

ANÁLISE DOS INDICADORES DE ATIVIDADE DA DOENÇA EM PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA ANTES E APÓS SEIS PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA

ANALYSIS OF DISEASE ACTIVITY INDICATORS IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS BEFORE AND AFTER SIX PULSES OF CYCLOPHOSPHAMIDE

Mariana Pimenta DISCACCIATI¹
Rodrigo Montandon Esteves PIRES²
Gisele BASSO³
Fabiana Pompeo de PINA²
Clayde Regina MENDES⁴
José Roberto PROVENZA⁴

RESUMO

Introdução

A ciclofosfamida é atualmente uma das principais drogas citotóxicas para o tratamento da nefropatia lúpica, manifestação clínica de grande morbidade e mortalidade.

Objetivo

Avaliar os níveis da proteinúria de 24 horas em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico, tratados com pulsos de ciclofosfamida, estabelecendo uma correlação com a hemoglobina, a velocidade de hemossedimentação, a creatinina e frações C₃ e C₄ do complemento.

Métodos

Foram analisados os prontuários de 29 pacientes antes e após seis pulsos mensais e consecutivos de ciclofosfamida, correlacionando os níveis da proteinúria de 24 horas, hemoglobina, velocidade de hemossedimentação, creatinina, C₃ e C₄.

Resultados

Observaram-se diminuição na proteinúria de 24 horas ($p < 0,01$), aumento da hemoglobina ($p < 0,01$), diminuição da velocidade de hemossedimentação ($p < 0,05$) e elevação dos níveis de C₃ ($p < 0,05$) e C₄ ($p < 0,05$). Também foi encontrada correlação entre hemoglobina e velocidade de hemossedimentação ($p < 0,01$), hemoglobina e C₄ ($p < 0,05$) e C₃ e C₄ ($p < 0,01$).

Conclusão

Os parâmetros analisados e correlacionados apresentaram melhora significativa, sendo mais pronunciada na proteinúria e na hemoglobina. Este estudo retrospectivo demonstrou a ação da

⁽¹⁾ Acadêmica do 6º ano do Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas.

⁽²⁾ Residentes, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas.

⁽³⁾ Médica Preceptora, Ambulatório de Dermatologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas.

⁽⁴⁾ Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Jd. Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: J.R. PROVENZA.

ciclofosfamida nos indicadores de atividade da doença, no Lúpus Eritematoso Sistêmico, e a correlação destes indicadores.

Unitermos: nefrite lúpica, ciclofosfamida, indicadores de atividade.

ABSTRACT

Introduction

The cyclophosphamide is presently one of the principal cytotoxic drugs for the treatment of lupus nephritis, a clinical manifestation of large morbidity and mortality.

Objective

To evaluate the levels of 24-hour proteinuria in patients with Systemic Lupus Erythematosus, treated with cyclophosphamide pulses, establishing a correlation with the hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, creatinine and C₃ and C₄ complement fractions.

Methods

The records of 29 patients were analyzed before and after six monthly and consecutive pulses of cyclophosphamide, with evaluation of the levels of 24-hour proteinuria, hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, creatinine, C₃ and C₄.

Results

The following results were observed: decrease in 24-hour proteinuria ($p < 0.01$), increase in hemoglobin ($p < 0.01$), decrease in erythrocyte sedimentation rate ($p < 0.05$) and rise in C₃ ($p < 0.05$) and C₄ ($p < 0.05$). It was also found a correlation between the hemoglobin and erythrocyte sedimentation rate ($p < 0.01$), hemoglobin and C₄ ($p < 0.05$), and C₃ and C₄ ($p < 0.01$).

Conclusion

The analyzed parameters presented a significant improvement, more emphasized in 24-hour proteinuria and in hemoglobin. This retrospective study demonstrated the action of cyclophosphamide in disease activity indicators, in Systemic Lupus Erythematosus, and the correlation of these indicators.

Keywords: lupus nephritis, cyclophosphamide, activity indicators.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma enfermidade inflamatória multissistêmica com amplo espectro de manifestações clínicas, caracterizado por exacerbações e remissões, com curso e prognóstico variáveis.

O comprometimento renal ocorre histologicamente em 100% dos casos, mas nefropatia clínica somente em 50 a 70% dos pacientes. A nefropatia pode ser evidenciada pela diminuição do volume urinário, hipertensão arterial, edema e alterações laboratoriais como aumento da creatinina e uréia séricas; diminuição do clearance de creatinina, proteinúria maior que meio grama em 24 horas; alterações do sedimento urinário, elevação dos anticorpos anti-DNA dupla hélice, e diminuição das frações C₃ e C₄ do complemento^{7,11,29}.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a nefropatia lúpica pode ser classificada em: I) glomérulo normal (4%); II) glomerulonefrite mesangial (20%); III)

glomerulonefrite proliferativa focal (25%); IV) glomerulonefrite proliferativa difusa (37%); e V) glomerulonefrite membranosa (13%)¹¹.

Muitos trabalhos relatam a dificuldade em se definir a atividade da doença. Assim, foram criados índices que representam instrumentos que, apesar das diferenças na racionalidade para seu desenvolvimento, mostram fortes correlações entre si: *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM); *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI); *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG); e *European Community Lupus Activity Measure* (ECLAM)^{17,19,20}.

Os indicadores laboratoriais de atividade da doença mais utilizados, são hemograma, urina I, proteinúria 24 horas, anticorpos anti-DNA e complemento sérico^{11,20,29}.

O estudo tem como objetivos avaliar o valor da proteinúria de 24 horas, no acompanhamento de pacientes com nefropatia lúpica, tratados com pulsos de ciclofosfamida e estabelecer uma correlação entre os

valores coletados após 24 horas das variáveis: proteinúria, hemoglobina, Velocidade de Hemossedimentação (VHS), creatinina e frações C₃ e C₄ do complemento.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados 29 pacientes do Ambulatório de Reumatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, acompanhados entre o período de janeiro de 1990 e janeiro de 2000. Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de LES segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia e foram tratados com pulsos de ciclofosfamida para nefrite lúpica refratária a 60 mg/dia de prednisona.

Foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários destes 29 pacientes, antes e após 6 pulsos mensais e consecutivos de ciclofosfamida na dose de 20 mg/kg. Os parâmetros analisados em relação a melhora ou piora foram: proteinúria de 24 horas, hemoglobina, VHS, creatinina e as frações do complemento C₃ e C₄. Os valores considerados satisfatórios para os parâmetros analisados após os pulsos foram respectivamente: 300 mg, 12 g/dL, 25 mm/L, 1,2 mg/dL, 86 mg/dL, 20 mg/dL.

A dose de prednisona foi diminuída progressivamente nos pacientes que apresentavam melhora clínica e laboratorial.

Para a análise estatística indifferencial foi utilizado o teste "t" de *Student* com nível de significância $\alpha=0,05$, para se proceder à comparação entre duas médias²⁵; além disso, como havia interesse em se conhecer a intensidade da relação linear existente entre duas variáveis quantitativas, efetuou-se o cálculo do coeficiente de correlação linear de *Pearson*³³.

RESULTADOS

Dos 29 pacientes estudados, 27 eram mulheres e 2 eram homens; 12 eram negros. A média de idade foi 31,62 anos, com desvio-padrão de 12,39 anos, tendo as idades variado de 14 a 54 anos.

Em relação à proteinúria de 24 horas, houve decréscimo dos valores iniciais em 22 pacientes, melhora superior a 50% em 17 e proteinúria menor ou igual a 300 mg% em 15 pacientes, havendo diferença significativa nessa diminuição [$t(28)=3,217, p<0,01$].

A hemoglobina estava abaixo de 12 g/dL em nove pacientes antes do tratamento. Após os pulsos de ciclofosfamida apenas um paciente não apresentou melhora. Os níveis de hemoglobina final situaram-se entre 12 g/dL e 13 g/dL em 6 pacientes; entre 13 g/dL e 14 g/dL em 12 pacientes; e, acima de 14 g/dL em 10 pacientes. Essa melhora nos níveis de hemoglobina apresentou diferença significativa [$t(28)=-3,343, p<0,01$], do ponto de vista estatístico.

O VHS encontrava-se, antes do tratamento, menor que 25 mm em 9 pacientes; entre 25 mm e 50 mm em 13 pacientes; e, acima de 50 mm em 7 pacientes. Após os pulsos de ciclofosfamida os valores encontrados, em relação aos intervalos anteriores foram respectivamente de 19 mm, 9 mm e 1 mm. Houve uma melhora de VHS, com diferença significativa [$t(28)=2,389, p<0,05$].

O consumo das frações C₃ e C₄ do complemento era observado antes da administração da ciclofosfamida em 15 e 16 casos, respectivamente. Após o uso da medicação a fração C₃ permaneceu consumida em 5 pacientes (valores entre 9 e 84 mg/dL) e a fração C₄ em 9 pacientes (valores entre 2 e 18 mg/dL). Houve melhora no aumento dessas frações, e tanto para C₃ como para C₄, obteve-se diferença significativa [$t(28)=-2,775, p<0,05$ e $t(28)=-2,696, p<0,05$, respectivamente].

Tabela 1. Coeficientes de correlação de *Pearson* e nível de significância obtidos para as variáveis da pesquisa.

Variáveis	Variáveis					
	Proteinúria	Hemoglobina	VHS	C ₃	C ₄	Creatinina
Proteinúria						
Hemoglobina	0,165*					
VHS	0,074*	-0,676 ($p<0,01$)				
C ₃	-0,143*	0,341*	-0,333*			
C ₄	-0,095*	0,387($p<0,05$)	-0,193*	0,555 ($p<0,01$)		
Creatinina	0,179*	0,205*	-0,120*	0,099*	0,019*	

(*) $p>0,05$.

A creatinina encontrava-se maior que 1,2 mg/dL apenas em dois pacientes antes dos pulsos e normalizou após os pulsos, mas não foi encontrada diferença significativa entre a creatinina inicial e a final [$t(28)=0,249, p>0,05$].

Após a correlação da proteinúria 24 horas, hemoglobina, VHS, C_3 e C_4 e creatinina verifica-se que há correlação moderada e negativa entre a hemoglobina e a VHS [$r=-0,676, p<0,01$]; correlação positiva e moderada entre a hemoglobina e C_4 [$r=0,387, p<0,05$]; correlação positiva e moderada entre C_3 e C_4 [$r=0,555, p<0,01$]. Todos os pacientes com hemoglobina menor que 12 g/dL apresentavam C_3 e C_4 abaixo do valor normal, mas o inverso não era verdadeiro (Tabelas 1 e 2).

DISCUSSÃO

O julgamento de um paciente com LES, se está bem ou mal, se tem mais ou menos atividade, é uma questão central na avaliação do paciente; além disso, a atividade da doença é muitas vezes inadequadamente definida e não há um consenso sobre o que a atividade da doença significa ou como deveria ser mensurada²⁶.

Medidas seriadas dos anticorpos anti-DNA podem prever exacerbação da doença. Um aumento significativo nos seus níveis freqüentemente precede um agravamento por muitas semanas. Ao contrário dos testes seriados, testes isolados não são de valor para assegurar ou prever a atividade da doença³². Níveis

Tabela 2. Variáveis analisadas pré e pós tratamento.

Paciente	Idade	Proteinúria		Hemoglobina		VHS		C_3		C_4		Creatinina	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final	inicial	final	inicial	final	inicial	final
1	45	0,54	0,52	13,4	12,5	18	7	143	129	25	31	0,8	0,90
2	31	0,45	0,14	14,2	14,5	7	18	77	122	8	36	0,7	0,80
3	43	0,45	0,90	12,8	14,9	4	1	74	84	34	50	0,7	0,90
4	15	1,06	0,66	7,7	12,5	40	35	20	35	2	2	0,9	0,66
5	22	0,30	0,05	13,2	13,5	30	35	121	87	28	24	0,9	0,90
6	48	0,40	0,30	13,6	13,8	48	16	83	105	7	13	0,8	0,90
7	21	0,33	0,12	13,9	13,8	9	8	114	131	15	29	0,2	0,20
8	41	0,60	0,92	13,5	13,4	30	16	160	219	60	43	0,8	0,90
9	53	0,70	1,22	11,7	13,7	6	38	33	135	8,4	24	0,8	0,80
10	42	0,80	0,02	12,9	13,7	26	6	137	90	22	18	0,8	0,90
11	21	2,10	0,30	11,1	13,8	8	5	57	111	5	10	0,8	1,00
12	21	2,41	1,20	14,4	14,2	49	35	205	117	33	35	1	1,10
13	29	0,80	0,40	12,7	14,0	13	44	81	133	11	46	0,6	0,70
14	50	0,80	0,22	13,7	14,3	28	14	225	258	14	20	0,6	0,60
15	14	0,40	0,40	14,1	13,5	34	38	107	122	19	24	1	1,00
16	15	1,05	0,59	12,6	14,2	72	36	42	119	4	28	0,7	0,70
17	22	2,17	1,02	11,5	12,4	30	37	17	34	5	4	0,8	0,80
18	54	0,43	0,15	14,4	13,0	25	20	160	181	16	14	1,2	1,10
19	29	0,30	0,30	14,5	14,0	15	12	100	58	29	14	0,8	0,50
20	37	0,90	0,28	10,2	13,2	114	20	78	243	10	37	1,7	1,00
21	48	2,89	0,28	8,8	9,0	36	107	10	9	4	4	0,8	0,70
22	36	0,50	1,19	12,2	14,7	50	9	90	93	22	15	1,3	1,10
23	23	0,36	0,19	13,5	12,7	58	7	121	122	26	29	0,7	0,70
24	33	0,70	0,30	16,6	16,5	12	11	168	141	21	27	1	1,10
25	37	0,30	0,24	10,7	15,4	78	16	46	248	19	145	0,9	0,80
26	25	0,57	0,20	15,3	15,2	48	4	27	90	6	33	0,9	1,00
27	19	1,40	1,56	10,3	15,6	55	22	28	121	2	22	0,7	0,80
28	21	2,04	0,30	12,2	12,6	100	40	154	160	16	34	0,7	0,80
29	22	1,40	0,69	10,3	14,0	52	22	24	125	4	20	0,7	0,70

crecentes ou altos títulos de anticorpos anti-DNA associados a baixos níveis de complemento quase sempre significam exacerbação da doença ou doença em atividade. Porém, os títulos de anti-dsDNA podem permanecer elevados, mesmo com a remissão clínica da doença⁴. Desse modo, não devemos tratar um exame alterado, mas sim um conjunto de manifestações clínicas e laboratoriais.

A velocidade de hemossedimentação costuma estar freqüentemente elevada no LES, em especial nas agudizações. É inespecífica, em alguns casos, útil para acompanhar a atividade da doença e, em outros, não reflete a atividade já que pode permanecer elevada por longos períodos após a remissão^{11,28}. Ocorreu melhora com diferença significativa da VHS [$t(28) = 2,389$, $p < 0,05$], o que demonstra que, apesar da alta variabilidade da VHS, foi obtida melhora na sua redução.

Embora a anemia possa ter várias etiologias diferentes, incluindo anemia de doença crônica, insuficiência renal, perda sangüínea, secundária a drogas, a mais significativa no LES agudo é a anemia hemolítica auto-imune devido a anticorpos dirigidos contra antígenos presentes nas hemácias (*coombs* positivo). Ocasionalmente, na anemia hemolítica o *coombs* é negativo, mas pode ser positivo e não haver evidência de hemólise^{12,13}. Foi observado um aumento significativo da hemoglobina [$p < 0,001$]. O melhor controle da doença reflete-se nas causas da anemia.

A destruição plaquetária mediada imunologicamente ocorre em 7 a 26% dos pacientes, mas não é um indicador prognóstico, pois ocorre no lúpus grave e leve, podendo ser usado para indicar atividade. Leucopenia é especialmente encontrada nos períodos de atividade, apesar de também aparecer por uso de drogas imunossupressoras^{13,24}.

O sistema complemento apresenta um importante papel no LES, mas às vezes contraditório. A deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais ativa a via clássica com consumo de C_3 e C_4 . Se ocorre uma produção maior do que o consumo os valores normais não irão se alterar, dando uma falsa impressão de LES controlado. Por outro lado, uma diminuição do complemento pode indicar infecção e não atividade da doença. Também comum é a deficiência genética de C_2 e C_4 constituindo uma predisposição para desenvolver o LES¹⁵. A normalização contínua dos níveis de complemento nos pacientes com nefrite lúpica podem estabilizar com sucesso a função renal e melhorar a sobrevida renal a longo prazo²³.

À medida que a atividade da doença foi estabilizada nos pacientes, ocorreu aumento dos níveis de C_3 e C_4 de 35% e 75%, respectivamente; o que pode

sugerir menor consumo ao nível renal e menor glomerulonefrite.

A biópsia renal como um guia para o tratamento pode ser um fator de melhor sobrevida, pois prediz a reversibilidade das lesões histológicas^{1,29}.

Sinais histológicos de atividade ou cronicidade são importantes com respeito ao prognóstico e ao tratamento. Visto que os níveis de complemento sérico, a proteinúria de 24 horas, os níveis de anticorpos anti-DNA e a urina I, podem indicar doença renal em atividade e sugerirem o grau de acometimento; e, sendo a biópsia renal um procedimento invasivo, esta somente é realizada nos pacientes que não respondem a ciclofosfamida.

A função renal permaneceu estável em todos e melhorou nos dois pacientes onde encontrava-se alterada. O decréscimo verificado na proteinúria de 24 horas [$p < 0,01$] reflete os bons resultados, já descritos em outros estudos com a ciclofosfamida na nefrite lúpica^{2,6,10,16,18,21,22,27,29,31}.

A ciclofosfamida é uma das principais drogas citotóxicas usada no tratamento da nefrite lúpica, apesar de um terço dos pacientes não responder e outro terço apresentar recidivas²⁸. Klippel²¹ refere que a taxa de recaída pode chegar a mais de 50% em 10 anos.

Quando usada na forma de pulsos mensais estes devem ser realizados por seis meses consecutivos e depois em intervalos de dois a três meses por um tempo de tratamento de um a dois anos^{28,29}. Atualmente, recomenda-se o tratamento por, pelo menos, um ano até o ponto onde o sedimento urinário normalizar, a proteinúria for menor que 0,5 g/dia, a sorologia ficar estável e a atividade da doença extra-renal estiver silenciosa. As complicações principais do tratamento são cistite hemorrágica e a proliferação maligna³.

Alguns trabalhos comparam os pulsos de ciclofosfamida com os pulsos de metilprednisolona, mostrando eficácia superior para a ciclofosfamida e poucos efeitos colaterais^{18,31}.

Quando se comparou a ciclofosfamida em pulsos com a ciclofosfamida oral seguida por azatioprina, por dois anos, esta última forma de tratamento mostrou ser mais eficaz, mas foi associada com maior toxicidade²⁷.

Comparando-se a administração oral e intravenosa da ciclofosfamida não houve diferença na resposta terapêutica, mas ocorreu maior incidência de infecções severas, leucopenia, toxicidade gonadal e cistite hemorrágica nos pacientes que fizeram o uso oral da medicação¹⁶.

A azatioprina usada isoladamente tem menor eficácia que a ciclofosfamida²¹, mas alguns pacientes respondem bem a essa droga³⁰.

Em pacientes que não respondem a ciclofosfamida e/ou azatioprina, a ciclosporina A é uma opção, principalmente na glomerulonefrite membranosa. Seus principais efeitos colaterais são hipertensão, hiperplasia gengival, hirsutismo e toxicidade renal (não usual)^{9,11}. O micofenolato de mofetil, droga usada inicialmente em transplante renal, aparece no momento como uma opção terapêutica nos casos refratários a ciclofosfamida, sendo bem tolerada e menos tóxica que a ciclofosfamida^{5,8,14,30}.

Com exceção da creatinina, todos os parâmetros analisados apresentaram melhora estatisticamente significativa, sendo esta mais pronunciada na proteinúria e na hemoglobina. Foi encontrada correlação moderada negativa entre hemoglobina e VHS, moderada positiva entre hemoglobina e C₄ e moderada positiva entre C₃ e C₄.

REFERÊNCIAS

1. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis: a study based on the classification of the world health organization. *Am J Med* 1987; 83:877-85.
2. Austin HA, Balow JE. Treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2000; 20(3): 265-76.
3. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, *et al.* Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340(8822): 741-45.
4. Cabral AR, Alarcon - Segovia D. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 409-16.
5. Cahn TM, Li FK, Tang CS, *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343(16): 1156-62.
6. Chan AY, Hooi LS. Outcome of 85 lupus nephritis patients treated with intravenous cyclophosphamide: a single centre 10 year experience *Med J Malaysia* 2001; 55(1): 14-20.
7. Cheigh JS, Stenzel KH, Rubin AL, Chami J, Sullivan JF. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic renal failure. *Am J Med* 1983; 75: 602-6.
8. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, *et al.* Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(4): 833-9.
9. Dostal C, Tesar V, Rychlik I, *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(1): 29-36.
10. Ginzler EM. Clinical trials in lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3(3): 199-204.
11. Gladman D, Urowitz, MB. Systemic Lupus Erythematosus: clinical features. *In: Klippel, JH, Dieppe, PA. Editors. Rheumatology*, 2nd ed. Mosby; 1998. sec 7, 1. 1- 1. 18.
12. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, *et al.* Cross-cultural validation of three disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19:608-11.
13. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, *et al.* Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: international validation. *J Rheumatol* 1994; 21:1468-71.
14. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(2): 318-22.
15. Halers VM. Systemic Lupus Erythematosus: the complement system. *In: Klippel JH, Dieppe PA, Editors. Rheumatology*. 2nd ed. Mosby, 1998. sec 7, 4. 1-4. 8.
16. Hauptz M, Schellong S, Gobel U, *et al.* Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10): 1835-44.
17. Horak P, Scudla V, Hermanovo Z, Pospisil Z, Faltynek L, Budikova M. Clinical utility of selected disease activity markers in patients with lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2001; 20(5): 337-44.
18. Illei GG, Austin HA, Crane M, *et al.* Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135(4): 248-57.
19. Isenberg DA, Shortall E, Newman S. Systemic lupus erythematosus: disease activity, severity, treatment and costs. *J Rheumatol* 1994; 21(3): 394-96.
20. Isenberg DA, Gordon C. From BILAG to BLIPS-disease activity assessment in lupus past, pre future. *Lupus* 2000; 9(9): 651-54.
21. Klippel JH. Indications for, and use of, cytotoxic agents in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12(3): 511-27.
22. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in

- severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):904-14.
23. Laitman RS, Glicklich D, Sablay LB, Grayzel AI, Barland P, Bank N. Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. *Am J Med* 1989; 87:132-38.
24. Le Blanc B, Gladman DD, Urowitz MB. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994; 21(12):2239-41.
25. Levin J. Estatística aplicada a ciências humanas. São Paulo: Harper & Row do Brasil; 1978.
26. Liang MH, Socher AS, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9): 1107-18.
27. Mok CC, Ho CT, Siu YP, *et al.* Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2): 256-64.
28. Moreira C, Gama GG. Lupus Eritematoso Sistêmico. *In: Moreira C, Carvalho MA, Editors. Reumatologia - diagnóstico e tratamento. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p.423-48.*
29. Niaudet, P. Treatment of lupus nephritis in children. *Arch Pediatr* 1999; 6(12): 1312-21.
30. Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 2000; 39(9): 969-74.
31. Okubo T, Ideguchi H, Ihata A, *et al.* Assessment on intermittent intravenous cyclophosphamide pulse therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Ryumachi* 2000; 40(3): 605-11.
32. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CGM. Measurement of increases in anti-double stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990; 33(5): 634-43.
33. Werkema MCC. Ferramentas estatísticas básicas para o gerenciamento de processos. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, Escola de Engenharia da UFMG, 1995.

Recebido para publicação em 4 de março e aceito em 30 de março de 2002.