

# ESTUDO RETROSPECTIVO DO TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA COM CICLOFOSFAMIDA, MICOFENOLATO DE MOFETIL E AZATIOPRINA

Retrospective study of lupus nephritis treatment with cyclophosphamide, mycophenolate mofetil and azathioprine

Kamila Abtibol Alves\*, Diego da Silva Lima\*, Diogo da Silva Lima\*\*  
Caroline Pamponet da Fonseca Oliveira\*\*, Domingos Sávio Nunes de Lima\*\*\*

\*Médicos formados pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM

\*\*Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Amazonas – UFAM

\*\*\* Médico do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas  
(HUGV/UFAM)

## RESUMO

**Introdução:** O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é considerado uma doença rara, porém, hoje, com o aumento da sua prevalência e o seu impacto na população, tem-se um conhecimento maior sobre essa entidade, refletindo na busca de tratamentos mais eficazes com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Avaliar os medicamentos imunossupressores utilizados no tratamento (na terapia de indução e manutenção) dos pacientes com diagnóstico de LES atendidos num serviço de Reumatologia, de acordo com a sua eficácia e com seus menores riscos e efeitos colaterais para o paciente. **Metodologia:** Foram colhidos dados a respeito dos aspectos clínico-laboratoriais dos pacientes que iniciaram a terapia entre janeiro de 2006 a julho de 2011, tratando por no mínimo 6 meses. **Resultados:** Observamos que o esquema terapêutico mais prescrito nestes pacientes atendidos foi a Ciclofosfamida como medicação de escolha tanto para indução (72,3%), quanto para manutenção (57,4%). Em relação à eficácia da resposta, duas medicações (Ciclofosfamida e Micofenolato de Mofetil) foram similares, apresentando uma taxa de resposta em torno de 60%. Em relação à presença das comorbidades, apesar do n irrelevante, a quantidade de pacientes ao final do tratamento aumentou, dado este que pode ter sido influenciado pelo curto período do estudo. **Conclusão:** Os níveis de proteinúria foram fidedignos de parâmetro evolutivo, mostrando que a maioria dos pacientes tiveram uma resposta boa ao final do tratamento. Novos estudos devem ser realizados para melhor esclarecimento do tema e para termos um respaldo maior na terapêutica dos pacientes.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES); Terapia imunossupressora de indução; terapia de manutenção.

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is considered a rare disease, however, today, with the increase of its prevalence and impact on the population, there is a greater knowledge about this entity, which reflects in the search for more effective treatments in order to improve the quality of life of the patients. **Objective:** The present study aims to

evaluate the immunosuppressive drugs used in treatment (induction therapy and also maintenance therapy) patients with SLE diagnosis were treated at a rheumatology service, according to their efficacy and lower risks and side effects to the patient. **Methodology:** It were collected data about clinical and laboratory aspects of patients who started therapy between January 2006 and July 2011 with treatment of at least 6 months. **Results:** We could observe that the most prescribed therapeutic scheme in these patients was Cyclophosphamide as the medication chosen for both induction (72.3%) and maintenance (57.4%). Regarding the effectiveness of the response, two drugs (Cyclophosphamide and Mycophenolate mofetil) were similar, with a response rate of 60%. Regarding the presence of comorbidities, despite n being irrelevant, the number of patients at the end of treatment increased, this data may have been influenced by the short period of the study. **Conclusion:** Proteinuria levels were reliable evolutionary parameter showing that most of the patients had a good response at the end of treatment. Further studies should be conducted to better understand the subject and to have a greater support in the treatment of our patients.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE); Induction immunosuppressive therapy; maintenance therapy.

## INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica de origem auto-imune, acometendo principalmente mulheres em idade reprodutiva<sup>1</sup>. Possui prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, podendo ocorrer em todas as raças e locais do mundo<sup>2</sup>, sendo marcada por inflamação crônica<sup>3</sup>.

Sua etiologia ainda é obscura, embora fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos estejam envolvidos<sup>1</sup>. O desequilíbrio do sistema imunológico caracteriza-se pela presença de elementos dirigidos principalmente contra antígenos nucleares denominados auto-anticorpos, que participam da lesão tecidual imunologicamente mediada<sup>4</sup>.

Esta doença evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões<sup>2</sup>. Uma complicação comum e grave dos pacientes com lúpus consiste na nefrite lúpica, a qual, segundo estudos, ocorre entre 15 a 60% dos pacientes acometidos pelo lúpus nos Estados Unidos e na Europa<sup>5</sup>. A nefrite lúpica é caracterizada por lesões inflamatórias nos rins, que se desenvolvem à medida que o lúpus eritematoso sistêmico está em atividade<sup>6</sup>.

Quanto ao tratamento medicamentoso, tal etapa deve ser individualizada para cada paciente e dependerá dos órgãos e sistemas acometidos, assim como da gravidade desses acometimentos<sup>2</sup>. Independente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos (difosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina) é indicado com a finalidade de reduzir a atividade da doença e tentar poupar o uso dos glicocorticoides (GC) em todos os pacientes com LES.

Além dos antimaláricos, os glicocorticoides (GC) são as drogas mais utilizadas no tratamento do LES ativo. Em virtude dos múltiplos efeitos colaterais, os GC devem ser utilizados na dose efetiva para o controle da atividade da doença, e, assim que possível, reduzir gradualmente sua dose. Nos pacientes que não conseguem atingir uma dose de manutenção de GC aceitável (< 15 mg/dia), está indicada a associação de outra droga para poupar os GC. Entre as drogas com comprovada ação poupadora de GC, tem-se os antimaláricos, a azatioprina e o metotrexato<sup>2</sup>.

A azatioprina é um inibidor da síntese de purinas e é utilizada no tratamento da nefrite lúpica. Age inibindo a síntese de DNA e importantes vias de sinalização em linfócitos T. O metotrexato também é um inibidor de purinas e age controlando o LES, permitindo a redução da dose do GC. Dentre as drogas poupadoras de GC, a ciclofosfamida (CFM) é a mais confiável para o tratamento de manifestações graves do LES, especialmente a nefrite lúpica e as manifestações do SNC<sup>7</sup>.

Entre as novas e mais recentes propostas terapêuticas, o Micofenolato de mofetil (MMF) é um fármaco que mostrou potente ação imunossupressora na prevenção da rejeição no transplante de órgãos<sup>8</sup>. É utilizada no tratamento de doenças auto-imunes, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico juvenil, nos casos de nefrite lúpica refratária à terapia com corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e/ou ciclosporina<sup>7</sup>. O MMF inibe a desidrogenase inosina monofosfato (IMP), que catalisa a conversão do IMP em xantina monofosfato, um precursor dos nucleotídeos guanínicos. Diferentemente da maioria das células do organismo que utilizam a via de resgate para a síntese de purinas, os linfócitos só utilizam a via da IMP, o que determina inibição da sua proliferação<sup>8,9</sup>.

Em relação ao tratamento da nefrite lúpica, os principais objetivos são a prevenção da doença renal em estágio terminal e a diminuição do risco de doença renal crônica, bem como suas consequências. Além disso, pode haver melhora no controle pressórico e diminuição da morbidade associada à sobrecarga de fluidos, hipoalbuminemia e diminuição do risco de complicações vasculares<sup>10</sup>. Por ser um tratamento que engloba outros fatores além do uso dos imunossupressores, é de suma importância que outras medidas sejam tomadas a fim de que haja uma contribuição positiva para o quadro do paciente. Tais medidas englobam desde a orientação dietética, possível suplementação de vitamina D e mudanças no estilo de vida (como a cessão do tabagismo, por exemplo)<sup>11</sup>.

Na abordagem medicamentosa da nefrite lúpica, lança-se mão de uma fase de indução e uma fase de manutenção<sup>12</sup>. No tratamento inicial da fase aguda da Nefrite Lúpica, é feita a terapia de indução, utilizando os fármacos imunossupressores Ciclofosfamida ou MMF, sendo analisados por um período de 6 meses; a partir deste período até 24 meses, é introduzida a terapia de manutenção com a utilização da Ciclofosfamida, da Azatioprina ou do MMF em função de analisar a evolução do quadro<sup>12</sup>.

O MMF não mostrou superioridade sobre a CFM para a terapia de indução da Nefrite Lúpica, comparando ao final de 24 semanas de tratamento. Quando estas drogas são usadas em combinação com prednisona, ambas apresentam eficácia similar<sup>13</sup>.

O objetivo geral foi avaliar a resposta terapêutica do tratamento da Nefrite Lúpica com Azatioprina, Ciclofosfamida e Micofenolato de Mofetil.

Os objetivos específicos foram detalhar as indicações do uso da Ciclofosfamida ou do MMF na terapia de indução, descrever as indicações para o uso da Ciclofosfamida, Azatioprina ou do MMF na terapia de manutenção e observar a presença de comorbidades no grupo de estudo.

## **METODOLOGIA**

### **Tipo e local do estudo**

Estudo retrospectivo de caráter descritivo, com revisão de prontuários de pacientes atendidos entre os anos de 2006 e 2011, no serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL) / Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), vinculados à Universidade Federal

do Amazonas (UFAM). O projeto está registrado na Plataforma Brasil – Ministério da Saúde sob o número CAAE 02280112.0.0000.5020.

### **População do Estudo**

O serviço de Reumatologia do AAL atende cerca de 700 pacientes. Destes, estima-se que 30% (n=105) têm diagnóstico de Nefrite Lúpica. No período, 50 pacientes foram acometidos com Nefrite Lúpica, os quais fizeram o uso de um ou mais imunossuppressores (Azatioprina, Ciclofosfamida e Micofenolato de Mofetil) para o tratamento da Nefrite Lúpica, sendo este nosso grupo de estudo (N).

### **Critérios de Inclusão e Exclusão**

Quanto aos critérios de inclusão dos pacientes no estudo, foram utilizados os critérios propostos pelo American College of Rheumatology (ACR)<sup>14</sup>, acompanhados no serviço de Reumatologia do AAL, possuindo obrigatoriamente o critério “Acometimento Renal” / “Nefrite Lúpica”, ou pacientes cuja biópsia renal evidenciou Nefrite Lúpica Classe III, IV ou V pela Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e que fizeram uso de imunossupressor (Azatioprina, Ciclofosfamida e Micofenolato de Mofetil) por no mínimo 6 meses para terapia de indução ou manutenção.

Quanto aos critérios de Exclusão, têm-se os pacientes com Acometimento Renal anterior a 2006, pacientes com Nefrite Lúpica Classe I, II ou VI na biópsia renal e prontuários com dados incompletos.

### **Desenho do estudo**

Foi realizada revisão de prontuários a fim de identificar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com LES. Dentre os dados analisados, têm-se: procedência, sexo, idade do início da doença, tempo de evolução, critérios diagnósticos do lúpus, história de fatores de risco para DAC e outras comorbidades, manifestações clínicas iniciais, evolutivas e alterações laboratoriais e tratamento.

Para os pacientes com diagnóstico de Nefrite Lúpica, foi analisado o tratamento com base nos imunossuppressores (Azatioprina, Ciclofosfamida e Micofenolato de Mofetil) para terapia de indução e de manutenção por um período mínimo de 6 meses.

### **Para resposta terapêutica, foi considerada melhora:**

Os pacientes que tiverem os níveis da proteinúria abaixo de 500mg, urinálise normal e creatinina sérica < 1,2 mg/dL.

### **Foi considerada falha terapêutica:**

Os pacientes com persistência dos níveis de proteinúria e que progrediram para insuficiência renal crônica.

### Coleta de dados no momento da indicação terapêutica:

Foram descritas as características clínicas e laboratoriais através de variáveis registradas em prontuário na consulta em que foi indicado o tratamento. Parâmetros avaliados: dosagem de creatinina sérica; dosagem de albumina sérica; proteinúria de 24 horas; alterações na urinálise; resultado da biópsia renal; presença de comorbidades como dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial e medicamentos em uso.

### Coleta de dados após o término do tratamento:

Foram coletados dados referentes ao tratamento realizado no período de 6 a 18 meses de acordo com a resposta clínica e laboratorial de cada paciente, identificando a ocorrência de melhora ou de falha terapêutica.

### Consolidação e Análise dos dados

As informações foram registradas em um banco de dados sendo utilizado o programa Epi Info. 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, sendo utilizados média e desvio padrão para dados com distribuição normal; e mediana e limites, para dados com distribuição assimétrica. Foi considerada significância estatística os resultados que apresentaram  $p \leq 0,05$  com intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

Durante a realização do estudo, foram revisados 507 prontuários de pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico, de acordo com os critérios do ACR<sup>14</sup>, acompanhados no período de janeiro de 2006 a julho de 2011, no Ambulatório Araújo Lima. Destes, 47 foram incluídos no referido estudo por preencherem todos os critérios de inclusão. (Tabela 1).

**Tabela 1.** Gênero, Idade, Idade do diagnóstico, Tempo de doença, Tempo de acompanhamento e critérios diagnósticos (ACR)<sup>14</sup> dos 47 pacientes incluídos no estudo.

Variáveis	Fi	%	Mínimo	Média	DP	Máximo
<b>Idade (anos)</b>			12	30,85	7,85	49
<b>Sexo</b>						
Masculino	2	4,26%				
Feminino	45	95,74%				
<b>Idade de Início da doença (anos)</b>			10	22,49	7,14	35
<b>Tempo de Doença (anos)</b>			2	9,10	4,67	21
<b>Tempo de acompanhamento (anos)</b>			2	0,52	3,62	20
<b>Critérios Diagnósticos do ACR</b>			2	5,08	1,36	9

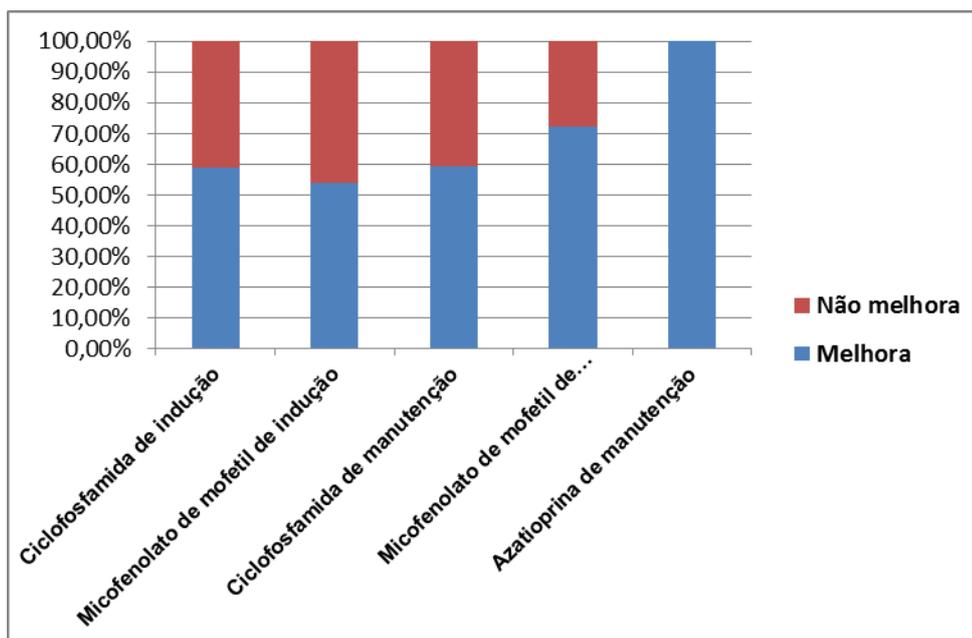
DP: desvio padrão - fi: frequência absoluta simples - ACR: American College of Rheumatology

Dos 47 pacientes, 12 realizaram biópsia renal, sendo que 2 tiveram 2 classes diferentes em uma mesma biópsia, totalizando então um número de 14 biópsias. Dessas 14 biópsias, a classe IV ou proliferativa difusa (Segundo a classificação da Nefrite Lúpica da Organização Mundial de Saúde) prevaleceu sobre as demais. Os demais pacientes incluídos no estudo foram baseados em evidências clínicas/laboratoriais conforme os critérios de inclusão. Referente às comorbidades apresentadas, HAS (42 pacientes) e dislipidemia (31 pacientes) foram as mais prevalentes.

Os esquemas terapêuticos são realizados em dois momentos. O primeiro se refere à terapia de indução (período que corresponde aos 6 primeiros meses), podendo ser utilizados os imunossuppressores CFM e MMF neste momento. No presente estudo, dos 47 pacientes, 34 iniciaram a terapia de indução com CFM, 13 com MMF e nenhum paciente com AZA (pois o mesmo normalmente só é utilizado para terapia de manutenção). O segundo momento se refere à terapia de manutenção (período a partir da resposta do paciente a terapêutica, que normalmente acontece depois dos 6 meses), em que são utilizados a CFM, MMF ou AZA. Sob esta terapia, dos 34 pacientes que iniciaram com CFM, 27 mantiveram com CFM. Em relação aos 7 pacientes restantes, 5 mudaram para MMF e 2 passaram a utilizar AZA. Apesar de tais mudanças, todos mantiveram a doença controlada. Dentre os 13 pacientes que iniciaram com MMF, todos permaneceram com esta medicação durante toda a manutenção terapêutica, tendo como resultado uma melhora em torno de 70%.

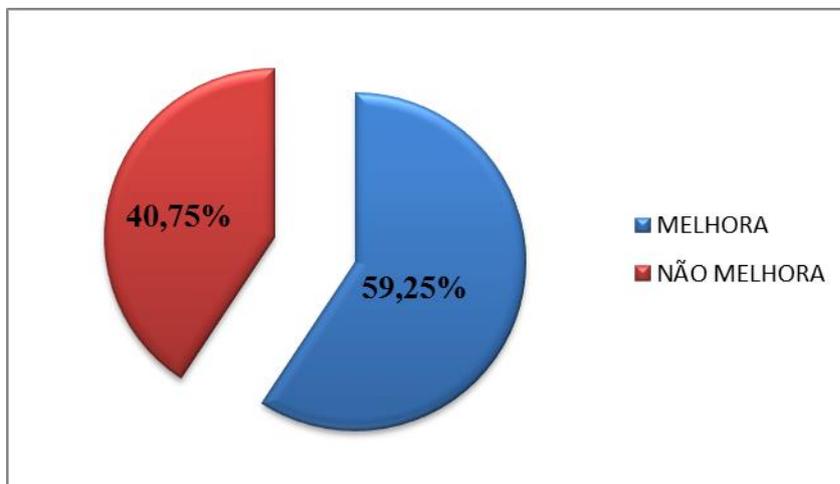
Baseado nos momentos de indicação de uso dos imunossuppressores (início e após 18 meses), os pacientes responderam com melhora ou não melhora à terapia, lembrando que a melhora é caracterizada pela remissão da doença. Na terapia de indução, dos 34 pacientes que iniciaram com CFM, 20 (58,82%) apresentaram melhora; e dos 13 pacientes que iniciaram com MMF, 7 (53,85%) melhoraram. Já na terapia de manutenção, dos 27 pacientes com CFM, 16 (59,25%) apresentaram melhora; dos 18 pacientes com MMF, 13 (72,22%) responderam bem; e dos 2 pacientes com AZA, 2 (100%) mantiveram o controle da doença. (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** Resposta do tratamento dos 47 pacientes com Azatioprina, Ciclofosfamida ou Micofenolato de mofetil na terapia de indução e na manutenção.

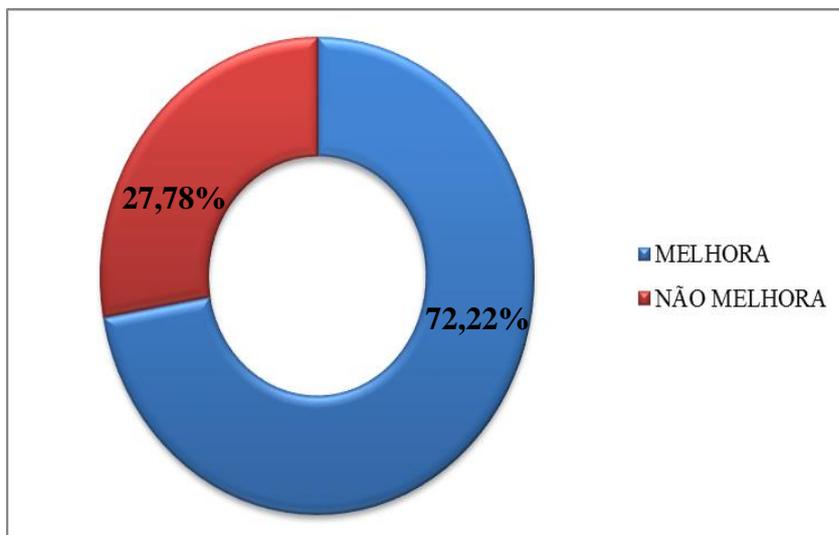


As análises das respostas terapêuticas de cada medicação do final do tratamento estão evidenciadas nos gráficos 2 e 3.

**Gráfico 2.** Resposta, ao final de 18 meses, dos 27 pacientes com nefrite lúpica tratados com ciclofosfamida na terapia de manutenção.



**Gráfico 3.** Resposta, ao final de 18 meses, dos 18 pacientes com nefrite lúpica tratados com Micofenolato de mofetil na terapia de manutenção.



Após 18 meses de tratamento, a resposta terapêutica dos pacientes foi analisada com base nos valores da proteinúria. Através dela, podemos observar que dos 47 pacientes, 31 evoluíram com normalização da proteinúria, enquanto 16 permaneceram com a doença em atividade (Tabela 2). Dentre os 16 que apresentaram falha terapêutica, 4 evoluíram para insuficiência renal crônica, estando estes em uso de Ciclofosfamida.

**Tabela 2.** Proteinúria dos 47 pacientes incluídos no estudo após o final do tratamento.

RESPOSTA	PROTEINÚRIA			
	N	MÉDIA	DP	P-VALOR
NÃO	16	1,90	1,97	0,019
SIM	31	0,56	0,92	

N: número de pacientes – DP: desvio padrão

## DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou a predominância do LES no sexo feminino, conforme dados da literatura. A relação entre os sexos é de 9 a 10 mulheres para 1 homem, dado inferior ao encontrado neste estudo, em que a relação foi muito superior, de 22,5 mulheres para cada 1 homem (sendo que esta proporção no nosso equivale apenas a Nefrite Lúpica e não no Lúpus em geral). A média de idade foi de aproximadamente 30 anos. Referente à idade do início do diagnóstico, nosso estudo encontrou uma média de 22,49 anos e variando em  $\pm 7,14$  anos.

Em relação ao tempo de acompanhamento da doença em que nosso estudo apresentou uma média de 0,52 anos. Este baixo valor está relacionado a duas situações: aos doentes que abrem o quadro com nefrite e àqueles que apresentam nefrite ao longo da doença. Um estudo realizado em Belo Horizonte comprova este fato, ao evidenciar uma média muito superior, de 3,5 anos<sup>15</sup>.

Este referido estudo apresentou uma média de 5,08 critérios e um desvio padrão de 1,36, estando dentro do que mostra a literatura.

Sobre a nefrite lúpica, esta é classificada de acordo com o padrão histológico. Dos 47 pacientes, 14 realizaram biópsia e destes, 9 eram da classe IV, classe predominante. O aumento das comorbidades durante a evolução dos pacientes foi um fato irrelevante, levando em consideração que um período de acompanhamento de 18 meses foi insuficiente para que os pacientes pudessem recuperar seu estado de normalidade em relação a estas comorbidades.

Os esquemas terapêuticos que mais prevaleceram no nosso estudo foram a CFM nas terapias de indução e manutenção. Uma porcentagem de 56,3% dos pacientes que iniciaram a terapia com CFM ou com MMF obtiveram resposta terapêutica. O mesmo aconteceu na terapia de manutenção, com ambos apresentando uma resposta similar ao tratamento, evidenciado pela taxa de resposta em torno de 60%.

Um estudo realizado em 2005, ao analisar uma amostra de 140 pacientes com nefrite lúpica, em que 71 pacientes utilizaram MMF e 69 pacientes utilizaram CFM, constatou que, após 6 meses de tratamento, que o MMF foi superior à CFM durante a terapia de indução, para fins de remissão da doença e na obtenção de maior segurança da medicação. Este mesmo estudo mostrou que durante o início de terapia, a CFM apresentou uma resposta similar ao MMF<sup>16</sup>.

Um estudo produzido em 2000 analisou a eficácia do MMF na terapia de manutenção, separando dois grupos com uma amostra semelhante a este estudo, um recebendo CFM e outro MMF e verificando após 12 meses a porcentagem de remissão completa da doença. Ao final da análise, concluiu que o MMF foi superior a CFM na terapia de manutenção<sup>17</sup>, divergindo do presente estudo.

Em estudo realizado em 2005, em Hong-Kong, ao analisar uma pequena amostra de 64 pacientes, onde 33 estavam sob uso de MMF e 31 sob uso de CFM + AZA, um estudo observou que mais de 90% dos 2 grupos responderam bem as medicações, chegando à conclusão de que tanto o MMF quanto a CFM + AZA apresentaram eficácia similar nas terapias de indução e manutenção<sup>18</sup>.

Outra análise, realizada em 2014, também constatou que não houve diferença estatística significativa em relação à segurança e eficácia quanto ao uso da Ciclofosfamida e do Micofenolato de mofetil na fase de manutenção do tratamento da nefrite lúpica. Porém, esta informação ainda pode ser considerada questionável por conta da heterogeneidade dos dados incluídos nesta análise<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

Neste estudo, concluímos que o tratamento da Nefrite Lúpica com Ciclofosfamida e Micofenolato de mofetil foi eficaz, não havendo diferença estatística entre os mesmos.

Os dados nos revelaram que as comorbidades, HAS e dislipidemia, além de terem sido mais prevalentes, também acompanharam os pacientes durante toda a evolução do tratamento, não havendo redução das mesmas.

## REFERÊNCIAS

1. Bezerra ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC, Santos SQ, Castro MA, Trindade MC, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. *Rev Bras Reumatol.* 2005; 45(6):339-342.
2. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JTC, Santiago MB, et al. Consenso Brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol.* 2002; 42(6):362-370.
3. Liu LL, Li XL, Wang LN, Yao L, Fan QL, Li ZL. Successful Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus Complicated With Autoimmune Thyroid Disease Using Double-Filtration Plasmapheresis: A Retrospective Study. *J Clin Apher.* 2011;26(4):174-180.
4. Sato EI. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: SATO, E. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA.* São Paulo: Editora Manole; 2004. p.139-154.
5. Lenz O, Waheed AA, Baig A, Pop A, Contreras G. Lupus Nephritis: Maintenance Therapy for Lupus Nephritis – Do we know have a plan? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(1):162-171.
6. Halady E, Cervera R. Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? *Reumatologia.* 2016; 54(2): 61-66.
7. Crow MK. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. *Cecil Medicina.* 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, v.2, p. 2326-2338.

8. Andrade LCF, do Carmo PAV, do Carmo WB, de Paula RB, Bastos MG. Treatment of Glomerular Disease With Mycophenolate Mofetil. *J Bras Nefrol.* 2005;27(3):124-129
9. Suehiro RM, Liphaut BL, Facó MM, Campos LMMA, Silva CAA. Uso de Micofenolato Mofetil em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil e Nefrite Refratária. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44(5):390-396.
10. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2014;53(5):834-838.
11. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev. Bras. Reumatol.* 2015;55(1):1-21.
12. Ward MM. Recent clinical trials in lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40(3): 519-535.
13. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-1895.
14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-1277.
15. Cruz BA. Atualização em Reumatologia: Nefrite Lúpica. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48(3):173-177.
16. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2219-2228.
17. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1156-1162.
18. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1076-1084.