

# Qualidade de vida em tratamento de lúpus eritematoso sistêmico com antimaláricos

## *Quality of life in treatment of systemic lupus erythematosus with antimalarials*

Fernanda Luiza Schumacher Furlan<sup>1</sup>, Macleise Andres Lemes<sup>1</sup>, Carolina Teixeira Furquim Pires<sup>1</sup>, Gabriela Azevedo<sup>1</sup>, Gisele Ferreira Bernardi<sup>1</sup>, Yaçanã Siqueira Simões<sup>1</sup>, Marcia Regina Messaggi Gomes Dias<sup>2</sup>, Thelma Larocca Skare<sup>2</sup>

Recebido da Faculdade Evangélica do Paraná.

### RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar se o bem-estar global de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico é afetado pelo uso de antimaláricos. **MÉTODOS:** Estudo transversal observacional analítico, realizado com 118 indivíduos do sexo feminino, sendo que 51 faziam uso de antimaláricos por, no mínimo, 2 anos (Grupo 1), 17 não utilizavam esse método terapêutico (Grupo 2) e 50 não tinham lúpus eritematoso sistêmico (Grupo 3). Dados epidemiológicos, clínicos e sorológicos das pacientes lúpicas foram obtidos por meio da análise de prontuários médicos, e a qualidade de vida foi avaliada pelo questionário *Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey version 2* (SF-12v2). **RESULTADOS:** O uso de antimaláricos foi associado à menor ocorrência de psicose e lesões renais, apesar de levar a uma frequência maior de convulsões. Quanto à percepção individual da qualidade de vida, não houve diferença significativa entre os três grupos. Porém, quando considerado o tabagismo entre as usuárias de antimaláricos, o SF-12v2 de saúde mental de fumantes foi menor do que de não fumantes. **CONCLUSÃO:** Pacientes lúpicas em uso de antimaláricos tiveram menor incidência de psicose e glomerulonefrite, mas não houve diferença significativa em relação à qualidade de vida e ao uso de antimaláricos, com exceção de fumantes em uso da medicação, que tiveram escore do SF-12v2 de saúde mental menor do que não fumantes em uso da mesma medicação.

**Descritores:** Lúpus eritematoso sistêmico; Antimaláricos; Hidroxicloroquina; Cloroquina; Qualidade de vida

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate whether global quality of life of Systemic Lupus Erythematosus patients is affected by the use of antimalarials. **METHODS:** This is an observational, analytical cross-sectional study carried out with 118 female individuals, of whom 51 have been on antimalarials for at least 2 years (group 1), 17 were not using this therapy (group 2), and 50 did not have Systemic Lupus Erythematosus (group 3). Epidemiological, clinical and serological data of Systemic Lupus Erythematosus patients were obtained through the review of medical records, and quality of life was assessed using the SF-12 questionnaire. **RESULTS:** Antimalarial use was associated with a lower occurrence of psychosis and renal lesions, although it led to a higher prevalence of seizures. Regarding the individual perception of quality of life, there was no significant difference among the 3 groups. However, when smoking habits were considered among antimalarial users, mental health score in the SF-12 was lower in smokers than in non-smokers. **CONCLUSION:** Systemic Lupus Erythematosus female patients using antimalarials had a lower incidence of psychosis and glomerulonephritis, but no significant differences were found regarding antimalarial use and quality of life, except for the group of smokers using antimalarials, who had lower mental scores in the SF-12 than non-smokers using the same medication.

**Keywords:** Lupus erythematosus, systemic; Antimalarials; Hydroxychloroquine, Chloroquine; Quality of life

### INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune de patogênese complexa e heterogênea, caracterizada por produção de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos e lesões de órgãos terminais, afetando predominantemente mulheres em idade reprodutiva (20 a 40 anos).<sup>(1)</sup> Os principais medicamentos utilizados no controle da doença são anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides, imunossuppressores e antimaláricos (ATM), como cloroquina e hidroxicloroquina,<sup>(1,2)</sup> que têm sido utilizados com essa finalidade há mais de 70 anos.<sup>(3)</sup> Vários pacientes lúpicos são orientados a usar ATM permanentemente. Isso decorre da constatação de que tais medicamentos diminuem o aparecimento de surtos agudos da doença, além de atuarem preventivamente na aterosclerose ace-

1. Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.  
2. Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 6/7/2017 – Data de aceite: 14/7/2017

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

#### Endereço para correspondência:

Fernanda Luiza Schumacher Furlan  
Rua Padre Anchieta, 2.770 – Bigorrihlo  
CEP: 80730-000 – Curitiba, PR, Brasil  
Tel.: (41) 3240-5500 – E-mail: flsfurlan@gmail.com

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, PR, protocolo 567.388.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

lerada, que acontece em tais situações.<sup>(1)</sup> Na realidade, pacientes com LES fazendo uso de ATM têm maior sobrevida do que aqueles que não o fazem.<sup>(4)</sup> Naturalmente, o uso contínuo de um medicamento sempre traz questionamentos quanto a efeitos colaterais e sua segurança a longo prazo.

A sobrevida de pacientes lúpicos aumentou nos últimos 50 anos.<sup>(5)</sup> No entanto, a qualidade de vida deles permanece baixa.<sup>(4)</sup> Isso acontece porque ela é prejudicada em diferentes domínios, em comparação à população geral, devido a sinais e sintomas como fadiga, fibromialgia, depressão e alteração cognitiva.<sup>(5)</sup>

Assim, a avaliação da qualidade de vida no LES deve ser considerada na prática clínica como medida qualitativa complementar, levando em consideração a perspectiva do paciente sobre sua saúde.<sup>(6)</sup> Várias pesquisas demonstraram que o tratamento medicamentoso do LES tem impacto na qualidade de vida dos pacientes.<sup>(5,6)</sup> No entanto, faltam estudos que correlacionem a qualidade de vida desses pacientes a medicações específicas.<sup>(7)</sup>

Dada sua importância clínica, objetivamos avaliar se o bem-estar global dessa população, já atingido pela própria doença, é afetado pelo uso de ATM.

## MÉTODOS

Este é um estudo transversal observacional analítico de 118 mulheres com idade mínima de 18 anos; 68 delas eram portadoras de LES e estavam em tratamento medicamentoso há pelo menos 2 anos; as demais não tinham a doença. Este estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição local, e todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A população estudada foi dividida em três grupos: Grupo 1, formado por aquelas que apresentavam LES e utilizavam ATM (n=51); Grupo 2, com mulheres que apresentavam LES, mas não o tratavam com ATM (n=17); e Grupo 3, controle (n=50), pareado por sexo e idade com as pacientes lúpicas. Foram excluídas do estudo mulheres com doenças mentais associadas e gestantes. A coleta de dados dos Grupos 1 e 2 foi feita em um ambulatório de Reumatologia de um único hospital de atendimento terciário; do Grupo 3, foi obtida no ambulatório de Ginecologia do mesmo hospital.

Foram coletados dados específicos a partir de entrevista com as participantes ou de análise de prontuário, a saber: idade, tempo da doença, etnia autodeclarada, tabagismo, medicamentos em uso e já usados para o controle da doença, e manifestações da doença, definidas de acordo com os Critérios Classificatórios para Lúpus Eritematoso Sistêmico do *American College of Rheumatology*<sup>(8)</sup> e considerados de maneira cumulativa (como manifestações cutâneas, úlceras orais, artrite, serosite, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfocitopenia, convulsões, psicoses e glomerulonefrite), além do perfil de autoanticorpos (anti-Smith – anti-Sm; anti-DNA dupla hélice – anti-dsDNA; antiantígeno nuclear Ro – anti-Ro; antiantígeno nuclear La – anti-La; antiribonucleoproteína – anti-RNP; anticardiolipina imunoglobulina G – aCl-IgG e anticardiolipina imunoglobulina M – aCl-IgM).

A avaliação da qualidade de vida foi feita pelo *Medical Outcomes Study Short- Form Health Survey version 2* (SF-12v2),<sup>(9)</sup>

um instrumento padronizado e devidamente validado para a língua portuguesa,<sup>(10)</sup> que mede o impacto de problemas físicos, dores corporais, vitalidade, funcionamento social e impacto de problemas emocionais e mentais na vida diária, levando em consideração a percepção do paciente sobre seu estado de saúde.

Os dados obtidos foram coletados em tabelas de frequência e contingência. A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Medidas de tendência central foram expressas em médias e desvio padrão, se os dados fossem paramétricos, e em medianas com intervalos interquartís (IIQ), quando não paramétricos. A comparação de dados nominais foi feita pelo teste de Fisher e pelo teste qui-quadrado e, a dos dados numéricos, pelo teste t não pareado e pelo teste de Mann-Whitney, considerando nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

A média de idade do Grupo 1 foi de 40,4±10,6 anos; a do Grupo 2 foi de 45,2±12,3 anos; e a do Grupo 3 foi de 51,8±14,3 anos. Em relação à etnia, a maioria das pacientes era caucasiana (66% da amostra total). O tempo de duração da doença no Grupo 2 (média 11,9±6,7 anos) foi maior do que do Grupo 1 (média 7,4±4,4 anos), com p=0,001, sendo que o tempo de uso de ATM variou de 0,7 a 17 anos (mediana de 5; IQR de 3 a 9 anos).

A distribuição do uso de medicamentos para tratamento do LES está representada na tabela 1. As tabelas 2 e 3 comparam os Grupos 1 e 2 em relação à prevalência de sinais e sintomas e em relação aos anticorpos pesquisados do LES, respectivamente.

Não houve diferença significativa entre o SF-12v2 de saúde física (Figura 1) dos três grupos, com p=0,11 (teste de análise de variância simples), nem entre o SF-12v2 de saúde mental (Figura 2), com p=0,94. As pacientes do Grupo 1 foram subsequentemente divididas em usuárias (n=8) ou não de tabaco (n=43) e comparadas entre si. Os dados dessa comparação encontram-se na figura 3.

**Tabela 1.** Medicamentos na população com lúpus eritematoso sistêmico (LES) estudada

Medicamento	LES com antimaláricos	LES sem antimaláricos
Ciclofosfamida, %	5,8	5,8
Metotrexato, %	29,4	23,5
Micofenolato de mofetila, %	33,3	11,7
Rituximabe, %	3,9	0,0
Azatioprina, %	17,6	52,9
Talidomida, %	1,9	5,8
Corticoide, %	52,9	58,8
Dose máxima, mg prednisona/dia	5-80	0-80
Dose atual, mg prednisona/dia	5-60	0-50
Tempo de uso, anos	0,3-17	0-20

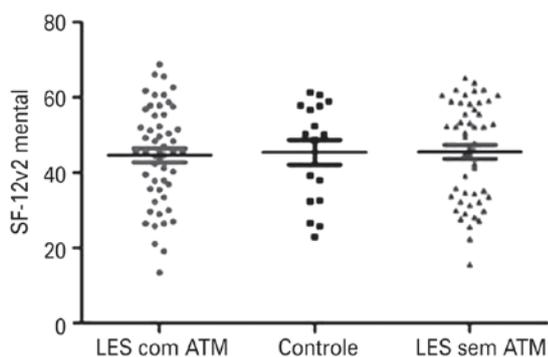
**Tabela 2.** Sinais e sintomas na amostra estudada, de acordo com uso de antimaláricos

Sinais e sintomas	LES com antimaláricos (%)	LES sem antimaláricos (%)
Artrite	56,8	52,9
Rash malar	60,7	64,7
Rash discoide	41,1	29,4
Fotossensibilidade	74,5	64,7
Aftas orais	47,0	52,9
Serosite	7,8	0
Glomerulonefrites	21,6	35,3
Convulsões	21,5	17,6
Psicose	13,7	23,5
Leucopenia	11,1	22,9
Linfopenia	31,3	23,5
Trombocitopenia	19,6	5,8

LES: lúpus eritematoso sistêmico.

**Tabela 3.** Perfil de anticorpos na população de lúpus eritematoso sistêmico estudada de acordo com o uso de antimaláricos

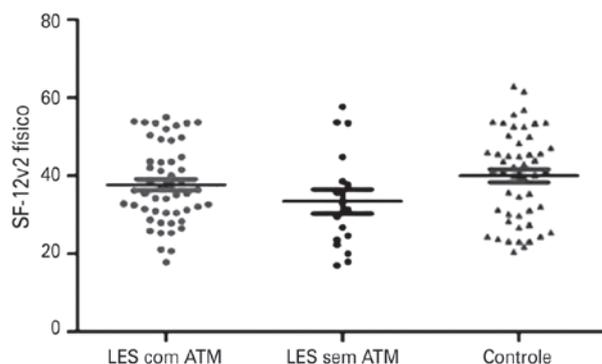
Anticorpos	LES com antimaláricos (%)	LES sem antimaláricos (%)
Anti-DNA	33,3	23,5
Anti-Sm	11,7	5,8
Anti-RNP	29,4	11,7
Ant-Ro	35,2	17,6
Anti-La	19,2	17,6
Acl-IgG	5,8	29,4
Acl-IgM	11,7	17,6



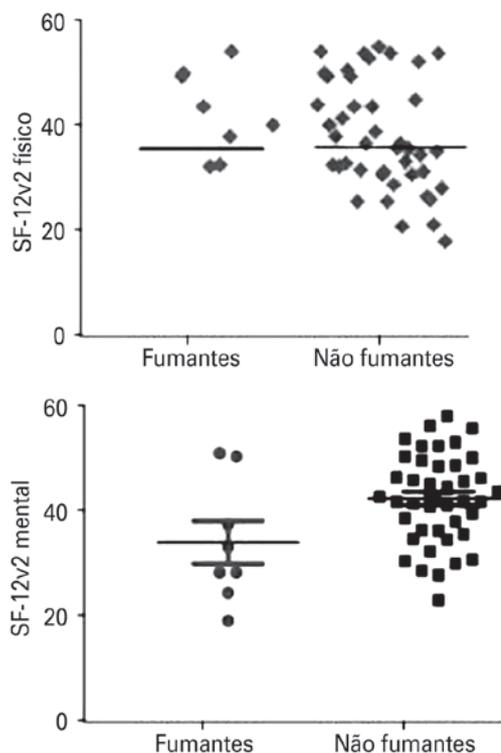
LES: lúpus eritematoso sistêmico; ATM: antimaláricos.  
**Figura 1.** Análise comparativa da qualidade de vida, conforme pontuação no *Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey version 2* (SF-12v2) físico.

**DISCUSSÃO**

A escolha terapêutica para a abordagem do LES é individualizada e depende das manifestações sintomáticas, do envolvimento



LES: lúpus eritematoso sistêmico; ATM: antimaláricos.  
**Figura 2.** Análise comparativa da qualidade de vida, conforme pontuação no *Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey version 2* (SF-12v2) mental.



**Figura 3.** Comparação de qualidade de vida (domínios mental e físico) entre fumantes e não fumantes usuárias de antimaláricos. A média do *Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey version 2* (SF-12v2) de saúde física foi igual entre as fumantes ativas e não fumantes – de 37,8 (p=0,99). Por outro lado, o SF-12v2 de saúde mental nas fumantes ativas foi, em média, de 34,6, enquanto que, entre as não fumantes, foi, em média, de 46,6 (p=0,018).

orgânico e da gravidade da doença. No entanto, é consenso entre protocolos que todos os pacientes com LES iniciem tratamento com ATM, a não ser que exista evidente contraindicação.<sup>(3)</sup> Em combinação com AINES, é considerado o tratamento de primeira

linha para LES de manifestação branda. Lança-se mão de glicocorticoides, agentes imunossupressores e citotóxicos, como metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetila, em casos de manifestações mais graves com envolvimento orgânico significativo.<sup>(1)</sup>

Ainda não se sabe ao certo o mecanismo pelo qual os ATM agem no tratamento da doença. Acredita-se, na realidade, que existam vários mecanismos. Um deles é a inibição da função de endossomos, pelo fato de os ATM se acumularem dentro das estruturas destes e aumentarem o pH dentro delas, o que leva a alterações nas moléculas de HLA classe II, bloqueando o processamento de antígenos e diminuindo a apresentação de autoantígenos.<sup>(1,3)</sup> Além disto, há bloqueio da ativação de receptores endossômicos do tipo *toll-like* (TLR), com diminuição de produção de interferon alfa e, conseqüentemente, menor estimulação de linfócitos T CD4+ e produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>(3,11)</sup>

ATM são eficazes principalmente no tratamento de sintomas constitucionais, como dor muscular e articular, artrite, *rash*, fadiga, febre, pericardite e pleurite.<sup>(4,11)</sup> Ajudam a manter a remissão do LES, evitando crises que possam causar danos aos rins e ao sistema nervoso central, reduzem a mortalidade pela doença e evitam que altas doses de glicocorticoides sejam necessárias, apresentando, portanto, uma ação protetora contra o dano cumulativo gerado por esses medicamentos.<sup>(1,4,12)</sup> Sabe-se também que tanto o tratamento a curto prazo quanto a longo prazo é capaz de induzir melhoria no perfil lipídico e ter efeitos antiplaquetário e antitrombótico, o que diminui o risco de doenças cardiovasculares.<sup>(1,3,4,12)</sup> A gama de ações benéficas dos ATM faz com que essas medicações sejam a base terapêutica para o controle do LES a longo prazo,<sup>(4)</sup> só sendo evitadas naqueles com contraindicações, como epilepsia, doença hepática, distúrbios gastrintestinais, neurológicos e sanguíneos ou naqueles que não toleram tal medicamento.<sup>(3)</sup>

Apesar dos vários benefícios, os ATM também possuem alguns efeitos adversos que podem piorar a qualidade de vida do paciente. Os mais comuns são distúrbios de menor gravidade, que geralmente duram pouco tempo e normalmente não implicam na retirada da medicação, como intolerância gastrintestinal, hiperpigmentação de pele e mucosas, e cefaleia.<sup>(4,13)</sup> Algumas reações graves também podem ocorrer em decorrência do uso dessas drogas, como retinopatia pigmentar irreversível, psicose, convulsões, neuropatia e miopatia cardíaca.<sup>(13)</sup> Nosso estudo demonstrou que aqueles que usavam ATM tinham maior taxa de convulsões. Embora estas tenham sido primariamente atribuídas ao LES, não se pode descartar um efeito facilitador a elas, por conta do uso de ATM, que, dependendo da dose, pode diminuir o limiar convulsivo por meio de sistemas envolvendo opioides endógenos e óxido nítrico.<sup>(14)</sup> No entanto, nossos achados não se replicam aos de Hanly et al.,<sup>(15)</sup> que constataram, em estudo de coorte prospectivo internacional, que esse medicamento exerce efeito de fator protetor contra convulsões. Deve-se ter em mente que o LES é uma doença cujo perfil sofre influência importante do *background* étnico da amostra estudada, o que, em parte, pode justificar tais diferenças.

Os sinais e sintomas mais comumente relatados ao longo do curso da doença, tanto em usuários de ATM quanto em não usuários, foram fotossensibilidade, *rash* malar, artrite e aftas orais. Levantamento feito pelo *Grupo Latinoamericano de Estudio*

*del Lupus* (GLADEL),<sup>(16)</sup> que analisou 1.480 pacientes lúpicos, obteve acometimento articular em 76,8% de usuários de ATM e em 65,8% de não usuários, evidenciando relação entre o uso da medicação e o comprometimento articular. Contrariamente, em nossa pesquisa, não houve diferença significativa entre o acometimento articular nos Grupos 1 e 2. Isso deve refletir muito mais a alteração do perfil de indicação desse medicamento ocorrido recentemente. Anteriormente utilizado somente para tratamento de manifestações articulares, passou, mais recentemente, a ser empregado de maneira independente de tal sintoma, o que deve refletir diferenças de indicação – e não de atuação – dos ATM.

Por outro lado, o uso de azatioprina é significativamente maior entre não usuários de ATM, dado concordante com nosso estudo, o que aponta tal medicação como alternativa recorrente aos ATM em casos de contraindicação a estes. Outro achado similar e de grande importância foi a maior ocorrência de manifestações renais em não usuários de ATM. Isso pode ser justificado pelo fato de os ATM prevenirem os surtos agudos de doença. São usados junto dos demais imunossupressores no tratamento de nefrite lúpica, tanto nas fases de indução quanto de manutenção.<sup>(17)</sup>

A serosite (pleurite e pericardite) foi constatada somente no Grupo 1. Uma vez que não registramos o momento de sua ocorrência, e considerando que esta é frequentemente antes do diagnóstico de LES<sup>(18)</sup> – e, portanto, antes do tratamento –, não podemos concluir que os ATM influenciaram na prevalência desse sinal.

A literatura mostra que pacientes com LES apresentam baixas pontuações nos domínios do SF-12v2, em comparação à população geral.<sup>(19-21)</sup> As médias dos valores encontrados para o SF-12v2 de saúde mental e física nas pacientes lúpicas (44,9±13,2 e 36,7±10,9, respectivamente) são similares às registradas por estudos anteriores, como o conduzido por Panopalis et al.<sup>(22)</sup> com 812 pacientes lúpicos, que aponta média de SF-12v2 de saúde mental de 47,5 e SF-12v2 de saúde física de 37,3. Além disso, não observamos diferença significativa desses parâmetros entre os Grupos 1 e 2, ou seja, o uso de ATM não influenciou no desempenho desses testes e nem interferiu na percepção individual de qualidade de vida.

Por fim, o uso do tabagismo foi confrontado com os resultados de SF-12v2 nas usuárias de ATM e encontrou-se que a saúde mental das fumantes tinha pior desempenho. O tabagismo é um importante fator ambiental que interfere na patogênese do LES, pois diminui a atividade de linfócitos T supressores e aumenta significativamente as chances de tabagistas, com predisposição genética, desenvolverem LES.<sup>(23)</sup> Cerca de metade das nossas pacientes (45,6%) com LES eram fumantes no momento da pesquisa, prevalência esta maior do que a prevalência de tabagismo em mulheres no Brasil, que varia de 13,5 a 14%.<sup>(24)</sup>

Tal aspecto é extremamente relevante, dadas todas as repercussões desse hábito na vida do indivíduo. Enquanto alguns estudos mostraram não haver correlação entre a resposta aos ATM e o tabagismo,<sup>(25,26)</sup> vários outros demonstraram que o fumo aumenta a velocidade de metabolização dos ATM, interferindo negativamente na ação deles.<sup>(27,28)</sup> Em nosso estudo, a média do SF-12v2 de saúde mental nas pacientes lúpicas usuárias de ATM não fumantes foi consideravelmente superior à das fumantes. Porém, é difícil atribuir o resultado ao efeito do tabaco sobre os ATM, uma vez que uma pior saúde mental,

neste contexto, pode, simplesmente, ser o elemento indutor do hábito do tabagismo.

## CONCLUSÃO

O uso de antimaláricos está associado à menor ocorrência de psicose e lesões renais, apesar de levar à frequência maior de convulsões. A percepção individual da qualidade de vida mostrou que o uso de antimaláricos não tem influência no bem-estar global das pacientes, exceto pela saúde mental nas usuárias de tabaco. As evidências permitem considerar os antimaláricos como drogas seguras, que têm mais benefícios clínicos que efeitos adversos e preservam a qualidade de vida de pacientes lúpicos.

## REFERÊNCIAS

- Xiong W, Lahita RG. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(2):97-107.
- Galindo CV, Veiga RK. Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão. *Rev Eletrôn Farm*. 2010;7(4):46-58.
- Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):231-69.
- Pawlak-Bus K, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A, Leszczynski P. [Current view on chloroquine derivative treatment from rheumatologist perspective and possible ocular side effects]. *Pol Merkur Lekarski*. 2016;40(237):202-6. Polish.
- Freire EA, Souto LM, Ciconelli RM. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(1):70-80.
- Reis MG, Costa IP. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):408-14.
- Tolozza SM, Sequeira W, Jolly M. Treatment of lupus: impact on quality of life. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(4):324-37.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
- Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-33.
- Camelier AA. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo - SP [tese]. São Paulo; Universidade Federal de São Paulo; 2004.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.
- Broder A, Putterman C. The effects of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibody titres in SLE [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):10-1. Presented at: 14<sup>th</sup> International Congress on Antiphospholipid antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome treatment Trends.
- Amissah-Arthur MB, Gordon C. Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(4):163-75.
- Hassanipour M, Shirzadian A, Boojar MM, Abkhoo A, Delazar S, Amiri S, et al. Possible involvement of nitrenergic and opioidergic systems in the modulatory effect of acute chloroquine treatment on pentylenetetrazol induced convulsions in mice. *Brain Res Bull*. 2016;121:124-30.
- Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1502-9.
- Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR, Brenol JC, Chacón-Díaz R, Neira OJ, Berbottto GA, De La Torre IG, Acevedo-Vázquez EM, Massardo L, Barile-Fabris LA, Caeiro F, Silveira LH, Sato EI, Bulibasich S, Alarcón GS, Pons-Estel BA; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso (Gladel). Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):855-62.
- Klumb EM, Silva CA, Lana CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reum*. 2015;55(1):1-21.
- Pott Junior H, Amate Neto A, Teixeira MA, Provenza JR. Ascite por peritonite lúpica: uma forma rara de início do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(1):116-9.
- Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, Zhong ZJ, Freimuth WW; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2143-53.
- Kiani AN, Strand V, Fang H, Jaranilla J, Petri M. Predictors of self-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1651-7.
- Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*. 2013;22(5):409-16.
- Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, Julian L, Trupin L, Hersh AO, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2008;59(12):1788-95.
- Araújo JM, Oliveira AR, Cedrim SD, Tristão OC, Gamonal A. Associação entre lúpus eritematoso e tabagismo. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):303-8.
- Neyeloff JL, Potter WA, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Prevalência de tabagismo no Brasil: metanálise de estudos publicados entre 2005 e 2010 [resumo]. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(3):33. Apresentado no: Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2011 set. 16-19. Porto Alegre (RS).
- Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Frances C, Aymard G, et al. Relationship between blood hydroxychloroquine and desethylchloroquine concentrations and cigarette smoking in treated patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1547-8.
- Wahie S, Daly AK, Cordell HJ, Goodfield MJ, Jones SK, Lovell C, et al. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):1981-6.
- Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A, Amler S, Bonsmann G; EUSCLE coauthors. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):571-9.
- Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):244-8. Comment in: *Arch Dermatol*. 2009;145(3):316-9.