema terapêutico com ciclofosfamida endovenosa em altas doses não deve ser negligenciada. De fato, 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) e de infecções graves, sem ser completamente eficaz em controlar a nefrite lúpica em todos os casos.²²

O trabalho constatou que, após o tratamento com ciclofosfamida endovenosa em altas doses por período prolongado, os pacientes tiveram boa resposta terapêutica (62,1%) com remissão clínica da nefrite em 41,4% e uma menor probabilidade de evoluir para IRC (10,3%) e terminal (3,4%). Conforme dados da literatura, 5% dos pacientes progredem para falência renal crônica, requerendo diálise ou transplante renal.¹⁷

A média de proteinúria após tratamento imunossupressor de indução foi de 96,2 para 39,3%. Estudos demonstram que a característica mais marcante entre grupos de doentes que desenvolveram insuficiência renal e os que permaneceram com função renal preservada foi a redução da proteinúria de 24 horas. Estes dados sugerem que o prognóstico renal a longo prazo poderia ser antecipado nos doentes com resposta inicial proteinúria à terapêutica imunossupressora e permitem identificar simultaneamente os grupos com risco mais elevado de desenvolver insuficiência renal crônica terminal.²²

A reativação da doença renal ocorreu em apenas 6,9%. As recidivas renais ocorreram em aproximadamente 30% dos doentes, na maioria dos casos ainda durante a fase de tratamento imunossupressor.²²

Observou-se, ainda, que foi necessária menor dose de corticoide após a pulsoterapia com ciclofosfamida.

A falha terapêutica se deu em 37,9% da amostra. Segundo alguns autores, perto de 20% dos pacientes não alcançaram remissão renal, utilizando-se os esquemas atualmente disponíveis.⁵ A azatioprina foi o tratamento de manutenção mais utilizado (51,7%), seguida pelo micofenolato de mofetil (6,9%).

CONCLUSÃO

Observa-se, portanto, melhora no perfil clínico e laboratorial da maior parte dos pacientes que realizaram pulsoterapia para tratamento da nefrite lúpica grave, mostrando ser uma forma efetiva de alcançar remissão da atividade renal, prevenir reativações renais e prevenir ou interromper a perda crônica da função renal. Em razão de sua toxicidade e eventuais falhas terapêuticas, porém, novos esquemas terapêuticos devem ser avaliados.

REFERÊNCIAS

- Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment. In: Apud, McCarty DJ, Koopman WJ, editors. *Arthritis and allied conditions*. 12. ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993. p. 1.155-1.177.
- Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JNT, Santiago MB, Szajubok JCM, et al. Consenso Brasileiro para o Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2002; 42(6).
- Lahita RG. Clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of rheumatology*. 5.ed. Philadelphia: Copyright. 1997. v. 2. p. 1028-39.
- Balow JE. Renal manifestations of systemic lupus erythematosus and other rheumatic disorders. In: Gereendberg A, editor. *Primer on kidney diseases*. 2d ed. San Diego: Copyright; 1998. p. 208-15.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 413-24.
- Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Fries JF, Wasner C. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum*. 1982; 25: 612-7.
- Balow JE, Decker JL. Mortality in lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 1979; 22: 764-9.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004; 65: 521-30.
- Wallace JD, Hahn BH, Klippel JH. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Dubois Lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. p. 1077-1091.
- Medeiros. Análise de 95 biópsias renais de pacientes com nefrite lúpica: correlação clínico-histológica e fatores associados à insuficiência renal crônica. *Rev Bras Reumatol*. 2004; 4(44): 268-76.
- Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al: Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med*. 1987; 83: 877-85.
- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med*. 1983; 75: 382-91.
- Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett J, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long term outcome in lupus nephritis: A study of 87 patients and review of the literature. *Q J Méd*. 1989; 72: 779-833.
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE. Therapy of lupus nephritis - Controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986; 314: 614-9.
- Balbi AL. Estudo comparativo das complicações terapêuticas no Lúpus eritematoso sistêmico e nas glomerulopatias idiopáticas. *Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo*: 47(4).
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, MaShane DJ, Rothfield NF et al. Special article: The 1982 revised criteria for the classification of sytemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25: 1271-1277.
- Fernandes JMC. Elementos básicos de diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Revista Temas de Reumatologia*. 2000; 1(3).
- Ravinal RC, Costa RS, Coimbra TM. Classes, activity and chronicity índices, and alpha-smooth muscle actin expression as prognostic parameters in lupus nephritis outcome. *Lupus*. 2002; 11: 82-7.
- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GM. Treatment of diffuse proliferative Lupus Nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 197-208.
- Boumpas D, Austin H, Vaughan E. Controlled trial of pulse methyprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992; 5: 340-741.
- 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.
- Araújo CS, Pestana M. Tratamento da Nefrite Lúpica. *Acta Med Port*. 2008; 21: 259-272.