

Tratamento da nefropatia lúpica severa: efeito da ciclofosfamida endovenosa prolongada e intermitente

José V. Morales¹, Francisco J. Veronese², Raimar Weber³,
Charles L. Klamt³, Roberto Berdichewisk²

OBJETIVOS: A ciclofosfamida intravenosa é amplamente usada no tratamento da nefrite lúpica. Para analisar os desfechos a longo prazo, estudamos 54 pacientes tratados com ciclofosfamida no período compreendido entre 1989 e 1999.

MATERIAIS E MÉTODOS: Quarenta e dois pacientes foram incluídos no estudo. As biópsias renais revelaram, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde, nefrite lúpica classe III em 16,7% dos pacientes e classe IV em 83,3%. No início do tratamento, médias de creatinina sérica e proteinúria foram, respectivamente de $3,1 \pm 2,5$ mg/dl e $7,2 \pm 5,4$ g/24h/1.73m². Oitenta e oito por cento dos pacientes tinham proteinúria nefrótica, e em 83,3% a creatinina sérica era maior que 1,2 mg/dl. A duração média da nefrite anterior ao tratamento era de 10 meses, porém em 52% dos pacientes a duração era inferior a 6 meses. O seguimento médio desde o início do tratamento até os desfechos avaliados (insuficiência renal crônica terminal ou morte) foi de $72,2 \pm 36,3$ meses. Os pacientes receberam tratamento imunossupressor de acordo com o protocolo do National Institutes of Health dos Estados Unidos. Os pacientes foram classificados de acordo com a resposta clínico-laboratorial em remissão completa, remissão parcial ou falha do tratamento.

RESULTADOS: Remissão total ou parcial foi alcançada em 70% dos pacientes no final do primeiro ano, e 62,5 % se mantiveram em remissão no final do terceiro ano. A sobrevida renal atuarial no 3º, 5º e 10º anos foram de 90,2%, 90,2% e 77,67%, respectivamente. Um paciente evoluiu para óbito e cinco necessitaram iniciar hemodiálise. Efeitos adversos do tratamento imunossupressor foram infecção respiratória (19,0%), Herpes Zoster (7,1%), amenorréia transitória (9,5%) e permanente (2,3%), necrose avascular de fêmur (4,7%) e sepse (2,3%). No período de seguimento não foi observada a ocorrência de cistite hemorrágica ou neoplasia.

CONCLUSÕES: Concluímos que ciclofosfamida endovenosa foi efetiva no controle da nefrite lúpica aguda e na manutenção da função renal a longo prazo, sem a ocorrência de efeitos adversos sérios.

Unitermos: Nefropatia lúpica; lúpus eritematoso sistêmico; ciclofosfamida; imunossupressores.

¹ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: mmorales@terra.com.br

² Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Treatment of severe lupus nephritis: effect of prolonged and intermittent intravenous cyclophosphamide

OBJECTIVE: Intravenous cyclophosphamide is widely used in the treatment of lupus nephritis. In order to analyze long-term outcome in patients with severe lupus nephritis, we studied 54 patients treated with cyclophosphamide at our services between 1989 and 1999.

MATERIALS AND METHODS: Our study included 42 patients. According to World Health Organization classification, the initial renal biopsy indicated lupus nephritis class III in 16.7% patients and class IV in 83.3%. The average serum creatinine and proteinuria at the beginning of treatment were, respectively 3.1 ± 2.5 mg/dl and 7.2 ± 5.4 g/24h/1.73m². Eighty-eight percent of patients had nephrotic range proteinuria and 83.3% had serum creatinine levels higher than 1.2mg/dl. The mean duration of nephritis before treatment was 10 months; however, in 52% of patients it was less than 6 months. Average follow-up time from the beginning of treatment to outcome (end-stage renal disease or death) was 72.2 ± 36.3 months. Patients received immunosuppressive therapy according to the National Institutes of Health protocol and were classified, according to clinical and laboratory response into complete remission, partial remission, or treatment failure.

RESULTS: Total or partial remission was achieved in 70% of patients by the end of the first year; 62.5 % of patients were kept in remission up to the third year. The 3, 5, and 10-year actuarial renal survival rates were of 90.2%, 90.2%, and 77.67%, respectively. One patient died and 5 had to start hemodialysis. The adverse effects of immunosuppression were respiratory infection (19.0%), Herpes Zoster (7.1%), temporary (9.5%) and permanent (2.3%) amenorrhea, avascular necrosis of the femoral head (4.7%), and sepsis (2.3%). Neither hemorrhagic cystitis nor neoplasia were observed during follow-up.

CONCLUSIONS: We concluded that intravenous cyclophosphamide was effective in the control of acute lupus nephritis and in the maintenance of long-term renal function without serious adverse events.

Key-words: Lupus nephritis; systemic lupus erythematosus; cyclophosphamide; immunosuppression.

Revista HCPA 2000;20(0):220-230

Introdução

A nefropatia lúpica ocorre na maioria dos casos de lúpus eritematoso sistêmico (LES) (1,2). Em pacientes com glomerulonefrite proliferativa severa focal (classe III da Organização Mundial de Saúde - OMS), ou difusa, (classe IV da OMS), o regime com prednisona inicial por 60 a 90 dias, seguido de imunossupressão prolongada, é mais eficiente em controlar a atividade inflamatória da nefrite

aguda e prevenir a cicatrização renal, reduzindo assim os riscos de insuficiência renal crônica irreversível (1-3). Tendo em vista que os episódios de recidiva da nefrite lúpica são muitas vezes assintomáticos e resultam cumulativamente em cicatrização, atrofia e fibrose, tem-se recomendado vários regimes com imunossupressão prolongada (1-8). A ciclofosfamida tem se mostrado superior ao tratamento com azatioprina (2,3,9) e à

pulsoterapia mensal com metilprednisolona por 12 a 36 meses (1,6). Em pacientes com nefropatia lúpica severa, tratamentos de curta duração podem suprimir a atividade inflamatória da doença, mas a terapia prolongada é necessária para induzir remissões completas. Estudos do National Institutes of Health dos Estados Unidos (NIH) (2,3) demonstraram que apenas 10% dos pacientes tratados com ciclofosfamida oral ou endovenosa prolongada evoluíram para insuficiência renal crônica terminal, contra 50% dos pacientes tratados somente com prednisona. Outros ensaios clínicos randomizados, com um número razoável de pacientes, têm demonstrado resultados semelhantes (4,6,8).

O uso da ciclofosfamida endovenosa prolongada é relativamente seguro, desde que haja uma seleção criteriosa dos pacientes com base em um rigoroso controle clínico e laboratorial (1,3,5,6). Mesmo submetendo os pacientes a um controle estrito, podem ocorrer efeitos colaterais importantes como amenorréia sustentada, infecções virais ou bacterianas e cistite hemorrágica. Não está comprovado que as neoplasias possam ocorrer com maior frequência nesses pacientes (6). É importante que, ao mesmo tempo, se controlem outros fatores de progressão da doença renal - hipertensão, dislipidemia, obesidade - e os decorrentes do lúpus eritematoso sistêmico - como infecções, cardiopatia e comprometimento do sistema nervoso central.

Uma análise mais detalhada dos ensaios clínicos que utilizaram imunossupressão prolongada mostra populações heterogêneas tratadas com esquemas terapêuticos diferentes. Pode-se citar como potenciais fatores de confusão nesses estudos o predomínio de uma etnia (caucasóide ou negróide), inclusão e tratamento de formas não proliferativas de glomerulopatia (classes I, II ou V da OMS) e pacientes em diferentes estágios da doença (10,11). Alguns estudos excluíram casos com insuficiência renal grave e com nefropatia de longa duração antes do tratamento (6,12).

A eficácia dos tratamentos na fase aguda pode ser avaliada por marcadores clínicos e laboratoriais, como resolução dos sintomas, normalização ou melhora do sedimento

urinário, proteinúria e creatinina sérica (9,11). Desfechos como mortalidade e evolução para insuficiência renal crônica terminal somente podem ser avaliados com observações prolongadas. A proteinúria não é um bom marcador de resposta clínica, pois ela pode indicar tanto um processo ativo e potencialmente reversível como dano glomerular irreversível. Independente do critério que se empregue para definir remissão, cura, cicatrização ou outro, o tempo de observação deve ser prolongado. Durante o curso da imunossupressão, podem ocorrer, a longo prazo, recidivas da nefrite em 25% e 46% dos pacientes até o quinto e 10º anos, respectivamente (13).

Apesar do inegável avanço obtido com o tratamento imunossupressor em pacientes com nefropatia lúpica severa, algumas questões permanecem em aberto, como a seleção dos pacientes, a duração do tratamento, as combinações de esquemas imunossupressores e o uso de novas drogas em pacientes resistentes ao tratamento convencional, ou que apresentem para efeitos intoleráveis aos corticosteróides e citotóxicos (12,14-16).

Objetivamos neste estudo avaliar a resposta clínica, a sobrevida renal e os efeitos adversos da ciclofosfamida em pacientes com nefrite lúpica proliferativa focal ou difusa (classes III ou IV) tratados com pulsos de ciclofosfamida endovenosa intermitente por período prolongado.

Seleção de Pacientes

Entre julho de 1989 e junho de 1999 foram atendidos no ambulatório de Glomerulopatias do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre 92 pacientes com nefropatia lúpica, dos quais 54 foram classificados como classe III e IV da OMS.

Os pacientes foram incluídos neste estudo com base nos seguintes critérios: 1) diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) pelos critérios definidos pelo American College of Rheumatology e revisados por Tan et al. em 1982 (17); 2) nefrite lúpica ativa classe III ou IV na biópsia renal prévia ao tratamento imunossupressor; 3) pelo menos 6 meses de

tratamento imunossupressor. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentassem quaisquer dos seguintes critérios: 1) uso de algum agente citotóxico, metilprednisolona ou prednisona nos 60 dias anteriores ao início do protocolo; 2) pacientes com gestação ou que desenvolveram diabetes melitus tipo II ao longo do estudo; 3) hipersensibilidade ou outras contra-indicações ao uso de metilprednisolona, prednisona e/ou ciclofosfamida.

Protocolo medicamentoso

Os pacientes receberam, no início do tratamento, pulso de metilprednisolona na dose de 7mg/kg/dia por 3 a 5 dias. Depois, foi iniciada prednisona na dose diária de 1mg/kg por 60 a 90 dias, reduzida lentamente durante um período de 60 a 90 dias, até uma dose de manutenção de 0,2 mg/kg/dia.

No segundo ou terceiro mês após o início do tratamento, os pacientes receberam terapia citotóxica com ciclofosfamida, conforme o protocolo proposto pelo NIH (3-5,18), com dose mensal de 0,5 a 1,0 g/m² de superfície corporal nos primeiros 6 meses, e após, doses trimestrais por 1 a 4 anos. A ciclofosfamida foi infundida até 1994 em um período de 4 horas, e após, a infusão passou a ser feita em 3 horas.

Dose de Ciclofosfamida: Pacientes com depuração da creatinina endógena (DCE) > 30 ml/min receberam dose inicial de 0,75 g/m², enquanto que aqueles com DCE < 30ml/min receberam dose inicial de 0,5 g/m². O ajuste da dose após cada infusão baseou-se na contagem de leucócitos no 130 dia após a injeção da droga: se a contagem de leucócitos no nadir fosse ≥ 3000 , a dose de ciclofosfamida era aumentada em 25%, até um máximo de 1,0 g/m²; se a contagem de leucócitos no nadir fosse ≤ 2000 , a dose de ciclofosfamida era reduzida em 25%.

Medidas para prevenção de complicações agudas da ciclofosfamida: Os pacientes eram orientados a ingerir até 2 litros de água durante o período de infusão da ciclofosfamida e manter uma ingestão hídrica elevada nas 24 horas seguintes ao término da

infusão. Nos pacientes com edema, a dose de furosemide era aumentada durante e após a infusão. A partir de 1994, todos os pacientes receberam duas doses de 2-mercaptoetanesulfonato (mesna), uma no início e outra no final da infusão, cada dose equivalente a 20% da dose de ciclofosfamida utilizada.

Controle clínico e laboratorial

No primeiro ano após o início do tratamento, todos os pacientes foram examinados no ambulatório de Glomerulopatias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) mensalmente. Era feito o registro clínico dos principais sintomas e sinais (febre, alterações cutâneas e articulares, edema, peso, pressão arterial, outros sintomas) e dos seguintes dados laboratoriais: exame comum de urina, proteinúria de 24 horas, uréia, creatinina, hemograma, fator antinuclear (FAN) e frações C3 e C4 do complemento. Naqueles pacientes com síndrome nefrótica na apresentação inicial eram dosados também albumina, colesterol total e triglicerídeos até a remissão do quadro clínico. A cada 3 meses eram feitas dosagens de bilirrubinas, aminotransferases e anticorpo anti-DNA. No 130 dia após a injeção endovenosa de ciclofosfamida, era feito um controle clínico e hemograma. Os pacientes foram acompanhados por no mínimo 6 até 120 meses. A cada 12 meses, eram avaliados para decisão sobre a continuidade ou interrupção do tratamento. Todos os pacientes com síndrome nefrótica ou com glomerulonefrite rapidamente progressiva foram tratados inicialmente em regime hospitalar.

Na análise da resposta ao tratamento, foram adotados os seguintes critérios (18,19), analisados no primeiro, terceiro, quinto e 10^o anos de seguimento: Remissão total: 1) proteinúria inferior a 0,5 g em 24 horas e 2) aumento da creatinina sérica não superior a 15% do valor basal e estável nos últimos 6 meses; Remissão parcial: 1) proteinúria entre 0,5 e 3,5 g/1,73 m²/24 horas e 2) aumento da creatinina sérica inferior a 50% dos valores basais; Falha ou resistência ao tratamento: 1) proteinúria > 3,5 g/1,73 m²/24 horas e 2) aumento da creatinina sérica superior a 50%

dos valores basais.

Foi definido como desfecho primário a resposta clínica ao tratamento imunossupressor (total, parcial ou falha no tratamento). Como desfechos secundários, foram avaliados a evolução para insuficiência renal crônica terminal (ingresso em diálise) e óbito.

Análise estatística

Na análise descritiva, foi utilizado o teste do χ^2 e o teste exato de Fisher para avaliar a associação entre variáveis prognósticas (sexo, hipertensão arterial, níveis de creatinina sérica e proteinúria iniciais, presença de crescentes na biópsia) e a ocorrência ou não dos desfechos (IRCT ou óbito e resposta ao tratamento). O teste t de Student para amostras independentes foi empregado na comparação de médias das variáveis de razão (tempo anterior ao tratamento, proteinúria e creatinina iniciais) entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram os desfechos. O teste t de Student para amostras pareadas foi usado para avaliar a diferença entre as médias de proteinúria e creatinina do início e do fim do tratamento. A sobrevida renal cumulativa foi calculada pelo método atuarial de Kaplan-Meier. Foi considerado tempo "0" o início da terapia imunossupressora. Na análise univariada, o teste log-rank foi usado para comparar curvas de sobrevida renal quando os pacientes foram agrupados de acordo com as variáveis prognósticas citadas acima. Foram considerados significativos os valores de *P* menores que 0,05.

Resultados

As principais características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes no início do tratamento são mostradas nas tabelas 1 e 2.

Dos 42 pacientes que entraram no estudo, um evoluiu para o óbito por sepse após 6 meses de tratamento, e cinco para insuficiência renal crônica terminal aos 12, 24 (2 pacientes), 72 e 110 meses de tratamento. Dos 36 pacientes restantes, 21 continuavam

em acompanhamento ao término do estudo, e houve perda do seguimento em 15 casos.

A resposta clínica até o décimo ano de seguimento é mostrada na tabela 3. Foi verificada remissão total ou parcial da nefrite lúpica em 70% dos pacientes no primeiro ano, sendo que 62,5% mantiveram-se em remissão até o final do terceiro ano de tratamento.

A proporção de pacientes com proteinúria nefrótica no início e no final do tratamento foi 88,1% e 19%, respectivamente ($P < 0,001$) (tabela 4). Creatinina sérica $> 1,2$ mg/dl foi verificada em 83,3% e 54,7% no início e no final do tratamento, respectivamente ($P = 0,005$). O tratamento imunossupressor reduziu a proteinúria em média 5,0 g/1,73m² ($P < 0,001$), e reduziu a creatinina sérica em média 1,1 mg/dl ($P = 0,01$).

A sobrevida renal cumulativa é apresentada na figura 1. Aos 3, 5 e 10 anos, a sobrevida renal foi de 90,2%, 90,2% e 77,6%, respectivamente.

Não houve associação entre a resposta clínica (remissão ou falha no tratamento) com as variáveis sexo, raça, hipertensão arterial, presença de crescentes na biópsia, duração da nefropatia antes do tratamento e níveis de creatinina sérica e proteinúria iniciais em nenhum período de tratamento. No entanto, houve uma tendência à hipertensão arterial estar associada à resistência ao tratamento no terceiro ano ($P = 0,082$), com um risco relativo (RR) de 3,33 (IC:0,97-11,4). Também não houve associação entre estas variáveis com os desfechos IRCT ou óbito. Entretanto, foi verificada novamente uma tendência à associação entre hipertensão arterial e evolução para IRCT ou óbito ($P = 0,058$), com um RR de 4,5 (IC:0,93-21,4), como mostra a figura 2. Este risco eleva-se para 8,6 (IC: 1-69,7; $P = 0,028$) quando se considera apenas o desfecho hemodiálise.

Nos 42 pacientes selecionados para o estudo utilizamos a ciclofosfamida endovenosa 487 vezes. Os efeitos adversos e as respectivas proporções em que foram observados são apresentados na tabela 5. Nenhum caso de cistite hemorrágica ou neoplasia foi observado durante o seguimento.

Tabela 1. Dados demográficos e clínico-laboratoriais dos pacientes com nefropatia lúpica classes III e IV

Sexo Masculino	10 (23,8%)
Idade (anos)	34 ± 12
Creatinina (mg/dl) ^a	3,1 ± 2,5
Proteinúria (g/1,73m ² /24h)	7,2 ± 5,4
nefrótica (≈ 3,5)	37 (88,1%)
não nefrótica	5 (11,9%)
C3 ^a	51 ± 26,8
C4 ^a	17,4 ± 15,2
HAS (%)	13 (31,0%)
Duração da nefropatia (meses)	5 ^b
< 6	22 (52,4%)
6 a 12	12 (28,6%)
> 12	8 (19,0%)
Classificação histológica (OMS)	
Classe III	7 (16,7%)
Classe IV	35 (83,3%)

^a Valores normais - Creatinina 0,8 a 1,2 mg/dl; C3 - 90 a 180; C4 - 20 a 50.

^b Mediana.

Discussão

Existe consenso na literatura de que pacientes com glomerulonefrite lúpica proliferativa focal (classe III da OMS) ou difusa (classe IV da OMS) devem ser tratados com regimes terapêuticos que incluem o uso inicial de corticóides seguido de um agente citotóxico por período prolongado (1,4,6,8,9,18,20). Na fase inicial da nefrite lúpica aguda, esquemas com metilprednisolona por 3 a 5 dias seguido de prednisona (1 a 1,5 mg/kg/dia) por 60 a 90 dias têm sido recomendados por vários autores

(2,3,18). Para o tratamento de manutenção, com duração de 1 e 5 anos, tem-se utilizado vários agentes citotóxicos (azatioprina, ciclofosfamida oral, ciclofosfamida endovenosa) isolados ou em combinações (1-5,7-9,20). A terapia com pulsos de ciclofosfamida endovenosa é superior aos demais esquemas no controle dos sinais de nefrite ativa (4,18) e para reduzir o risco de evolução para insuficiência renal terminal (2,3). Entretanto, a opção por um determinado agente citotóxico deve obedecer, além dos critérios clínicos e laboratoriais, as características

individuais do paciente. Para o tratamento de manutenção a longo prazo, a metilprednisolona por 12 meses (6) ou 36 meses (1) foi inferior ao regime com ciclofosfamida endovenosa na indução de remissão da nefrite lúpica ativa e na prevenção de insuficiência renal crônica terminal.

Na avaliação de novas opções de tratamento da nefrite lúpica, diversos investigadores têm buscado indicadores de eficácia terapêutica como resolução clínica e laboratorial porque períodos muito prolongados são necessários para avaliar desfechos como insuficiência renal terminal e óbito. Entretanto, não há consenso sobre a definição de remissão total ou parcial. Austin et al. (18) estabeleceram o período de 3 anos como o tempo ideal para avaliar a resposta clínica ao tratamento da nefrite lúpica com imunossupressores. Gourley et al. (6) definiram remissão clínica baseados na presença de sedimento urinário inativo e proteinúria de 24 horas menor do que 1,0 g, sem dobrar a creatinina sérica inicial. Estes

autores, avaliando desfechos semelhantes aos utilizados neste estudo, com ciclofosfamida endovenosa versus pulsos mensais de metilprednisolona, obtiveram remissão total ou parcial da nefrite lúpica em 48% dos pacientes no grupo da ciclofosfamida e em apenas 28% daqueles tratados com metilprednisolona. Korbet et al. (19) definiram remissão como creatinina sérica inferior a 1,4 mg/dl e proteinúria de 24 horas menor do que 0,33 g. Em nosso meio, Martinelli et al. (21), estudando 20 pacientes com lúpus eritematoso severo, tratados com ciclofosfamida endovenosa e com seguimento médio de $18,0 \pm 14,5$ meses, observaram remissão da síndrome nefrótica em 8 dos 14 casos (57%) incluídos no início do protocolo. Em nosso estudo, 62,5% dos pacientes apresentaram remissão total ou parcial em 3 anos, utilizando como um dos critérios de remissão laboratorial uma proteinúria de 24 horas inferior a 0,5 g.

Os desfechos a longo prazo representam o efeito de múltiplos fatores, além da eficácia

Tabela 2. Manifestações clínicas do LES nos 42 pacientes com nefropatia lúpica severa

	n (%)
Artrite	34 (81,6)
Serosite	28 (67,2)
Alterações hematológicas	24 (57,6)
"Rash" malar	23 (55,2)
Úlceras em mucosas	8 (19,2)
Alterações neurológicas	5 (12,0)
Vasculite	5 (12,0)

Tabela 3. Resposta após 1, 3, 5 e 10 anos de tratamento imunossupressor em pacientes com nefropatia lúpica severa

	Anos de tratamento			
	1 n = 40	3 n = 33	5 n=25	10 n = 9
Remissão total	5 (12,5%)	13 (32,5%)	10 (25,0%)	7 (17,5%)
Remissão parcial	23 (57,5%)	12 (30,0%)	11 (27,5%)	2 (5,0%)
Resistente	12 (30,0%)	8 (20,0%)	4 (10,0%)	-

Obs.: As percentagens foram calculadas sobre os 40 pacientes que completaram 1 ano de tratamento.

do tratamento imunossupressor. A função renal no início da doença, o número e a intensidade das recidivas durante o tratamento e o controle adequado da hipertensão arterial influenciam a evolução da nefrite lúpica severa. Em nosso estudo, 31% dos pacientes tinham hipertensão arterial e, neste subgrupo, houve uma tendência à menor sobrevida renal em 10 anos. Cameron (9) estimou, a partir de diversos estudos sobre a glomerulonefrite lúpica proliferativa difusa, que a sobrevida do paciente melhorou de 17% no período anterior a 1970 para aproximadamente 80% entre os anos de 1990 a 1995, e neste período, a sobrevida renal foi de 82%. Dooley et al. (20), usando protocolo semelhante ao empregado neste estudo, observaram uma sobrevida renal em 5 anos de 94,5% e 57% para caucasóides e negróides, respectivamente. No presente estudo, analisando a sobrevida renal por raça, não observamos diferença estatística

até o 10º ano de seguimento entre pacientes caucasóides e negróides. Chan et al. (22), avaliando um grupo de 87 pacientes com nefropatia lúpica classe III (4,7%), IV (89,4%) e V (5,9%), relataram uma sobrevida renal de 75% e 64% em 5 e 10 anos, respectivamente. Korbet et al. (19) observaram sobrevida renal de 94% no quinto e 10º anos nos pacientes com remissão total, e de 46% no quinto e 31% no 10º ano nos pacientes sem resposta ao tratamento.

Entretanto, devemos considerar que os critérios de inclusão dos pacientes para o tratamento são diferentes nos diversos estudos (1,2,6-8,22,23) no que se refere à raça, presença ou não de síndrome nefrótica, creatinina inicial, tipo histológico e duração da nefropatia lúpica prévia ao tratamento. Em nosso estudo foram incluídos 88,1% de pacientes com proteinúria nefrótica, 83,3% com

Tabela 4. Efeitos da Ciclofosfamida endovenosa sobre a proteinúria e sobre a função renal nos pacientes com nefropatia lúpica severa.

	Avaliação inicial-n (%)	Avaliação final-n(%)
Proteinúria (g/1,73 m ² /24 h) ^a	7,2 ± 5,4	2,1 ± 2,4
≤ 0,5	-	12 (28,6)
Entre 0,5 e 3,5	5 (21,9)	22 (52,4)
≥ 3,5	37 (88,1)	8 (19,0)
Creatinina sérica (mg/dl) ^b	3,1 ± 2,5	2,1 ± 2,1
≤ 1,2	7 (16,7)	19 (45,2)
Entre 1,2 e 3,5	21 (50,1)	19 (45,2)
> 3,5	14 (33,2)	4 (9,5)

^a $P < 0,001$, avaliação final x avaliação inicial;

^b $P = 0,01$, avaliação final x avaliação inicial

Tabela 5. Efeitos adversos do tratamento imunossupressor

	n (%)
Infecção respiratória	8 (19,0)
Amenorréia transitória	4 (9,5)
Herpes Zoster	3 (7,1)
Necrose de cabeça de fêmur	2 (4,7)
Amenorréia permanente	1 (2,3)
Sepse	1 (2,3)

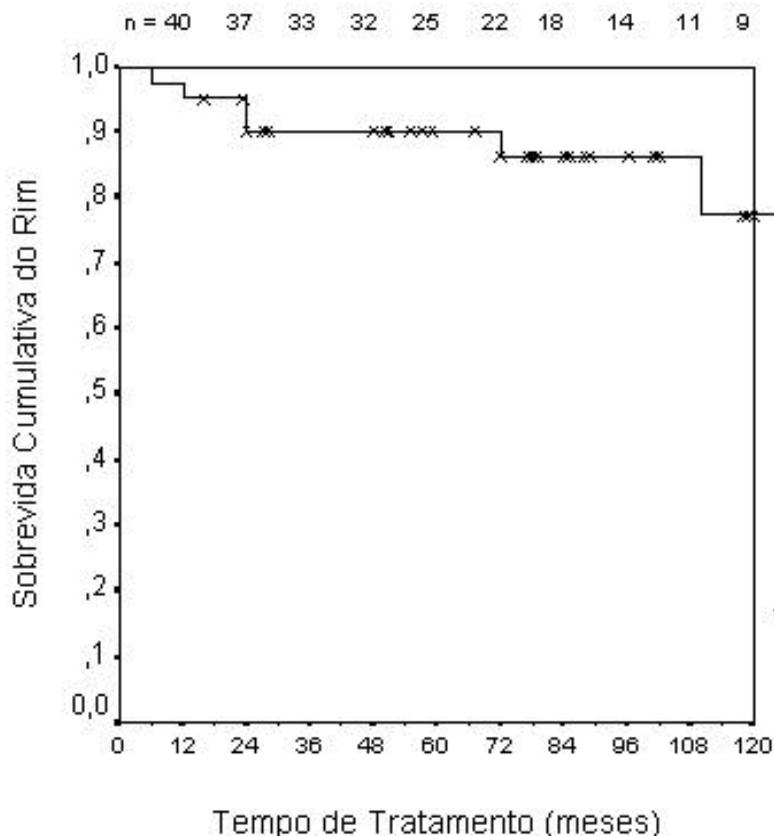


Figura 1: Sobrevivência renal cumulativa global em 10 anos de tratamento da nefrite lúpica severa. Os "x" representam pacientes censurados por término de seguimento.

glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV da OMS) e, em 21% dos casos havia crescentes em mais de 50% dos glomérulos. Esta apresentação clínica e laboratorial caracteriza a severidade da nefrite lúpica na amostra estudada, justificando o emprego de um protocolo mais agressivo e prolongado com o objetivo de controlar as manifestações agudas e preservar a função renal a longo prazo.

O tratamento foi descontinuado prematuramente em dois pacientes: um no sexto mês por insuficiência renal terminal e início de hemodiálise, e em outro paciente no sexto mês por complicações da doença, infecção grave e sepse. Leucopenia e anemia transitória no 13º dia após a infusão foram observadas 63 vezes (13%). Leucopenia com infecções ocorreu 4 vezes: três pacientes com

infecção respiratória e um paciente com peritonite. Herpes Zoster ocorreu em 3 casos (7,1%) e amenorréia transitória ou definitiva em 9,5% e 2,3% dos casos, respectivamente. A dose cumulativa máxima de ciclofosfamida de 200 mg/kg foi ultrapassada somente em dois pacientes. Estes dados são semelhantes aos observados em outros estudos (6,9,20,22).

Considerando que os efeitos adversos do tratamento não foram severos e, na sua maioria, semelhantes aos descritos na literatura (1,2,6,9,22), concluímos que o uso intermitente e prolongado da ciclofosfamida endovenosa, com base em um rígido protocolo de controle, é justificável em pacientes com nefropatia lúpica severa, tanto para controle da atividade imunológica e resolução da nefrite aguda quanto para preservação da função renal a longo prazo.

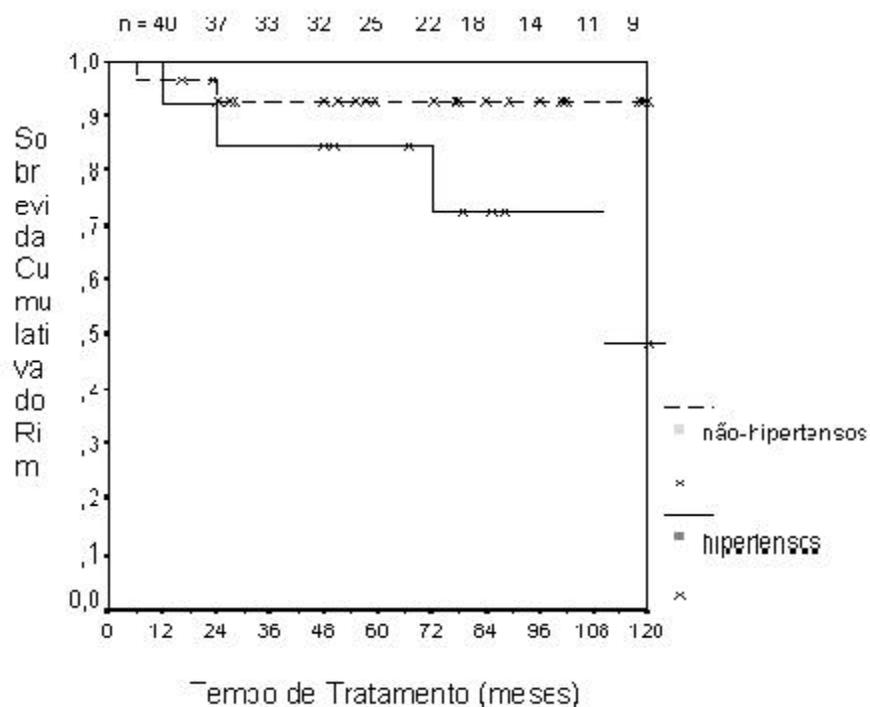


Figura 2: Sobrevida renal cumulativa estratificada para hipertensão arterial sistêmica (teste log rank, $P = 0,058$). Os "x" representam pacientes censurados por término de seguimento.

Referências

- Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, LeRiche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
- Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.
- Dinant HJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1982;96:728-36.
- Balow JE, Austin HA 3d, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984;311(8):491-5.
- Gourley MF, Austin HA 3d, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination in patients with Lupus Nephritis. A randomized, controlled trial. *Annals of Int Med* 1996;125(7):549-57.
- MC Cune WJ, Golbus J, Zelders W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunologic effect of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;318:1423-31.
- Valeri A, Rhadhakrishnan J, D'Agati V, Estes D, Kopelman R, Pernis A, et al. IV pulse cytoxan treatment of severe lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1994;42:71-8.
- Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-24.
- Donadio JV, Hart GM, Bergstal H, Holley KE.

- Prognostic determinant in lupus nephritis: A long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995;4:109-15.
11. Austin HÁ 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984;25:689-95.
 12. Dostál C, Tesai V, Rychlík I, Zabka J, Vencovský J, Bartůnková, et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 1998;7:29-36.
 13. Ciruelo E, de la Cruz J, Lopes I, Gomez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996;39:2028-34.
 14. Chan TM, Keung Li FU, Colin SO, Tang BSc, Raymond WS, Wong MD, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *The New Eng J Med* 2000;343(16):1156-62.
 15. Balow JE, Howard A, Austin HA 3rd. Progress in the treatment of proliferative lupus nephritis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2000;9:107-15.
 16. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, Hogan SL, Falk RJ, et al. Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.
 17. Tan EM, Choen AS, Fries J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
 18. Austin HA, Balow JE. Natural history and treatment of lupus nephritis. *Seminars in Nephrology* 1999;19(1):2-11.
 19. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000;35(5):904-14.
 20. Dooley MA, Hogan S, Jenette C, Falk R, and The Glomerular Disease Collaborative Network. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: Poor survival in black Americans. *Kidney Int* 1997;1188-95.
 21. Martinelli R, Pereira LJC, Santos ESC, Rocha E. Clinical effects of intermittent intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1996;74(2):313-7.
 22. Chan AY, Hooi LS. Outcome of 85 lupus nephritis patients treated with intravenous cyclophosphamide: a single center 10 year experience. *Med J Malaysia* 2000;55(2):14-20.
 23. Schwartz M, Berstein J, Hill GS, Holley K, Phillips EA, and the Lupus Collaborative Study Group. Predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989;36:891-6.