

Lúpus Eritematoso Sistêmico: Tratamento do Acometimento Sistêmico

Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia

Elaboração Final: 8 de junho de 2004

Participantes: Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA,
Brenol JCT, Santiago MB, Szajubok JCM,
Rachid-Filho A, Barros RT, Vasconcelos M,
Albuquerque EMN

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Oito reumatologistas que trabalham em serviços que atendem grande número de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, alguns dos quais têm pesquisa e publicações científicas nesta área, foram convidados a participar do grupo de trabalho. Também foram convidados um nefrologista e uma dermatologista que atuam em grandes centros universitários, com grande experiência no atendimento destes pacientes. Todos se reuniram para discutir o tratamento das diferentes manifestações da doença, subdivididos em quatro grupos de trabalho, cada qual ficando responsável por buscar a melhor evidência para o tratamento de um ou mais comprometimentos da doença. A última edição de Dubois' s lupus erythematosus, editado por Wallace D e Hahn B, em 2001, foi utilizada como base da discussão. Trabalhos publicados nos últimos cinco anos foram pesquisados no banco de dados do Medline. Devido à frequência e à heterogeneidade de manifestações da doença, a maioria dos trabalhos terapêuticos não contempla grande casuística, e nem são randômicos e controlados. Como as manifestações e a gravidade da doença variam em diferentes grupos populacionais, devemos avaliar com cuidado os estudos realizados em grupos populacionais distintos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Elaborar recomendação baseada na melhor evidência científica para o tratamento das diversas manifestações sistêmicas do lúpus eritematoso sistêmico.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

COMPROMETIMENTO HEMATOLÓGICO

Não há estudos controlados avaliando o tratamento das anemias hemolíticas auto-imunes. O tratamento de escolha é feito com prednisona em dose alta, ou muito alta, por quatro a seis semanas com posterior redução, na dependência da resposta. Setenta e cinco por cento dos casos respondem satisfatoriamente a esta terapêutica¹(D). A pulsoterapia com metilprednisolona deve ser indicada para casos graves, em que se requer uma resposta mais rápida e a manutenção é feita com prednisona por via oral em dose baixa²(D).

Nos casos refratários à corticoterapia, ou quando da necessidade de altas doses de manutenção, pode-se associar 1-3 mg/kg/dia de azatioprina à prednisona em baixas doses³(D) ou danazol associado à prednisona⁴(B). Imunoglobulina intravenosa mostrou ser eficaz em pacientes com anemia hemolítica auto-imune, podendo ser indicada em casos muito específicos como os que têm contra-indicação ou toxicidade com outras terapias⁵(C).

As plaquetopenias leves, contagem maior que 50.000, geralmente não requerem tratamento específico¹(D). Prednisona em dose alta é o tratamento de escolha para plaquetopenia sintomática. Pulsoterapia com metilprednisolona pode ser utilizada para plaquetopenia grave, quando se requer resposta mais rápida, embora sua superioridade em relação ao uso de glicocorticóides oral não tenha sido confirmada¹(D). Na falta de resposta aos glicocorticóides, danazol, um esteróide androgênico com poucos efeitos virilizantes utilizado na dose de manutenção de 200 a 400 mg/dia, após dose inicial mais elevada, se mostrou efetivo⁶(A). Outras drogas que têm mostrado alguma eficácia em pequeno número de casos com trombocitopenia refratária são: ciclofosfamida⁷(C), antimaláricos associados à prednisona⁸(C) e 1-3 mg/kg/dia de azatioprina⁹(C).

Imunoglobulina intravenosa – 400 mg/kg/dia - pode ser indicada¹⁰(C) associada à infusão de plaquetas¹¹(C) nas plaquetopenias graves, com risco de vida. Seu custo extremamente alto deve ser considerado.

A efetividade da esplenectomia em trombocitopenia refratária a glicocorticóides é controversa. Um relato de caso mostrou resposta favorável e persistente⁸(C), no entanto, a esplenectomia só deve ser indicada depois da tentativa de outras terapias medicamentosas¹(D).

COMPROMETIMENTO CARDIOPULMONAR

O envolvimento das túnicas cardíacas geralmente apresenta boa resposta à corticoterapia, em doses moderadas, com exceção das miocardiopatias, que em alguns casos podem ter resposta inadequada¹²(D). Nos raros casos de tamponamento cardíaco, é indicada a pericardiocentese. Há evidências fisiopatológicas de risco de aterosclerose em virtude do aumento da sobrevida, do uso crônico de corticosteróides, além do papel da inflamação na gênese da placa aterosclerótica. O paciente deve ser orientado a controlar fatores de risco associados à doença coronária como dieta, tabagismo, obesidade, sedentarismo e níveis lipídicos sanguíneos. Os antimaláricos têm efeito benéfico no controle da dislipidemia desses pacientes¹³(B).

A pleurite geralmente é responsiva a corticosteróides em doses moderadas. O comprometimento parenquimatoso, embora mais raro, é muito grave, principalmente a pneumonite aguda e a hemorragia pulmonar¹⁴(C). Nestes casos está indicada a imunossupressão vigorosa com corticosteróides¹⁵(C). O tratamento da hipertensão pulmonar também requer o uso de imunossupressores, a ciclofosfamida é efetiva quando iniciada precocemente¹⁶(C). Resultados modestos podem ser obtidos com anticoagulantes, prostaciclina e agentes vasodilatadores, como a nifedipina.

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

O diagnóstico envolve a exclusão rigorosa de eventos secundários a outras situações clínicas que podem ocorrer, como distúrbios metabólicos, infecções ou uso de medicamentos. O espectro das manifestações neuropsiquiátricas é muito variável, podendo acometer os sistemas nervosos central e periférico. Em 1999, o subcomitê do Colégio Americano de Reumatologia classificou 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas à doença lúpica¹⁷(D). (Tabela 1).

O tratamento das manifestações neuropsiquiátricas deverá ser dirigido ao tipo de manifestação apresentada. Embora não haja estudos terapêuticos controlados, podem ser tratadas com glicocorticóides e/ou imunossupressores, preferencialmente a ciclofosfamida¹⁸(B), em doses que variam de acordo com a gravidade.

Nos casos de doenças cerebrovasculares, em decorrência de fenômenos tromboembólicos, muitas vezes relacionados aos anticorpos antifosfolípidos, o uso de anticoagulantes está indicado¹⁹(D). A tomografia computadorizada cerebral e, principalmente, a ressonância nuclear magnética com gadolínio auxiliam na detecção do envolvimento do sistema nervoso central e da medula espinhal. Estudos comparando os dois métodos em pacientes com manifestações neuropsiquiátricas têm comprovado a superioridade da ressonância²⁰(C). Para o tratamento das convulsões podem ser prescritos anticonvulsivantes, assim como na psicose os antipsicóticos podem ser bons coadjuvantes¹⁹(D).

A psicose é, de modo geral, fruto do dano imunológico da doença, embora possa, mais raramente, ser secundária à corticoterapia.

Tabela 1

Síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao lúpus eritematoso sistêmico ¹⁷(D).

Sistema nervoso central

- Estado confusional agudo
- Distúrbios cognitivos
- Psicose
- Desordens de humor
- Desordens de ansiedade
- Cefaléia
- Doença cerebrovascular
- Mielopatia
- Desordens do movimento
- Síndromes desmielinizantes
- Convulsões
- Meningite asséptica

Sistema nervoso periférico

- Neuropatia craniana
- Polineuropatia
- Plexopatia
- Mononeuropatia simples/múltipla
- Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (Guillain-Barré)
- Desordens autonômicas
- Miastenia grave

O paciente também pode apresentar desordens do humor, de ansiedade e distúrbios cognitivos, como déficit de memória e de atenção, dificuldade no aprendizado e no raciocínio, dentre outros que devem ser adequadamente avaliados e tratados pelo especialista.

Mononeuropatia e polineuropatia periférica geralmente respondem ao esquema de corticosteróides e/ou imunossuppressores¹⁹(D). Neuropatia craniana ocorre, em geral, em doença ativa, é transitória e responde ao tratamento convencional com glicocorticóides em altas doses¹⁹(D). A mielopatia, que pode ser transversa e cujo diagnóstico é melhor realizado pela ressonância, deve ser tratada com pulsoterapia

de corticosteróides associada à ciclofosfamida endovenosa 1 g/m² superfície corpórea²¹(B).

A cefaléia é um sintoma muito frequente e pode ser decorrente de outras causas, independente do lúpus eritematoso sistêmico, e, portanto, a terapêutica específica nestes casos deve ser bem avaliada.

Nos casos com comprometimento neurológico grave, não responsivos à corticoterapia, uso de ciclofosfamida e/ou da anticoagulação nos casos de trombose, pode-se indicar plasmaferese ou imunoglobulina endovenosa, mas, na literatura, os resultados são controversos¹⁹(D). Outros imunossuppressores como a azatioprina

e metotrexato não têm mostrado efeito similar ao da ciclofosfamida nestes casos²¹(B).

COMPROMETIMENTO RENAL

Os principais objetivos do tratamento da nefropatia são: controlar a atividade inflamatória e prevenir a evolução para a insuficiência renal crônica. Os parâmetros utilizados para avaliar o envolvimento renal e o monitoramento da terapêutica são²²(D):

Clínico: edema, oligúria e hipertensão arterial, em número significativo de casos pode estar assintomática;

Laboratorial: exame do sedimento urinário, proteinúria de 24 horas, creatinina e albumina séricas, depuração de creatinina, C3 e anti-DNAs;

Biópsia Renal: É desejável sua realização em pacientes com envolvimento renal, caracterizado por: sedimento urinário anormal (hematúria e cilindúria) e/ou proteinúria maior que 1 g/24h e/ou alteração da função renal, excluindo-se sua indicação na nefropatia crônica terminal. Este procedimento deverá ser realizado em centros de referência, com profissionais experientes e habilitados²³(D).

Medidas gerais na nefropatia

1. Controle rigoroso da hipertensão arterial, estando também indicados os agentes inibidores da angiotensina, tendo em vista seus efeitos antiproteinúricos e renoprotetores, exceto quando ocorrer disfunção renal aguda²⁴(A);
2. Outras: controle da obesidade e da dislipidemia, interrupção do tabagismo, restrição ao uso de antiinflamatórios não esteróides e outras drogas potencialmente nefrotóxicas²⁵(D).

Medidas medicamentosas

1. Para os pacientes com glomerulonefrite proliferativa, classes III e IV da OMS, o glicocorticoide é a droga de escolha para a doença ativa, na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia de prednisona, por um período de seis a oito semanas, seguindo-se sua redução progressiva até 0,25 mg/kg/dia²⁶(C). A pulsoterapia com metilprednisolona está indicada para os casos mais graves, com disfunção renal aguda. A dose recomendada é de 500 a 1.000 mg/dia por três dias consecutivos, por via endovenosa²⁷(B);
2. Nas nefrites proliferativas está indicada a associação de glicocorticoídes com agentes imunossuppressores citostáticos, particularmente a ciclofosfamida por via oral ou endovenosa, sob a forma de pulsos inicialmente mensais, e posteriormente bimestrais ou trimestrais²⁸(A). Alternativamente, drogas eficazes e menos tóxicas poderão ser indicadas nos casos sem disfunção renal importante tais como: micofenolato de mofetil²⁹(A), esquema sequencial de dose baixa de ciclofosfamida e azatioprina³⁰(A) e imunoglobulina endovenosa³¹(D). A despeito de algumas controvérsias, até o momento, a ciclofosfamida é considerada a terapia mais efetiva para o tratamento inicial de nefrite lúpica grave, entretanto, como esta não é capaz de controlar todos os casos e em razão de sua toxicidade, novos esquemas terapêuticos devem ser avaliados³²(D). Estudos de meta-análise evidenciaram a superioridade do uso associado de imunossuppressores na preservação da função renal e na sobrevida dos pacientes com nefrite lúpica, quando comparado ao uso isolado de glicocorticosteróides³³(A), sem que se comprovasse superioridade de um imunossupressor sobre outro³⁴(A). Mais recentemente, na tentativa

de diminuir os efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado de ciclofosfamida, um estudo mostrou melhores resultados com uso de azatioprina ou de micofenolato mofetil como drogas de manutenção, após a indução da remissão da nefrite lúpica proliferativa com o esquema clássico de ciclofosfamida intravenosa por seis meses^{35(A)};

3. Nos pacientes com nefrite membranosa, classe V da OMS, o tratamento é controverso. Podem ser utilizados glicocorticóides e/ou agentes imunossuppressores, na dependência do quadro de síndrome nefrótica^{36(D)}. Entre os imunossuppressores podem ser indicados: ciclofosfamida oral^{37(B)}, ciclosporina^{38(C)} e azatioprina^{39(B)};
4. Na situação de evolução para a perda cronicamente evolutiva da função renal, com depuração de creatinina menor que 30 ml/min, não estará indicada a terapia imunossupressora, com glicocorticóides ou citostáticos, exceto para o tratamento de manifestações extra-renais;
5. A terapêutica substitutiva renal poderá incluir a utilização de métodos dialíticos e o transplante renal. A indicação deste último procedimento deverá obedecer a prazo não inferior a um ano de remissão da atividade da doença^{40(D)}.

GRAVIDEZ, ANTICONCEPÇÃO E REPOSIÇÃO HORMONAL

Fertilidade e concepção

A fertilidade no lúpus é normal e a gravidez, embora não contra-indicada, deve ser planejada. Considerar atividade e gravidade da doença e toxicidade das drogas. A gravidez é contra-indicada em casos de nefropatia lúpica em atividade^{41(C)}.

Monitoramento

A gravidez nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico deve ser considerada de alto risco, necessitando acompanhamento multidisciplinar, até o puerpério, devido à possibilidade de reagudização. Na gravidez, podem ocorrer eritemas palmar e facial, artralguas e elevação da VHS, dificultando a caracterização da atividade da doença. A presença do anti-DNAs e/ou elevação dos seus títulos e consumo do complemento podem auxiliar na diferenciação entre atividade de doença e pré-eclâmpsia^{42(D)}.

É importante a pesquisa dos anticorpos antifosfolípidos, anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B devido à possibilidade da ocorrência da síndrome antifosfolípide^{43(D)} e do lúpus neonatal^{44(D)}, respectivamente.

Complicações

Existe uma maior incidência de retardo de crescimento intra-uterino, prematuridade, hipertensão induzida pela gravidez e diabetes^{45(D)}.

Deve-se estar atento à possibilidade de insuficiência supra-renal na mãe e no feto no pós-parto imediato.

Aleitamento

Doses de glicocorticóides superiores a 20 mg/dia de prednisona podem determinar riscos para a criança, sendo recomendado um intervalo de 4 horas entre a tomada da medicação e a amamentação^{46(C)}. Quando inevitável o uso de imunossuppressores, a opção é a azatioprina em baixas doses^{47(D)}. O controle da atividade da doença deve ser feito com glicocorticóides (prednisona). Outras drogas que podem ser utilizadas nos casos

refratários são: azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclosporina e imunoglobulina endovenosa⁴⁸(D).

Na síndrome antifosfolípide com história de perda fetal, está indicado o uso de heparina e aspirina. Recomenda-se o uso de aspirina em baixas doses na presença do anticorpo antifosfolípide, em títulos moderados ou elevados⁴⁹(D).

Anticoncepção e terapia de reposição hormonal

A anticoncepção pode ser feita com progesterona e métodos de barreira ou com associação de ambos.

A utilização de estrógenos em baixas doses na anticoncepção e na reposição permanece controversa⁵⁰(D). Na síndrome antifosfolípide, seu uso é contra-indicado⁵¹(D).

Vacinação

As vacinas contra o pneumococo⁵²(A) e influenza⁵³(B) são seguras e têm uma eficácia quase semelhante à da população normal. Entretanto, não devem ser administradas nos períodos de atividade da doença. As vacinas com vírus vivos não devem ser prescritas a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Não estão determinadas a segurança e a eficácia da vacina contra hepatite B nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Quismorio FP Jr. Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois lupus erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.793-819.
2. Jacob HS. Pulse steroids in hematologic diseases. Hosp Pract (Off Ed) 1985; 20: 87-94.
3. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. Clin Haematol 1975; 4:167-80.
4. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 1993; 83: 343-5.
5. Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. Clin Lab Haematol 1988; 10:391-5.
6. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, Enkerlin HL, Fernandez M, Medina F, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans syndrome. J Rheumatol 1995; 22:1867-71.
7. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1993; 36:682-4.
8. Arnal C, Piette JC, Leone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-Thoraval F, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. J Rheumatol 2002; 29:75-83.
9. Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. Scand J Haematol 1973; 10: 28-34.
10. Ter Borg EJ, Kallenberg CG. Treatment of severe thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus with intravenous gamma-globulin. Ann Rheum Dis 1992; 51: 1149-51.
11. Chandramouli NB, Rodgers GM. Prolonged immunoglobulin and platelet infusion for treatment of immune thrombocytopenia. Am J Hematol 2000; 65:85-6.
12. D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois lupus erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.645-61.
13. Borba EF, Bonfa E. Long term beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. J Rheumatol 2001; 28:780-5.
14. Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz PH. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the

- National Institutes of Health. Semin Arthritis Rheum 1984; 14:52-9.
15. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:192-202.
 16. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 2002; 29:282-7.
 17. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42:599-608.
 18. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med* 1991; 81:975-84.
 19. West SG. Systemic lupus erythematosus and the nervous system. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois lupus erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.693-738.
 20. Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Griffey RH, Eckel C, Bankhurst AD. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:1014-22.
 21. Barile L, Lavalle C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus - the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1992;19:370-2.
 22. Wallace DJ, Hahn BH, Klippel JH. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois lupus erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1077-91.
 23. Grande JP, Ballow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998; 7:611-7.
 24. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy*. *Lancet* 1998; 352:1252-6.
 25. Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 2002; 80:18-22.
 26. Pollak VE. Treatment of lupus nephritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1983; 25: 776-85.
 27. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, McDougal JS, Inman RD, Christian CL. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70:817-24.
 28. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial

- of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314:614-9.
29. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1156-62.
30. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2121-31.
31. Rauova L, Lukac J, Levy Y, Rovensky J, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis: a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001; 10:209-13.
32. Balow JE. Choosing treatment for proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1981-3.
33. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:197-208.
34. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:193-9.
35. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971-80.
36. Kolasinski SL, Chung JB, Albert DA. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Rheum* 2002 ; 47:450-5.
37. Chan TM, Li FK, Hao WK, Chan KW, Lui SL, Tang S, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus* 1999; 8:545-51.
38. Radhakrishnan J, Kunis CL, D’Agati V, Appel GB. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 42:147-54.
39. Mok CC, Ying KY, Lau CS, Yim CW, Ng WL, Wong WS, et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:269-76.
40. Stone JH. End-stage renal disease in lupus: disease activity, dialysis, and the outcome of transplantation. *Lupus* 1998; 7:654-9.
41. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1392-7.
42. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999; 8:677-84.
43. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et

- al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-11.
44. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:535-41.
45. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 354-9.
46. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106:1008-11.
47. Anderson PO. Drugs and breast feeding. *Semin Perinatol* 1979; 3:271-8.
48. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1722-32.
49. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Antiaggregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus* 2001; 10:241-5.
50. Petri M. Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus* 2001; 10:222-6.
51. Lahita RG. Hormonal contraception and replacement and the use of androgens in the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15:213-6.
52. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD, Schiffman G. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22:1321-5.
53. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol* 2000; 27:1681-5.