



OPEN ACCESS

# Primeira diretriz latino-americana para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico: Grupo Latino Americano de Estudio do Lúpus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) – Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR)

Bernardo A Pons-Estel,<sup>1</sup> Eloísa Bonfa,<sup>2</sup> Enrique Soriano,<sup>3</sup> Mario H Cardiel,<sup>4</sup> Ariel Izcovich,<sup>5</sup> Federico Popoff,<sup>5</sup> Juan M Criniti,<sup>5</sup> Gloria Vásquez,<sup>6</sup> Loreto Massardo,<sup>7</sup> Margarita Duarte,<sup>8</sup> Leonor A Barile-Fabris,<sup>9</sup> Mercedes A García,<sup>10</sup> Mary-Carmen Amigo,<sup>11</sup> Graciela Espada,<sup>12</sup> Luis J Catoggio,<sup>3</sup> Emilia Inoue Sato,<sup>13</sup> Roger A Levy,<sup>14</sup> Eduardo M Acevedo Vásquez,<sup>15</sup> Rosa Chacón-Díaz,<sup>16</sup> Claudio M Galarza Maldonado,<sup>17</sup> Antonio J Iglesias Gamarra,<sup>18</sup> José Fernando Molina,<sup>19</sup> Óscar Neira,<sup>20</sup> Clóvis A Silva,<sup>21</sup> Andrea Vargas Peña,<sup>22</sup> José A Gómez-Puerta,<sup>23</sup> Marina Scolnik,<sup>3</sup> Guillermo J Pons-Estel,<sup>1,24</sup> Michelle R Ugolini-Lopes,<sup>2</sup> Verónica Savio,<sup>25</sup> Cristina Drenkard,<sup>26</sup> Alejandro J Alvarellos,<sup>27</sup> Manuel F Ugarte-Gil,<sup>28,29</sup> Alejandra Babini,<sup>25</sup> André Cavalcanti,<sup>30</sup> Fernanda Athayde Cardoso Linhares,<sup>22</sup> María Jezabel Haye Salinas,<sup>27</sup> Yurilis J Fuentes-Silva,<sup>31</sup> Ana Carolina Montandón de Oliveira e Silva,<sup>32</sup> Ruth M Eraso Garnica,<sup>33</sup> Sebastián Herrera Uribe,<sup>34</sup> Diana Gómez-Martín,<sup>35</sup> Ricardo Robaina Sevrini,<sup>36</sup> Rosana M Quintana,<sup>1,24</sup> Sergio Gordon,<sup>37</sup> Hilda Fragoso-Loyo,<sup>35</sup> Violeta Rosario,<sup>38</sup> Verónica Saurit,<sup>27</sup> Simone Appenzeller,<sup>39</sup> Edgard Torres dos Reis Neto,<sup>13</sup> Jorge Cieza,<sup>40</sup> Luis A González Naranjo,<sup>5</sup> Yelitza C González Bello,<sup>41</sup> María Victoria Collado,<sup>42</sup> Judith Sarano,<sup>42</sup> Soledad Retamozo,<sup>27</sup> María E Sattler,<sup>43</sup> Rocío V Gamboa-Cárdenas,<sup>38</sup> Ernesto Cairoli,<sup>36</sup> Silvana M Conti,<sup>24</sup> Luis M Amezcua-Guerra,<sup>44</sup> Luis H Silveira,<sup>45</sup> Eduardo F Borba,<sup>2</sup> Mariana A Pera,<sup>10</sup> Paula B Alba Moreyra,<sup>46</sup> Valeria Arturi,<sup>10</sup> Guillermo A Berbotto,<sup>43</sup> Cristian Gerling,<sup>37</sup> Carla A Gobbi,<sup>46</sup> Viviana L Gervasoni,<sup>24</sup> Hugo R Scherbarth,<sup>37</sup> João C Tavares Brenol,<sup>47</sup> Fernando Cavalcanti,<sup>30</sup> Lilian T Lavras Costallat,<sup>39</sup> Nilzio A Da Silva,<sup>32</sup> Odirlei A Monticielo,<sup>47</sup> Luciana Parente Costa Seguro,<sup>2</sup> Ricardo M Xavier,<sup>47</sup> Carolina Llanos,<sup>48</sup> Rubén A Montúfar Guardado,<sup>49</sup> Ignacio García de la Torre,<sup>50</sup> Carlos Pineda,<sup>51</sup> Margarita Portela Hernández,<sup>52</sup> Álvaro Danza,<sup>53</sup> Marlene Guibert-Toledano,<sup>54</sup> Gil Llerena Reyes,<sup>54</sup> María Isabel Acosta Colman,<sup>8</sup> Alicia M Aquino,<sup>8</sup> Claudia S Mora-Trujillo,<sup>40</sup> Roberto Muñoz-Louis,<sup>38</sup> Ignacio García Valladares,<sup>41</sup> María Celeste Orozco,<sup>55</sup> Paula I Burgos,<sup>48</sup> Graciela V Betancur,<sup>55</sup> Graciela S Alarcón,<sup>56,57</sup> de parte del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) y la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR).

## RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença autoimune complexa e heterogênea, representa um desafio significativo tanto para o diagnóstico como para o tratamento. Na América latina existem situações específicas enfrentadas por pacientes com LES que devem ser consideradas no desenvolvimento de diretrizes terapêuticas.

O objetivo do estudo é desenvolver diretrizes de prática clínica para pacientes latino-americanos com lúpus. Duas equipes independentes (reumatologistas com experiência clínica no manejo do lúpus e metodologistas) tiveram uma reunião inicial na Cidade do Panamá, Panamá, em abril de 2016. Eles selecionaram uma lista de perguntas para os problemas clínicos mais comumente vistos em

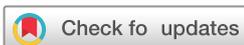
**Editora de manejo**  
Josef S Smolen

Para afiliações numeradas,  
consulte o fim do artigo

**Correspondência para**  
Dr Mario H Cardiel, Centro de  
Investigación Clínica de Morelia  
SC Morelia, México;  
mhcardiel@hotmail.com

BAP-E, EB, ERS y MHC  
contribuíram igualmente

Recebido em 2 de abril de 2018  
Revisado em 26 de junho de 2018  
Aceito em 28 de junho de 2018



© Autor(es)(o seu(s)  
empregador(es)) 2018.  
Reutilização permitida sob CC  
BY-NC.  
Não reutilização comercial.  
Veja os direitos e permissões.  
Publicado pelo BMJ.

**Para citar:** Pons-Estel BA,  
Bonfa E,  
Soriano ER, *et al.*  
*Ann Rheum Dis* Epub à  
frente de impressão: [favor  
incluir o dia mês e ano].  
doi: 10.1136/  
annrheumdis-2018-213512

pacientes latino-americanos com LES. Estas foram abordadas com as melhores evidências disponíveis e resumidas em um formato padronizado seguindo a abordagem da *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Todas as recomendações preliminares foram discutidas em uma segunda reunião presencial em Washington DC, em novembro de 2016. Como resultado, nove seções organizadas de acordo com órgão/sistema são apresentadas com os principais resultados. Uma abordagem de tratamento abrangente foi adicionada. Foi dada ênfase especial às questões de implementação regional. As melhores opções farmacológicas foram examinadas para as manifestações musculoesqueléticas, muco cutâneas, renais, cardíacas, pulmonares, neuropsiquiátricas, hematológicas e a síndrome antifosfolípide. Os papéis das principais opções terapêuticas (glicocorticoides, antimaláricos, agentes imunossupressores, plasmaferese, belimumabe, rituximabe, abatacepte, aspirina em baixas doses e anticoagulantes) foram resumidos em cada seção. Em todos os casos, benefícios e danos, níveis de evidência, valores e preferências, viabilidade, aceitabilidade e questões de equidade foram considerados para produzir uma recomendação com foco especial nos aspectos étnicos e socioeconômicos. As diretrizes para pacientes latino-americanos com lúpus foram desenvolvidas e podem ser usadas em contextos semelhantes.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença complexa multissistêmica autoimune que resulta, muitas vezes, em danos irreversíveis, diminuição da qualidade de vida e redução da expectativa de vida.<sup>1-3</sup> Fatores genéticos e ambientais desempenham papéis importantes na sua patogênese.<sup>4-8</sup> As manifestações e a gravidade da doença variam de acordo com a origem racial/étnica e status socio-econômico dos pacientes (SSE).<sup>9,10</sup> Dados do Grupo Latino Americano de Estudo do Lupus (GLADEL), Lúpus em Minorias: Nature VS Nurture (LUMINA) e o Registro Familiar de Lúpus e coortes de Repositório demonstraram que pacientes latino-americanos, mestiços norte-americanos (misto ameríndio e ascendência europeia), descendentes de africanos e nativos americanos desenvolvem lúpus precocemente,<sup>11,12</sup> embora atrasos no diagnósticos possam ocorrer.<sup>1</sup> Apresentam também doença mais grave com maiores níveis de atividade da doença,<sup>1</sup> acumulam mais danos em órgãos<sup>2</sup> e têm taxas mais altas de mortalidade,<sup>1</sup> decorrentes principalmente de atividade da doença e/ou infecções.<sup>1,3,13-15</sup>

Embora existam outras diretrizes para o tratamento do LES, há escassez de evidências para apoiar terapias específicas para pacientes com LES da América Latina.<sup>6-21</sup> Esse esforço regional considerou o impacto da origem racial/étnica<sup>1,10,22-28</sup> e SSE<sup>3,9</sup> em desfechos do LES e resposta ao tratamento.<sup>25,26</sup> Outras variáveis das medicações como custo e disponibilidade também foram levadas em consideração, pois afetam a adesão e são relevantes na tomada da decisão.<sup>27,28</sup> O GLADEL e a PANLAR uniram esforços para produzir estas diretrizes,<sup>29</sup> as quais são apresentadas por sistemas ou órgãos, embora as manifestações geralmente ocorram em mais de um sistema. Como o tratamento geralmente é direcionado à manifestação mais grave, este acaba por beneficiar também aquelas menos graves

## MÉTODOS

Dois equipes de trabalho logísticas e metodológicas constituídas por experientes reumatologistas latino-americanos e especialistas na GRADE desenvolveram um quadro para essa diretriz. Nove seções de órgão/sistema foram desenvolvidas baseadas nos principais resultados. Ênfase especial foi dada à revisão de problemas locais

## Quadro 1 GLADEL-PANLAR Diretrizes da América Latina para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico

### Princípios gerais

- O tratamento deve ser individualizado, especialistas e generalistas devem trabalhar juntos e o envolvimento ativo dos pacientes e seus familiares no plano terapêutico global deve ser enfatizado.
- O objetivo terapêutico deve ser alcançar e manter remissão ou baixa atividade de doença desde o diagnóstico e pelo maior tempo possível.
- O tratamento deve incluir foto proteção, diagnóstico e manejo da osteoporose, da doença cardiovascular e da síndrome metabólica, assim como prevenção de infecção, apoio psicológico e planejamento familiar
- Todos os pacientes com lúpus devem receber AMs, exceto aqueles que recusarem ou que apresentem contraindicações absolutas ao seu uso.
- GCs, se clinicamente necessários, independentemente das manifestações de doença do paciente, devem ser prescritos na mínima dose possível e pelo menor período de tempo.

AM, antimaláricos; GC, glicocorticoide; GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudo do Lupus; PANLAR, Pan-American League of Associations of Rheumatology

e publicações regionais. Foi utilizada a abordagem GRADE (<http://www.workinggroup.org>) respondendo às questões clínicas votadas como as mais relevantes pelo painel. A descrição da metodologia seguida para desenvolver essas diretrizes já foi publicada.<sup>29</sup> Todos os autores listados neste manuscrito participaram do planejamento, elaboração, revisão, aprovação final e são responsáveis por todos os aspectos do manuscrito. Nenhuma aprovação ética foi exigida pelas instituições. Apresentamos as recomendações finais e sua informação de apoio. Também foram considerados comentários de três pacientes com LES.

## RESULTADOS

Para cada um dos subtítulos listados a seguir, o painel considerou intervenções baseadas na experiência, disponibilidade, acessibilidade e uma abordagem terapêutica gradual das diferentes alternativas. A terapia padrão (TP) foi definida como o uso de hidroxiquina (HCQ) e, se clinicamente indicado, glicocorticoides em baixa dose (GC) (prednisona  $\leq 7,5$ mg ou equivalente por menor tempo).<sup>24</sup> A cloroquina permanece uma alternativa para alguns dos países da América Latina onde a HCQ não está disponível e recomenda-se a monitorização cuidadosa de possíveis eventos adversos oculares. Princípios gerais são mostrados no quadro 1. Tabelas resumindo a evidência que foi considerada no processo são mostradas em tabelas suplementares online <https://doi.org/10.5061/dryad.bg8452h>

### Manifestações musculoesqueléticas

- Qual é o melhor tratamento para pacientes adultos com LES e manifestações musculoesqueléticas (ME)?

### Intervenções consideradas

(1) TP; (2) TP mais metotrexato (MTX); (3) TP mais leflunomida (LFN); (4) TP mais belimumabe; (5) TP mais abatacepte (ABT); (6) outras opções: azatioprina (AZA), micofenolato de mofetila (MMF), ciclosporina A (CsA) ou rituximabe (RTX) (quadros suplementares online S2.1.1, S2.1.4, S2.1.6,S2.1.7, S2.2.11, S2.1.11, S2.1.12, S2.1.14, S2.1.15, S2.1.17,S2.2.1, S2.2.2, S2.2.4, S3.1.1, S3.1.3 – S3.1.6, S3.2.1, S3.2.2,S12.2 – S12.5, S12.8 – S12.10).

**Tabela 1** Recomendações de GLADEL-PANLAR para lesões músculo-esqueléticas e manifestações cutâneas em pacientes com lúpus sistêmico eritematoso

Recomendações de tratamento	Qualidade da evidência	Força de recomendação
<b>Manifestações musculoesqueléticas (ME)</b>		
<i>Em pacientes adultos com manifestações ME de LES</i>		
Primeira linha: Use TP (GCs e AMs) sozinho, antes de adicionar outro IS.	Baixa	Fraco
Se a doença permanecer ativa após TP, adicione MTX, LFN, belimumabe ou ABT a outro IS.	De baixa a moderada	Fraca
<b>Manifestações cutâneas</b>		
<i>Em pacientes adultos com diferentes manifestações de lúpus cutâneo</i>		
Primeira linha: Use TP isolada preferencialmente antes de adicionar outro IS.	Baixa	Fraca
Se a doença permanecer ativa após TP adicione MTX, AZA, MMF, CsA, CICLO ou belimumabe a outro IS.	De baixa a moderada	Fraca

ABT, abatacepte; AM, antimaláricos; AZA, azatioprina; CsA, ciclosporina A; CICLO ciclofosfamida; GC, glicocorticoide; GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudo do Lupus; IS, imunossupressor; LFN, leflunomida; MMF, micofenolatomofetil; MTX, metotrexato; PANLAR, Liga Pan-Americana das Associações de Reumatologia; LES, lúpus eritematoso sistêmico; TP, Terapia padrão.

**Benefícios e danos**

Embora o painel tenha julgado que, comparado a TP isolada, adicionar MTX, LFN, belimumabe ou ABT é possível de se obter efeitos benéficos, uma proporção significativa de pacientes alcança o controle adequado dos sintomas com TP e podem ser poupados de efeitos adversos/custos excessivos associados a essas outras opções.

**Recomendação**

O painel sugere a TP isolada sobre a adição de outros imunossupressores (IS) em pacientes adultos com LES com manifestações ME (recomendação fraca baseada na baixa certeza das evidências). Sugere também a adição de MTX, LFN, belimumabe ou ABT para aqueles que não respondam à TP (fraca recomendação baseada na baixa a moderada certeza das evidências). Custo e disponibilidade podem favorecer o MTX (tabela 1).

**Manifestações cutâneas**

a. Qual é o melhor tratamento para pacientes adultos com diferentes manifestações do lúpus cutâneo?

**Intervenções consideradas**

(1) TP; (2) TP mais MTX; (3) TP mais AZA; (4) TP mais MMF; (5) TP mais CsA; (6) TP mais belimumabe; (7) TP mais ABT; (8) TP mais acitretina; (9) TP mais atacicepte; (10) TP mais ciclofosfamida (CICLO) (tabelas suplementares online S4.1.1 – S4.1.7, S4.2.1 – S4.2.5, S4.3.1, S4.4.1, S4.4.2, S4.5.1 - S4.5.13).

**Benefícios e danos**

O painel julgou que uma proporção significativa de pacientes alcança o controle adequado dos sintomas com TP e podem ser poupados os efeitos/custos adversos das outras terapias.

**Recomendação**

O painel sugere a TP isolada preferencialmente adição de outros IS em

pacientes adultos com LES e manifestações cutâneas (recomendação fraca com base na baixa certeza das evidências). Sugere também a adição de MTX, AZA, MMF, CsA, CICLO ou belimumabe a pacientes que não respondam à TP (recomendação fraca baseada com base na baixa a moderada certeza das evidências). Custo e disponibilidade podem favorecer MTX e AZA (tabela 1).

**Manifestações renais nos adultos**

a. Qual é o melhor tratamento de indução para pacientes adultos com nefrite lúpica?

**Intervenções consideradas**

(1) GCs; (2) GCs mais alta dose de CICLO; (3) GCs mais baixas doses CICLO; (4) GCs mais MMF; (5) GCs mais RTX mais MMF; (6) GCs mais tacrolimus (TAC); (7) GCs mais AZA (tabelas suplementares online S1.1.1.2, S1.1.1.7, S1.1.1.8, S1.1.1.10, S1.1.2.2, S1.1.2.5, S1.1.2.7, S1.1.3.2, S1.1.4.1, S1.2.6).

**Benefícios e danos**

Com base nas evidências identificadas, o painel concluiu que comparado com o uso isolado de GCs, a adição de outros IS (CICLO, MMF ou TAC) está associada a benefícios significativos, maiores taxas de remissão e menores taxas de progressão para doença renal terminal (DRT). Comparações diretas entre MMF, TAC e alta dose de CICLO mostraram que MMF e TAC estão associados com menos efeitos adversos do que CICLO em altas doses. Entre baixas doses e altas doses de CICLO o resultado favorece a primeira opção devido ao melhor perfil de segurança, com eficácia comparável, embora esta conclusão seja baseada em estudo que incluiu predominantemente caucasianos. O RTX não ofereceu benefícios adicionais quando associado ao MMF.

**Recomendação**

O painel recomenda TP (GCs e AM) em adição a um IS (CICLO em doses altas ou baixas, MMF ou TAC) em lugar do uso isolado de GCs para a indução de pacientes com doença renal relacionada ao LES (forte recomendação baseada na certeza moderada das evidências. Embora mais descendentes afro-americanos e pacientes hispânicos tenham respondido ao MMF do que à CICLO (25), o acesso limitado ao MMF e ao TAC em vários países da América Latina, devido principalmente a questões econômicas, faz com que a CICLO possa ser a melhor alternativa para indução (doses altas ou baixas) nessas regiões (tabela 2).

b. Qual é o melhor tratamento de manutenção para pacientes adultos com nefrite lúpica?

**Intervenções consideradas**

Recomendações são aplicáveis a pacientes que apresentem remissão total ou parcial após terapia de indução com o objetivo de manter remissão prolongada, evitar recidivas e buscando melhores desfechos a longo prazo. As seguintes intervenções foram consideradas: (1) AZA; (2) MMF; (3) CICLO; (4) TAC; e (5) CsA (tabelas suplementares online S1.1.1.7, S1.1.2.1, S1.1.2.2, S1.2.1, S1.2.3, S1.2.4, S1.2.5, S1.2.6, S1.2.7).

**Benefícios e danos**

O painel concluiu que o uso de agentes IS por longo prazo durante a terapia de manutenção prolonga a função renal estável, reduz a proteinúria, aumenta a sobrevida renal e minimiza a toxicidade dos GCs. AZA, CICLO, MMF e CsA parecem ter eficácia equivalentes, mas o MMF e a AZA apresentam melhor perfil de segurança, especialmente em relação à toxicidade gonadal e controle da pressão arterial. Encontramos muito baixa a certeza da evidência para TAC como terapia de manutenção, com estudos restritos principalmente a populações asiáticas.

## Recomendação

**Tabela 2** Recomendações do GLADEL-PANLAR para nefrite do LES em adultos e de início na infância

Recomendações de tratamento	Qualidade da evidência	Força de recomendação
<b>Terapia de indução para pacientes adultos com nefrite relacionada ao lúpus</b>		
Use TP (GCs e AMs) mais outros agentes IS (CICLO, MMF ou TAC) sobre GCs isoladamente.	Moderada	Forte
<b>Terapia de manutenção para pacientes adultos com nefrite relacionada ao lúpus</b>		
Use MMF ou AZA sobre CICLO.	Baixa	Forte*
<b>Terapia de indução para paciente com lúpus de início na infância com nefrite relacionado ao lúpus</b>		
Use altas doses de GCs (prednisona 1-2mg/kg/dia, máximo de 60mg/dia) mais outro agente IS (MMF ou CICLO) sobre altas doses de GCs.	Baixa	Fraca
<b>Terapia de indução para paciente com lúpus de início na infância com nefrite relacionado ao lúpus</b>		
Use MMF ou AZA sobre CICLO.	Baixa	Fraca

\* Recomendação forte apoiada em alta certeza em menos eventos adversos com MMF ou AZA do que com a CICLO.

AM, antimaláricos; AZA, azatioprina; CICLO, ciclofosfamida; GC, glicocorticoide; GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudo do Lúpus; IS, imunossupressor; MMF, micofenolato de mofetila; PANLAR, Liga Pan-Americana das Associações de Reumatologia; TP, Terapia padrão; TAC, tacrolimus.

### Recomendação

O painel recomenda AZA ou MMF sobre CICLO para terapia de manutenção de nefrite lúpica (forte recomendação baseado na baixa certeza de evidência, uma vez que a certeza da melhor eficácia do MMF ou AZA sobre CICLO é baixa, mas a certeza de evidência de menos efeitos adversos é alta). Problemas de custo e disponibilidade podem favorecer a AZA (tabela 2).

### Nefrite lúpica com início na infância

a. Qual é o melhor tratamento de indução para nefrite lúpica de início na infância (LESj)?

#### Intervenções consideradas

(1) MMF + GCs; (2) CICLO + GCs; (3) GCs (tabela complementar *online* S9.2.3).

#### Benefícios e danos

O painel concluiu que tanto o MMF como os GCs em altas doses (prednisona 1 a 2mg/kg/dia, máximo de 60mg/dia) e CICLO mais dose alta de GCs estão associados a benefícios significativos em comparação com GCs isolados. Nenhuma diferença significativa entre essas duas alternativas foi observada. O painel apontou que efeitos farmacocinéticos distintos do MMF no LESj podem existir, o que pode requerer um aumento da dose. (30) Risco de redução da reserva ovariana e anormalidades espermáticas devem ser consideradas em pacientes com LESj tratados com CICLO.

#### Recomendação

O painel sugere alta dose de GCs mais MMF ou CICLO sobre altas doses de GCs isoladamente em pacientes com LEj como terapia de indução (baixa recomendação baseada na baixa certeza das evidências). Custo e disponibilidade podem favorecer CICLO apesar do risco de toxicidade gonadal (tabela 2).

b. Qual o melhor tratamento de manutenção para LESj?

#### Intervenções consideradas

(1) TP mais MMF; (2) TP mais AZA (tabela suplementar *online* S9.2.3).

#### Benefícios e danos

O painel concluiu que o MMF ou AZA diminui a ocorrência de Doença Renal Terminal (DRT) sem eventos adversos significativos, como terapia de manutenção para LESj. O painel apontou que efeitos farmacocinéticos diferentes do MMF na LESj podem existir, o que pode exigir aumento da dosagem.<sup>30</sup>

#### Recomendação

O painel sugere MMF ou AZA preferencialmente a CICLO para pacientes com LESj que tiveram resposta parcial ou completa à terapia de indução (recomendação fraca baseada na baixa certeza de evidência). Custo e pouca disponibilidade podem favorecer a AZA (tabela 2).

### Manifestações cardíacas

a. Qual é o melhor tratamento para pericardite aguda relacionada ao lúpus em pacientes adultos?

#### Intervenções consideradas

(1) TP mais colchicina; (2) TP mais anti-inflamatório não esteroide (AINEs); (3) TP mais belimumabe; (4) dose baixa a moderada de GCs por 4 semanas e redução lenta (tabelas suplementares *online* S6.2.1 e S6.3.1).

#### Benefícios e danos

Com base nas evidências identificadas, o painel concluiu que o uso de TP combinado com colchicina está associado a benefícios (diminuição da taxa de recorrência de pericardite) comparado com a TP isolada. Belimumabe provavelmente fez pouca ou nenhuma diferença na melhora dos sintomas relacionados à pericardite.

#### Recomendação

O painel sugere TP mais colchicina sobre TP mais AINEs ou belimumabe em pacientes com pericardite aguda relacionada ao LES (recomendação fraca baseada na baixa certeza das evidências) (Tabela 3).

**Tabela 3** Recomendações de GLADEL-PANLAR para cardiopatias e manifestações pulmonares

Recomendações de tratamento	Qualidade da evidência	Força de recomendação
<b>Manifestações cardíacas</b>		
<i>Em pacientes adultos com pericardite aguda relacionada ao lúpus</i>		
Use TP mais colchicina sobre TP mais AINEs ou belimumabe.	Baixa	Fraca
<b>Manifestações pulmonares</b>		
<i>Em paciente adulto com hemorragia alveolar difusa relacionada ao lúpus</i>		
Use GC intravenoso mais CICLO e/ou Ig intravenosa e/ou PF ou RTX sobre os GCs isolados.	Muito baixa	Forte*

\* Forte recomendação apoiada em possíveis benefícios no contexto de uma situação de risco de vida. CICLO, ciclofosfamida; GC, glicocorticoide; GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudo do Lúpus; IgIV, imunoglobulina endovenosa; AINE, anti-inflamatório não esteroide; PANLAR, Pan-American League of Association of Rheumatology; RTX, rituximabe; TP, tratamento padrão; PF, plasmaferese.

## Manifestações pulmonares

- a. Qual o melhor tratamento para a Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) relacionada ao lúpus?

### Intervenções consideradas

(1) Doses altas de GCs mais CICLO; (2) alta dose de GCs mais imunoglobulina intravenosa (IgIV); (3) altas doses de GCs mais plasmaférese (PF); (4) GCs em altas dose mais RTX (tabelas suplementares *online* S6.1.1 e S6.1.2).

### Benefícios e danos

Na ausência de evidências confiáveis sobre os efeitos das diferentes intervenções neste cenário e considerando a alta taxa de mortalidade por HAD, o painel decidiu que abordagem agressiva e precoce é mandatória sem priorizar uma intervenção sobre a outra.

### Recomendação

O painel recomenda que pacientes com HAD relacionados ao LES sejam tratados com GCs intravenosos mais CICLO e/ou IgIV e/ou PF e/ou RTX sobre os GCs isolados (forte recomendação com base em certeza da evidência muito baixa, uma vez que possíveis benefícios existem em situações de risco de vida). Custo e disponibilidade podem favorecer o GC mais a CICLO (tabela 3).

## Manifestações neuropsiquiátricas

- a. Qual é o melhor tratamento para pacientes adultos com manifestações neuropsiquiátricas agudas graves relacionados ao lúpus?

### Intervenções consideradas

(1) alta dose de GCs; (2) alta dose de GCs mais CICLO; e (3) dose alta GCs mais RTX (tabelas suplementares *online* S5.1.1, S5.1.2, S5.1.3, S5.1.6, S5.2.1, S5.2.3, S5.3.3, S5.4.1, S5.4.3, S5.5.1, S5.5.2, S5.6.1).

### Benefícios e danos

O painel concluiu que ambas as opções (GCs mais CICLO e GCs mais RTX) foram associados a mais benefícios e danos moderados em comparação com GCs mais placebo em pacientes com manifestações neurológicas agudas. Nenhum estudo comparando essas duas opções foi identificado. Em termos de LES com manifestações neurológicas graves, os ensaios clínicos com GCs e CICLO focaram tanto nas manifestações neurológicas gerais quanto nas manifestações específicas como convulsões, psicose, mielite, neuropatia periférica, doença do tronco cerebral e neurite óptica. Não foram encontrados dados sobre outras manifestações neuropsiquiátricas. O painel ponderou que o nível de evidência era melhor para a CICLO do que o RTX, e que o RTX foi avaliado apenas em pacientes refratários.

### Recomendação

O painel sugere o uso de GCs mais CICLO preferencialmente sobre o uso dos GCs isolados ou GCs mais RTX para o tratamento de manifestações neurológicas graves em pacientes com LES (recomendação fraca baseada em baixa certeza de e evidência). Custo e disponibilidade podem favorecer o uso da CICLO (tabela 4).

## Manifestações hematológicas

- a. Quais são as melhores intervenções para pacientes com anemia hemolítica aguda grave relacionada ao lúpus (hemoglobina  $\leq$  8g/dl)?

### Intervenções consideradas

(1) alta dose de GCs; (2) GCs mais RTX (tabelas suplementares *online* S7.1.12 e S7.1.13).

### Benefícios e danos

O painel concluiu que, comparado com os GCs isolados como terapia de primeira linha, a adição de RTX fornece efeitos benéficos moderados (reduzindo o risco de atividade) e danos moderados

**Tabela 4** Recomendações de GLADEL-PANLAR para manifestações neuropsiquiatria e hematológicas

Recomendações de tratamento	Qualidade da evidência	Força de recomendação
<b>Manifestações neuropsiquiátricas</b>		
<i>Em pacientes adultos com manifestações neuropsiquiátricas agudas graves, relacionadas ao lúpus</i>		
Use os GCs mais CICLO sobre os GCs isolado ou os GCs mais RTX.	Baixa	Fraca
<b>Manifestações hematológicas</b>		
<i>Em doentes com anemia hemolítica aguda grave relacionada com lúpus (hemoglobina <math>\leq</math>8g/dl)</i>		
Use alta dose de GCs.	Baixa	Fraca
Se anemia com risco de vida ou anemia hemolítica permanece ativa use RTX. Custo e disponibilidade pode requerer o uso de IS sobre RTX.	Baixa	Fraca
<i>Em doentes com trombocitopenia grave relacionada com o lúpus (contagem de plaquetas <math>\leq</math> 30x10<sup>9</sup>/L)</i>		
Use alta dose de GCs.	Moderada	Fraca
Se tratamento de primeira linha falhar, ou sangramento com risco de vida, ou cirurgia de urgência ou infecções: Use IgIV com ou sem GCs ou RTX mais GCs. Custo e disponibilidade podem indicar o uso de IS preferencialmente ao RTX	Moderada	Forte

CICLO, ciclofosfamida; GC, glicocorticoide; GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudo do Lupus; IgIV, imunoglobulina endovenosa; IS, imunossupressor; PANLAR, Pan-American League of Association of Rheumatology; RTX, rituximabe.

(aumentando o risco de infecções). No entanto, o painel considerou os riscos associados ao RTX, bem como problemas de disponibilidade e custo da medicação.

### Recomendação

O painel sugere o uso de altas doses de GCs para pacientes com anemia hemolítica grave (recomendação fraca baseada em baixa certeza da evidência). Também sugere RTX para pacientes com anemia hemolítica com risco de vida e/ou na falha do tratamento com altas doses de GCs (recomendação fraca baseada na baixa certeza da evidência). Custo e disponibilidade, no entanto, podem levar ao uso de IS ao invés de RTX, embora não exista nenhum dado que suporte esta afirmação (tabela 4).

- a. Quais são as melhores intervenções para pacientes com trombocitopenia relacionada ao lúpus (contagem de plaquetas  $\leq$ 30x10<sup>9</sup>/L)?

### Intervenções consideradas

(1) alta dose de GCs; (2) alta dose de GCs mais RTX; (3) alta dose GCs mais IgIV (tabelas suplementares *online* S7.1.12, S7.1.13, S7.1.15).

### Benefícios e danos

O painel concluiu que, comparado com os GCs isolados como primeira linha de terapia, RTX e IgIV apresentam efeitos benéficos moderados (aumentando a contagem de plaquetas). Os efeitos deletérios foram julgados como moderados para RTX (aumento de infecções) e baixos para IgIV (reações de infusão). O painel ponderou os riscos associados ao RTX, bem como os problemas de disponibilidade e custo. Em situações de risco de vida, o painel considerou que IgIV e o RTX possuem efeito benéfico na contagem de plaquetas.

**Recomendações**

O painel sugere o uso de GCs em altas doses em pacientes com trombocitopenia grave (recomendação fraca com base na certeza moderada da evidência). Também recomenda IgIV com ou sem GCs ou RTX mais GCs para pacientes que são refratários a altas doses de GCs, aqueles com sangramento e risco de vida, aqueles que necessitam de cirurgia de urgência e aqueles com infecções (recomendação forte baseada na certeza moderada da evidência). O custo e a disponibilidade, no entanto, podem indicar o uso de IS no lugar do RTX, embora não existam dados para suportar essa afirmação (tabela 4).

**Síndrome antifosfolípide**

a. Qual é o melhor tratamento para pacientes adultos com LES com síndrome antifosfolípide (SAF) e tromboembolismo venoso (TEV)?

**Intervenções consideradas**

(1) Anticoagulação prolongada (AC) com antagonista da vitamina K (comparada com AC não estendida); (2) AC de alta intensidade (razão normalizada internacional (INR) 3–4,5) em comparação com intensidade padrão de AC (INR 2–3) (tabelas suplementares *online* S10.2.1e S10.2.2).

**Benefícios e danos**

O painel julgou que AC prolongada tem grande benefício, reduzindo TEV, porém com aumento moderado no risco de sangramento. Para as comparações de diferentes intensidades de AC, o painel optou por usar evidências de estudos observacionais porque julgou que provavelmente refletem melhor a realidade, já que os ensaios clínicos randomizados (ECR) apresentam falhas de intervenção indireta, pois a maioria dos pacientes não alcançou o objetivo de INR>3. Estes julgaram a redução no TEV como um grande benefício e o aumento do risco de sangramento como um grande dano. Assim, o painel considerou que o balanço do risco e benefício poderia favorecer a intervenção apenas quando o risco de recorrência de TEV for particularmente alto.

**Recomendação**

O painel recomenda AC estendida com terapia antagonista da vitamina K para pacientes com SAF com TEV (forte recomendação baseada na certeza moderada da evidência). O painel recomenda intensidade padrão (INR 2,0–3,0) sobre AC de alta intensidade (INR 3,0–4,0) para pacientes com SAF com TEV (forte recomendação baseada na muito baixa certeza das evidências, uma vez que a certeza do efeito na recorrência de TEV é muito baixa mas a certeza do risco de sangramento é alta (aumento significativo no sangramento maior com INR 3,0–4,0)).

b. Qual é o melhor tratamento para pacientes adultos com LES e SAF com acidente vascular cerebral?

**Intervenções consideradas**

Terapia antitrombótica prolongada com: (1) antagonista da vitamina K; (2) aspirina em baixas doses (LDA: 81-100mg/dia); (3) antagonista da vitamina K mais LDA; (4) AC de alta intensidade (INR 3–4,5) (tabelas suplementares *online* S10.3.1 e S10.3.2).

**Benefícios e danos**

O painel decidiu usar o conjunto de evidências fornecidas pelos estudos observacionais porque provavelmente reflete melhor a realidade do que os ECRs que possuem falhas (a maioria dos pacientes foi inadequadamente diagnosticada com SAF). O painel julgou a redução observada na trombose arterial com AC de alta intensidade como de grande benefício, porém, com importante risco de sangramento. Além disso, foi notado que o risco basal observado de recorrência tromboembólica em pacientes com SAF (risco com LDA) e eventos arteriais foi particularmente alto, comparado com o risco de recorrência em pacientes com TEV.

**Recomendação**

O painel sugere AC prolongada de alta intensidade (INR 3,0–4,0) sobre AC de intensidade padrão (INR 2,0–3,0) ou apenas LDA para pacientes com LES com SAF e AVC (recomendação fraca baseada em certeza da evidência muito baixo).

c. Qual é o melhor tratamento para mulheres grávidas com LES com perdas recorrentes de gestação e anticorpos antifosfolípides?

**Intervenções consideradas**

(1) HCQ mais LDA; (2) HCQ mais LDA mais heparina; (3) HCQ mais IgIV (tabelas suplementares *online* S10.5.1, S10.5.2, S10.5.3, S10.5.4, S10.5.5, S10.5.6, S10.5.7, S10.5.8).

**Benefícios e danos**

O painel julgou a adição de heparina ao LDA como um grande benefício para a redução da perda gestacional. Esta intervenção não foi associada a danos significativos. A adição de GCs ou IgIV à heparina associada ao LDA foi associada com grandes danos (aumento significativo de parto prematuro) sem benefícios relevantes. Em relação à administração de heparina, o painel considerou que a redução na perda de gestação com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em comparação com a heparina não fracionada (HNF) como um grande benefício, sem efeitos adversos significativos. Nenhum benefício adicional foi observado com enoxaparina 80mg em comparação com 40mg.

**Recomendação**

O painel recomenda HCQ mais HBPM mais LDA sobre HCQ mais LDA ou adição de GCs ou IgIV para pacientes grávidas com LES com anticorpos antifosfolípides e perda fetal recorrente (recomendação forte baseada em certeza moderada da evidência (HBPM mais LDA vs outras alternativas) e muito baixa certeza de evidência (GCs e IgIV vs outras alternativas) frente a alta certeza de danos relacionados aos GCs (aumento do risco de parto prematuro), e IgIV (aumento dos custos e efeitos colaterais). Também sugere HBPM na dose de 40 mg/dia em relação à HNF ou em doses mais altas de HBPM (recomendação fraca baseada na baixa certeza das evidências) (tabela 5).

**Discussão**

Apesar de inúmeras diretrizes publicadas sobre o manejo dessa doença, o tratamento do LES na América Latina continua sendo um desafio.<sup>16-21</sup> O desenvolvimento destas diretrizes considerou epidemiologias distintas, os recursos de saúde, as questões socioeconômicas e as prioridades na sua elaboração.

Embora essas diretrizes reconheçam as limitações regionais, a inclusão de abordagens alternativas para a adaptação do tratamento não excluiu a tarefa de fornecer aos médicos descobertas de ponta no campo. Esta foi uma grande vantagem do presente trabalho, pois destacar esses avanços forneceu uma base valiosa para futuras solicitações de autorização governamental de novos medicamentos nesses países.

É notório que os problemas enfrentados pelos países latino-americanos são compartilhados por vários países em desenvolvimento. Portanto, espera-se que essas diretrizes também sejam muito úteis para eles. Além disso, devido à crescente globalização e ao aumento de movimentos migratórios de pessoas de países com grupos de pacientes mais suscetíveis em termos de frequência e gravidade do LES, tanto em termos de raça/etnia (Mestiços, Asiáticos, Africanos) quanto de baixo nível socioeconômico para países com melhores oportunidades de vida. Consideramos que essas diretrizes podem ser usadas por médicos em qualquer lugar do mundo, mesmo em países desenvolvidos, para onde esses indivíduos podem migrar e buscar tratamento para doença.

Reconhecemos como limitação que a certeza da evidência não foi tão alta quanto desejável para a maioria das recomendações e provavelmente com viés pela presença de poucos ECRs. Embora a informação regional tenha sido publicada em vários tópicos<sup>1 4 10 11 23</sup>

**Tabela 5** Recomendações de GLADEL-PANLAR para pacientes adultos com LES com anticorpos antifosfolípides ou síndrome antifosfolípide

Recomendações de tratamento	Qualidade da evidência	Força de recomendação
<b>Em pacientes adultos com lúpus com SAF e doença tromboembólica venosa</b>		
Use anticoagulação prolongada ao longo do tempo.	Moderado	Forte
Use anticoagulação de intensidade padrão (INR2.0–3.0) sobre anticoagulação de alta intensidade (INR 3,0 a 4,0).	Muito baixa	Forte*
<b>Em pacientes adultos com LES e SAF com AVC</b>		
Use anticoagulação de alta intensidade (INR 3,0 - 4,0) sobre anticoagulação de intensidade padrão (INR 2.0– 3.0) ou LDA.	Muito baixa	Fraca
<b>Em mulheres com lúpus grávidas com APS obstétrica e perdas recorrentes na gravidez</b>		
Use HCQ mais LMWH mais LDA sobre HCQ mais LDA, ou adição de GCs ou IgIV.	Moderada	Forte

\* Forte recomendação apoiada em alta certeza no aumento significativo do risco de sangramento com anticoagulação de alta intensidade. SAF, síndrome antifosfolípide; GC, glicocorticoide; GLADEL, Grupo Latino Americano do Estudo de Lupus; HCQ, hidroxiquina; IgIV, imunoglobulina endovenosa; INR, razão normalizada internacional; LDA, dose baixa de aspirina; LMWH, heparina de baixo peso molecular; PANLAR, Pan-American League of Association of Rheumatology; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

<sup>24 31-49</sup>, reconhecemos que essas diretrizes devem ser atualizadas com o surgimento de novos conhecimentos acerca do LES baseados em pesquisas. Independente disso, a publicação destas diretrizes deve ser seguida pelo envolvimento do sistema de saúde e implementação por especialistas, sendo um enorme passo para a melhoria do tratamento do LES na América Latina e países de renda baixa/média.

### Afiliações do autor

- Departamento de Medicina Interna, Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR), Rosario, Argentina
- Rheumatology Division, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, Brazil
- Sección de Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Instituto Universitario, Escuela de Medicina, and Fundación Dr Pedro M Catoggio para el Progreso de la Reumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
- Centro de Investigación Clínica de Morelia, DC, Morelia, México
- Servicio de Clínica Médica del Hospital Alemán de Buenos Aires, Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario, Fundación San Vicente, Medellín, Colombia
- Centro de Biología Celular y Biomedicina, Facultad de Medicina y Ciencia. Universidad San Sebastián, Santiago, Chile
- Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay
- Hospital Angeles del Pedregal, Ciudad de México, México
- Servicio de Reumatología, HIGA General San Martín, La Plata,

- Argentina
- Servicio de Reumatología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México
- Servicio de Reumatología Infantil, Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina
- Escola Paulista de Medicina, Universidades Federal de São Paulo, Brazil
- Discipline of Rheumatology, University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
- Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Servicio de Reumatología. Clínica San Felipe, J. Maria., Lima, Perú
- Servicio de Reumatología, Policlínica Méndez Gimón, Caracas, Venezuela
- Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes (UNERA), Corporación Médica Monte Sinaí., Cuenca, Ecuador
- Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Hospital Santa Rosa Bogotá, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia
- Centro Integral de Reumatología, Reumalab, Medellín, Colombia
- Sección de Reumatología, Hospital del Salvador. Universidad de Chile. Unidad de Reumatología. Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad de Desarrollo., Santiago, Chile
- Pediatric Department, Faculdade de Medicina, Children's Institute, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil
- Clínica Reumatológica, Universidad de la República, and Unidad Docente Asistencial, Hospital Pasteur, Instituto Nacional de Reumatología., Montevideo, Uruguay
- Servicio de Reumatología, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
- Servicio de Reumatología, Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Argentina
- Servicio de Reumatología, Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba, Argentina
- Division of Rheumatology, Department of Medicine, Emory School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA
- Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
- Servicio de Reumatología, Hospital General Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud., Lima, Perú
- Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
- Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife, Brazil
- Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina, Universidad de Oriente, Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Venezuela
- Serviço de Reumatologia, Departamento de Clinica Medica, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brazil
- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
- Servicio de Reumatología, 'Luz Castro de Gutierrez' ESE, ARTMEDICA, Medellín, Colombia
- Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, Ciudad de México, Mexico
- Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Facultad de Medicina, Clínica Médica 'C', Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
- Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, HIGA Dr Oscar Alende, Mar del Plata, Argentina
- Servicio de Reumatología, Enfermedades Reumatológicas e Investigación

Clínica (ERIC), Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, Dominican Republic

<sup>39</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

<sup>40</sup> Servicio de Reumatología, Departamento de Especialidades Médicas, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud., Lima, Perú

<sup>41</sup> Servicio de Reumatología, CEIBAC, SC, Guadalajara, México

<sup>42</sup> Servicio de Inmunología, Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>43</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Escuela “Eva Perón”, Granadero Baigorria, Argentina

<sup>44</sup> Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, Mexico

<sup>45</sup> Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, Ciudad de México, México

<sup>46</sup> Unidad de Reumatología, Cátedra de Clínica Médica I, Hospital Córdoba. Cátedra de Semiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba., Córdoba, Argentina

<sup>47</sup> Rheumatology Division, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>48</sup> Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>49</sup> Departamento de Reumatología, Consultorio de Especialidades del Instituto Salvadoreño de la Seguridad Social, San Salvador, El Salvador

<sup>50</sup> Departamento de Inmunología y Reumatología, Hospital General de Occidente., Zapopan, Jalisco, México.

<sup>51</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México, Mexico

<sup>52</sup> Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades CMN SXXI, IMSS, Ciudad de México, Mexico

<sup>53</sup> Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad de la Republica, Hospital Pasteur, Administración de Servicios de Salud del Estado, Montevideo, Uruguay

<sup>54</sup> Servicio Nacional de Reumatología, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ)., La Habana, Cuba

<sup>55</sup> Servicio de Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (IREP), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>56</sup> Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, School of Medicine, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

<sup>57</sup> Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

**Agradecimentos** Os autores são profundamente gratos a Miss Teresa Cattoni (Buenos Aires, Argentina), Laura Athie (Cidade do México, México) e Kim Schofield (Atlanta, EUA), os três pacientes com LES que revisaram cuidadosamente este manuscrito e forneceram comentários e sugestões muito úteis.

**Colaboradores** Todos os autores listados neste manuscrito participaram do planejamento, redação, revisão, aprovação final e são responsáveis por todos os aspectos do manuscrito.

**Financiamento** A PANLAR financiou o desenvolvimento destas diretrizes. PANLAR recebeu fundos irrestritos da GlaxoSmithKline (GSK) e da UCB Pharma para este empreendimento.

**Isenção de responsabilidade** Nenhuma das entidades influenciou o conteúdo das diretrizes.

**Interesses competitivos** A LBF, a BAPE e a OAM são palestrantes da GlaxoSmithKline (GSK). O JCTB recebeu bolsas de pesquisa da GSK. RMX, ON e o JFM receberam subsídios de apoio para reuniões da GSK. A JAGP foi palestrante da Roche. A ERS recebeu bolsas de pesquisa e foi palestrante da Roche. JFM tem sido um pesquisador clínico da Anthera. O MHC recebeu bolsas de pesquisa de Roche e é um conselheiro da Eli Lilly.

**Consentimento do paciente** Não é necessário.

**Proveniência e revisão por pares** Não comissionados; externamente revisado por pares.

**Acesso aberto** Este é um artigo de acesso aberto distribuído de acordo com a licença Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), que permite que outros distribuam, remixem, adaptem, desenvolvam este trabalho de forma não comercial e licenciem seus trabalhos derivados em termos diferentes, desde que o trabalho original seja devidamente citado, crédito apropriado seja dado, e quaisquer alterações feitas sejam indicadas, e o uso não é comercial. Veja em <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine* 2004;83:1–17.
- 2 Alarcón GS, McGwin G, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum* 2001;44:2797–806.
- 3 Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001;45:191–202.
- 4 Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:1138–47.
- 5 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257–68.
- 6 Sánchez E, Rasmussen A, Riba L, et al. Impact of genetic ancestry and sociodemographic status on the clinical expression of systemic lupus erythematosus in American Indian-European populations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3687–94.
- 7 Alarcón-Riquelme ME, Ziegler JT, Molineros J, et al. Genome-Wide association study in an amerindian ancestry population reveals novel systemic lupus erythematosus risk loci and the role of european admixture. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:932–43.
- 8 Guarnizo-Zuccardi P, Lopez Y, Giraldo M, et al. Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2007;70:376–82.
- 9 Durán S, Apte M, Alarcón GS. LUMINA Study Group. Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups. *J Natl Med Assoc* 2007;99:1196–8.
- 10 Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Molineros J, et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin America: a commentary. *Rheumatology*

- 2016;55:436–40.
- 11 Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008;17:596–604.
  - 12 Kheir JM, Guthridge CJ, Johnston JR, et al. Unique clinical characteristics, autoantibodies and medication use in Native American patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2018;5:e000247.
  - 13 Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550–7.
  - 14 Teixeira RCA, Borba Neto EF, Christopoulos GB, et al. The Influence of Income and Formal Education on Damage in Brazilian Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2017;23:246–51.
  - 15 Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol* 2012;39:496–503.
  - 16 Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia* 2012;32(Suppl 1):1–35.
  - 17 Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205.
  - 18 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:797–808.
  - 19 Aguirre V, Alvo M, Ardiles L, et al. [A consensus of the Chilean Nephrology and Rheumatology Societies on renal involvement in systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Chil* 2015;143:1569–78.
  - 20 Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, et al. [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol* 2015;55:1–21.
  - 21 Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology* 2017.
  - 22 Burgos PI, McGwin G, Pons-Estel GJ, et al. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis* 2011;70:393–4.
  - 23 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus* 2013;22:899–907.
  - 24 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Hachuel L, et al. Anti-malarials exert a protective effect while Mestizo patients are at increased risk of developing SLE renal disease: data from a Latin-American cohort. *Rheumatology* 2012;51:1293–8.
  - 25 Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010;49:128–40.
  - 26 Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.
  - 27 Mehat P, Atiqzaman M, Esdaile JM, et al. Medication Nonadherence in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res* 2017;69:1706–13.
  - 28 Prudente LR, Diniz JS, Ferreira TX, et al. Medication adherence in patients in treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:863–70.
  - 29 Cardiel MH, Soriano ER, Bonfá E, et al. Therapeutic Guidelines for Latin American Lupus Patients: Methodology. *J Clin Rheumatol* 2018;24:1.
  - 30 Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Wiers K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:307–13.
  - 31 Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med* 2017;4:e000213.
  - 32 Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:620–5.
  - 33 Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a timedependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855–62.
  - 34 Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168–72.
  - 35 Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473–80.
  - 36 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830–9.
  - 37 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, González LA, et al. Possible protective effect of hydroxychloroquine on delaying the occurrence of integument damage in lupus: LXXI, data from a multiethnic cohort. *Arthritis Care Res* 2010;62:393–400.
  - 38 García MA, Alarcón GS, Boggio G, et al. Primary cardiac disease in systemic lupus erythematosus patients: protective and risk factors—data from a multi-ethnic Latin American cohort. *Rheumatology* 2014;53:1431–8.
  - 39 González-Naranjo LA, Betancur OM, Alarcón GS, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:675–83.
  - 40 Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, et al. Factors predictive of high disease activity early in the course of SLE in patients from a Latin-American cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:199–203.
  - 41 Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pastor-Asurza CA, et al. Predictive factors of flares in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* 2018;27.
  - 42 Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005;14:938–46.
  - 43 Pons-Estel GJ, Saurit V, Alarcón GS, et al. The impact of rural residency on the expression and outcome of systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* 2012;21:1397–404.
  - 44 Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, et al. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus* 2014;23:3–9.
  - 45 Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus* 2015;24:788–95.
  - 46 Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic

- lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1019–23.
- 47 Haye Salinas MJ, Caeiro F, Saurit V, et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus* 2017;26:1368–77.
  - 48 Pons-Estel GJ, Aspey LD, Bao G, et al. Early discoid lupus erythematosus protects against renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal data from a large Latin American cohort. *Lupus* 2017;26:73–83.
  - 49 Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis* 2017;76:2071–4.