

ÁLIDA ALVES DOS SANTOS

ASSOCIAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE PROLACTINA E
ATIVIDADE DE DOENÇA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E USO DE
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS COMO TERAPIA ADJUVANTE: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE

BRASÍLIA 2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁLIDA ALVES DOS SANTOS

ASSOCIAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE PROLACTINA E
ATIVIDADE DE DOENÇA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E USO DE
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS COMO TERAPIA ADJUVANTE: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília

Orientador: Luiz Augusto Casulari Roxo da
Motta

Coorientadora: Angélica Amorim Amato

BRASÍLIA 2021

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre.

Ao meu esposo Lucas, grande incentivador e melhor companheiro de vida que eu poderia ter.

Aos meus pais Alex e Verônica, por sempre apoiarem o estudo e fornecerem todo o suporte necessário para o meu crescimento.

Ao meu irmão Renan, pelo exemplo de amor inabalável ao conhecimento.

Ao meu filho, ainda tão pequeno, mas capaz de fazer eu me sentir a pessoa mais poderosa deste mundo.

Ao meu orientador Dr Luiz Augusto e coorientadora Dra Angélica Amorim, pela oportunidade, paciência e orientações neste árduo caminho da pesquisa.

Às Dras. Licia Maria Henrique da Mota, Luciana Anselmi Naves e Lara Benigno Porto Dantas por aceitarem compor a banca de avaliação e enriquecerem este trabalho.

RESUMO

Introdução: A prolactina exerce importante influência sobre a imunidade inata e adquirida sendo a hiperprolactinemia mais frequente em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico (LES). A ação deste hormônio sobre a atividade da doença, no entanto, ainda é controversa e o uso dos agonistas dopaminérgicos como parte do tratamento não é bem estabelecido.

Objetivos: Realizar revisão sistemática e metanálise para avaliar a relação entre hiperprolactinemia e atividade de doença no LES mensurada por escores de atividade. Realizar revisão sistemática para descrever o uso dos agonistas dopaminérgicos como terapia adjuvante no tratamento do LES.

Métodos: As buscas por estudos de caso controle, transversais e ensaios clínicos ocorreram nas bases de dados Scopus, *Web of Science*, PubMed, Cochrane e Embase, além dos 100 primeiros trabalhos listados no google acadêmico.

Resultados: Dados de 1321 indivíduos, obtidos em 20 artigos selecionados, compuseram a metanálise. Lúpicos em atividade apresentaram maior chance de hiperprolactinemia (OR 5,12; IC: 2,15 -12,20, $p = 0,0002$) quando comparados a pacientes com doença inativa; houve correlação positiva entre as concentrações séricas de prolactina e atividade de doença mensurada por diferentes escores (coeficiente de correlação 0,45; IC: 0,129-0,58, $p = 0,000$) e espera-se que o valor médio de prolactina sérica nos indivíduos ativos seja 0,36 desvios padrão distante do valor médio dos indivíduos inativos (SMD 0,36; IC: 0,05-0,66, $p = 0,02$). O uso dos agonistas dopaminérgicos (AD) como terapia adjuvante, por sua vez, foi avaliado em 187 indivíduos por quatro diferentes estudos. Usuários dos AD apresentaram menor número de *flares* e valores de SLEDAI quando comparados a não usuários.

Conclusão: Pacientes lúpicos com maiores concentrações séricas de prolactina apresentam maiores escores de atividade de doença. O uso dos agonistas dopaminérgicos pode ter um papel na terapia adjuvante do LES visando melhor controle de doença com redução dos escores de atividade.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; prolactina; agonistas dopaminérgicos.

ABSTRACT

Introduction: Prolactin has an important influence on innate and acquired immunity and hyperprolactinemia is more frequent observed in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The association between hyperprolactinemia and disease activity, however, is still controversial and the use of dopamine agonists as part of the treatment is not well established.

Objectives: The aim of this study was to perform a systematic review and meta-analyses to evaluate the relationship between hyperprolactinemia and scores of disease activity in SLE. Conduct a systematic review to describe the use of dopamine agonists as adjuvant therapy in the treatment of SLE.

Methods: The search for case-control, cross sectional and clinical trials studies were carried out in the Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane and Embase, in addition to the first 100 studies listed on academic google.

Results: Data from 1321 individuals were collected from 20 selected articles and comprised the meta-analysis. Active SLE had a greater chance of hyperprolactinemia (OR 5,12; CI: 2,15 -12,20, $p = 0,0002$) when compared to patients with inactive disease. There was a positive correlation between serum prolactin concentration and disease activity measured by different scores (correlation coefficient 0,45; CI: 0,129-0,58, $p = 0,000$). The mean value of serum prolactin in individuals with active disease is 0.36 standard deviation far from mean value of inactive disease (SMD 0,36; IC: 0,05 -0,66, $p = 0,02$). The use of dopaminergic agonists (DA) as adjuvant therapy, in turn, was evaluated in 187 individuals by four different studies. DA users had fewer flares and SLEDAI score values when compared to non-users.

Conclusion: SLE patients that had higher serum prolactin concentration had, also, higher disease activity scores. The use of DA may play a role in the adjuvant therapy of SLE aiming at better disease control with reduced activity scores.

Keywords: systemic lupus erythematosus; prolactin; dopamine agonists.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA para “Associação entre hiperprolactinemia e atividade de doença em pacientes lúpicos”

Figura 2 - Fluxograma PRISMA para “Efeito dos agonistas dopaminérgicos sobre a atividade do LES”

Figura 3 – Metanálise da frequência de hiperprolactinemia e atividade no LES

Figura 4 – Metanálise dos valores médios de prolactina e atividade no LES

Figura 5 – Metanálise dos coeficientes de correlação entre concentração sérica de prolactina e atividade no LES

Figura 6 – Gráfico em funil, avaliação de viés de publicação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios para definição das perguntas chave

Tabela 2 – Artigos excluídos e razões para exclusão

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Tabela 4 – Avaliação de qualidade dos estudos transversais

Tabela 5 – Avaliação de qualidade dos estudos de caso controle

Tabela 6 – Artigos excluídos e razões para exclusão

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos

Tabela 8 – Avaliação de qualidade dos estudos de caso controle

Tabela 9 – Avaliação de qualidade dos ensaios clínicos randomizados

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD - agonistas dopaminérgicos

BILAG - *The British Isles Lupus Assessment Group*

CS - corticoesteroides

DUSOI- *Duke Severity of Illnes Score*

ECLAM - *European Consensus Lupus Activity Measurement*

ECLIA – eletroquimioluminescência

ELFA - *enzyme linked fluorescent assay*

ELISA - *enzyme linked immunosorbent assay*

GRE - elementos de resposta aos glicocorticóides

IFMA - método imunofluorimétrico

IRMA - *immunoradiometric assay*

LB - linfócitos B

LES - lúpus eritematoso sistêmico

LT - linfócitos T

MEIA – ensaio enzimático com micropartículas

MHC - molécula de histocompatibilidade

MIF - fator inibidor da migração

NMDA - N metil D aspartato

P-gp – glicoproteína P

PHDA - dopamina periventricular hipofisária

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta- Analysis*

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

RIA – radioimunoensaio

ROS - espécies reativas de oxigênio

NMDA - N metil D aspartato

SLAM - *Systemic Lupus Activity Measures*

SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLEPDAI - *Pregnancy Disease Activity Index*

SLICC - *Sistemic Lupus International Collaborating Clinics*

SMD - diferença média padronizada

THDA - dopamina tuberohipofisária

TIDA - dopamina tuberoinfundibular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 A PROLACTINA.....	12
1.1.1 A PROLACTINA E O SISTEMA IMUNE	13
1.2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	14
1.2.1 AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE.....	16
1.2.2 OS CORTICOESTERÓIDES E OS IMUNOSSUPRESSORES	17
1.3 A PROLACTINA NO LES	18
1.4 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NO LES.....	19
2. JUSTIFICATIVAS PARA REALIZAÇÃO DESTAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISE	21
3. HIPÓTESES	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVOS GERAIS	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
5. MÉTODOS.....	24
5.1 DEFINIÇÃO DAS PERGUNTAS DA PESQUISA E DOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	24

5.2	BUSCA NA BASE DE DADOS	25
5.3	SELEÇÃO DOS ARTIGOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	26
5.4	INCLUSÃO DOS ARTIGOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA	26
5.5	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	27
5.6	INCLUSÃO DOS ARTIGOS PARA METANÁLISE	27
6	RESULTADOS	29
6.1	“ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPROLACTINEMIA E ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES LÚPICOS”	29
6.1.1	BUSCA E SELEÇÃO	29
6.1.2	ESTUDOS ELEGÍVEIS.....	31
6.1.2.1	ESTUDOS EXCLUÍDOS	31
6.1.2.1	ESTUDOS INCLUÍDOS.....	32
6.1.3	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	44
6.2	“EFEITO DOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS SOBRE A ATIVIDADE DO LES’ -- 47	
6.2.1	BUSCA E SELEÇÃO	47
6.2.2	ESTUDOS ELEGÍVEIS.....	49
6.2.2.1	ESTUDOS EXCLUÍDOS	49
6.2.2.2	ESTUDOS INCLUÍDOS.....	50
6.2.3	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	54
6.3	METANÁLISE “ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPROLACTINEMIA E ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES LÚPICOS”	55

6.3.1 ESTUDOS EXCLUÍDOS	55
6.3.2 ESTUDOS INCLUÍDOS	55
7.DISSCUSSÃO	60
8. CONCLUSÃO	65
9.CONSIDERAÇÕES FINAIS	66

1. INTRODUÇÃO

1.1 A PROLACTINA

A prolactina é hormônio polipeptídico sintetizado pelos lactotrófos na hipófise anterior e por células de sítios extra hipofisários, tais como linfócitos, células ovarianas, prostáticas e tecido adiposo. A cadeia polipeptídica final da prolactina hipofisária é idêntica à da extra hipofisária e ambas são transcritas por um gene situado no braço curto do cromossomo 6. (1)

A prolactina pode ser encontrada no sangue em diferentes isoformas em decorrência de modificações pós translacionais como glicosilações e fosforilações, além de polimerizações e agregações. A isoforma biologicamente mais ativa é composta por 199 aminoácidos e tem peso molecular de 23Kda. As demais isoformas, biologicamente menos ativas, são conhecidas como *big* prolactina (45 – 50Kda) e *big big* prolactina (>100Kda). (2,3)

Através de sua secreção hipofisária, a prolactina exerce funções hormonais já conhecidas, sendo a principal delas, o estímulo ao desenvolvimento mamário e à galactopoiese. A produção e secreção pelos sítios extra hipofisários, por sua vez, permitem funções autócrinas e parácrinas ligadas à reprodução, metabolismo, crescimento, desenvolvimento e modulação do sistema imunológico. (1)

A concentração sérica da prolactina é influenciada por diversos fatores, tais como ritmo circadiano (pico às 2 horas da manhã), exercícios, estresse físico ou emocional, estimulação mamária, medicamentos, hipotireoidismo primário ou tumores secretores de prolactina. Além disso, citocinas como IL- 1 e IL -2 estimulam a secreção hormonal, enquanto INF gama, endotelina 3 e dopamina inibem a liberação. (1,4)

A dopamina, como citado, é capaz de promover efeito inibitório contínuo sobre a secreção da prolactina. Produzida por três grupos neuronais localizados no hipotálamo, este hormônio, após sua liberação, segue para a adenohipófise por meio do sistema porta hipofisário e se liga aos receptores D2 dos lactotrófos inibindo a produção de prolactina via

inibição da adenilatociclase. O primeiro grupo neuronal responsável pela produção de dopamina, conhecido como TIDA (dopamina tuberoinfundibular), se localiza no núcleo arqueado com projeção para a eminência mediana. O segundo, chamado THDA (dopamina tuberohipofisária), se projeta da parte rostral do núcleo arqueado para o lobo intermédio e neural da hipófise e o terceiro, chamado PHDA (dopamina periventricular hipofisária), se origina do núcleo periventricular do hipotálamo com projeção para o lobo intermediário da hipófise. (5,6,7)

Todas as ações da prolactina ocorrem após interação com seu receptor, membro da superfamília dos receptores para citocinas e expresso em grupos celulares distintos incluindo monócitos, macrófagos, células naturais killer e granulócitos. Cada receptor possui um domínio extracelular de ligação, um domínio transmembrana em hélice e um citoplasmático, que possibilita a interação com diferentes moléculas. A interação hormônio receptor é capaz de ativar, ao menos, três vias diferentes de sinalização intracelular, dentre elas, destaca-se a via da JAK/STAT. (3)

1.1.1 A prolactina e o sistema imune

A prolactina parece ser capaz de atuar em diferentes mecanismos da imunidade inata e adquirida. Na imunidade inata a prolactina estimula a atividade inflamatória e fagocítica dos macrófagos promovendo maior liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de citocinas pró inflamatórias, tais como INF gama e TNF alfa. Além disso, intensifica a apresentação de antígenos através da ativação de células dendríticas, da maior expressão de moléculas de histocompatibilidade da classe II (MHC classe II) e de moléculas coestimuladoras tais como CD40, CD80 e CD86. (3)

Na imunidade adquirida, por sua vez, a prolactina estimula a ativação de linfócitos T (LT) CD4 e CD8 em linfócitos T CD4+ e CD8+ através da liberação e da maior expressão de receptores para IL-2. Além disso, há redução da apoptose de linfócitos B (LB) auto reativos,

diminuição do limiar de ativação dos LB e aumento da produção de imunoglobulinas facilitando, por consequência, a auto reatividade. (2,3)

Corroborando a ação da prolactina sobre o sistema imune já foi demonstrado que, *in vitro*, anticorpos neutralizantes da prolactina são capazes de promover inibição da proliferação de linfócitos e medicações que diminuem sua concentração, como a bromocriptina, são capazes de reduzir a atividade fagocítica de macrófagos. Não há, no entanto, consenso sobre o papel dessas medicações *in vivo*. Níveis elevados de prolactina, por sua vez, podem estimular o aumento da expressão de receptores de IL2 em linfócitos CD4 e CD8 e diminuir a sensibilidade destas mesmas células aos efeitos imunossupressores dos corticoesteroides. (8)

A prolactina, porém, parece não exercer efeito sobre o desenvolvimento do sistema imune durante o período fetal, visto que fetos com ausência de hipófise tem suas células imunes se desenvolvendo de maneira adequada. (8)

1.2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença autoimune de maior prevalência no sexo feminino, capaz de comprometer diversos órgãos e tecidos. Caracteriza-se por clínica variável, desde manifestações não graves até fatais, e por comportamento cíclico, com períodos de remissão e exacerbação. (9)

Pacientes lúpicos apresentam maior morbidade e menor sobrevida quando comparados à população geral, sendo as principais causas de óbito as infecções, a própria doença em atividade, as doenças cardiovasculares, o comprometimento renal e as neoplasias. (9)

A presença de predisposição genética associada à exposição a fatores ambientais, produção de autoanticorpos e citocinas inflamatórias, além de alterações no comportamento das células T e B garantem o desenvolvimento e perpetuação do processo inflamatório sistêmico característico da doença. (8) A maior prevalência do LES em mulheres, sobretudo na fase reprodutiva, sugere a participação direta de hormônios, como estrógeno e prolactina, em sua fisiopatologia. (2,11,12)

O processo inflamatório desencadeador da doença se inicia com a apresentação de autoantígenos, constituídos por produtos resultantes da apoptose celular e por células danificadas, pelas células dendríticas aos LT. A incapacidade do organismo de depurar os restos celulares e, por consequência, garantir a auto tolerância é resultado, dentre outros fatores, de alterações genéticas de moléculas do complemento e modificações no funcionamento dos próprios LT. (13)

As alterações nos mecanismos de sinalização desses mesmos linfócitos favorecem a produção de citocinas pró inflamatórias, como IL17 e IL21, que dão continuidade a cascata da inflamação. (13)

Os autoanticorpos típicos do LES, produzidos e secretados pelos LB ativados, por sua vez, são capazes de promover lesão por diferentes mecanismos. Imunocomplexos podem se depositar nos tecidos promovendo quimiotaxia de neutrófilos e células inflamatórias. Além disso, esses mesmos anticorpos podem se ligar a receptores de superfície e promover modificações celulares. O antiDNA, por exemplo, é capaz de se ligar a receptores N metil D aspartato (NMDA) presentes nas células neuronais promovendo apoptose. (13)

Fatores ambientais como radiação ultravioleta e infecções atuam como gatilhos ao promoverem danos celulares e iniciarem a ativação do sistema imune. (13)

Do ponto de vista clínico, o LES tem manifestações variáveis que dependem do órgão prioritariamente acometido. Sintomas constitucionais como mal-estar, febre, fadiga e perda de peso são comumente vistos. As manifestações cutâneas e articulares são comuns, porém, qualquer sistema ou qualquer combinação de sistemas pode ser envolvido. Desta forma, o LES pode apresentar uma variedade de manifestações clínicas como rash malar, poliartralgia ou artrite, serosites, proteinúria, raynaud, convulsões, febre de origem indeterminada, dentre outros. (13)

O acometimento renal, por exemplo, ocorre em 50 a 60% dos pacientes ao longo dos dez primeiros anos de enfermidade e é a causa mais frequente do uso de corticosteroides em doses elevadas e de imunossupressores. (14,15,16)

O diagnóstico do LES é baseado na presença de manifestações clínicas e laboratoriais características. Novos critérios de classificação foram publicados em 2012 pela *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) e são apresentados no Anexo A. A positividade de

quatro dos dezessete critérios, sendo ao menos um clínico e um laboratorial, permite o diagnóstico do agravo. (10)

O tratamento do LES visa promover remissão ou, ao menos, baixa atividade de doença. Os fármacos a serem empregados variam de acordo com a manifestação clínica presente sendo os imunossupressores e os corticosteroides orais ou endovenosos os mais utilizados (9,14)

1.2.1 Avaliação de atividade

A diferenciação dos sinais e sintomas decorrentes do LES em atividade daqueles secundários a danos crônicos e, portanto, passíveis apenas de reabilitação é fundamental para a condução adequada da doença. A identificação do LES ativo permite ajustes no tratamento visando remissão ou baixa atividade com conseqüente melhora da qualidade de vida e diminuição da morbidade.

A avaliação objetiva destes sinais e sintomas se faz necessária para que sejam evitadas variações inter observador e influência da subjetividade na condução clínica dos pacientes. O uso dos escores de atividade, que vem sendo desenvolvidos desde 1980, é desejável e pode ser um dos norteadores para o início ou para mudanças de terapia. (17,18)

Atualmente, os escores existentes e validados podem ser divididos em dois grandes grupos. Os voltados para avaliação global de atividade, tais como SLEDAI, ECLAM e SLAM e os que avaliam de forma isolada a atividade em cada órgão analisado, tal como o BILAG. De maneira geral, todos têm apresentado boa correlação entre si. (18,19)

O SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), criado em 1992, avalia atividade de doença nos últimos dez dias. Composto por 24 itens, laboratoriais e clínicos, fornece uma pontuação que varia entre 0 e 105 pontos. Pontuações iguais a zero representam doença inativa, de 1 a 5 pontos atividade leve, de 6 a 10 pontos atividade moderada, 11 a 19 pontos atividade alta e acima de 20 pontos atividade muito alta. (Anexo B) Adaptações feitas ao longo do tempo promoveram o surgimento de novos escores derivados

e com boa correlação com o primeiro, tais como SLEDAI-2000 (SLEDAI2K), SELENA-SLEDAI, MEX-SLEDAI e o SLEPDAI. (17,18) O SLEDAI2K considera variações acima de 4 pontos como *flares* ou exacerbações da doença com necessidade de ajustes na terapia. (19)

O ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*), por sua vez, também criado em 1992, avalia sinais de atividade nos últimos 30 dias. Composto por 15 itens, entre critérios clínicos e laboratoriais, tem pontuação variando entre 0 e 10 pontos. (17) (Anexo C)

O SLAM (*Systemic Lupus Activity Measures*), desenvolvido em 1989, também avalia a presença de atividade nos últimos 30 dias. Composto por 32 itens tem pontuação variável entre 0 e 86 pontos. (18) (Anexo D)

Por fim, o BILAG (*The British Isles Lupus Assessment Group*), criado em 1988, é o único escore que avalia de forma individual órgãos e sistemas. Composto por 86 itens, analisa sinais e sintomas de 8 sistemas diferentes a saber: avaliação geral, mucocutâneo, neurológico, musculoesquelético, cardiovascular, respiratório, renal e hematológico (17). Em 2004, com a inclusão de novos sistemas e exclusão de certas manifestações, surgiu o BILAG-2004 (20). (Anexo E)

1.2.2 Os corticosteroides e os imunossupressores

Os corticoesteroides (CS), muito utilizados no tratamento do LES, exercem seus efeitos genômicos ao interagirem com seus receptores no citoplasma celular (CR alfa). O complexo CS/CRalfa move-se em direção ao núcleo e liga-se a regiões específicas do DNA, os chamados elementos de resposta aos glicocorticoides (GRE), para então promoverem suas ações específicas. (21,22)

Uma parcela dos pacientes portadores de doenças autoimunes, porém, não apresenta resposta esperada quando do uso desta classe de medicações. (2,12) Diversos mecanismos moleculares são propostos como causadores desta resistência. Em pacientes lúpicos destacam-se a presença da P- glicoproteína (P-gp), a maior concentração do fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) e a alta prevalência de linfócitos CD4 Th17. (23,24,25,26). Além

disso, alguns estudos foram capazes de demonstrar resistência ao efeito imunossupressor dos corticosteroides, *in vitro*, quando da presença de concentrações aumentadas de prolactina. (2,8,27)

O acoplamento da prolactina ao seu receptor ativa a família JAK de quinases que, por sua vez, fosforilam e ativam a STAT5. Uma vez ativada, a STAT5 transloca-se para o núcleo e liga-se aos respectivos elementos de resposta no DNA, levando à transcrição. Vale ressaltar, que a STAT5 ativada pode interagir com o complexo CS/CRalfa diminuindo potencialmente as concentrações de complexos intracelulares de CS/CRalfa livres levando, por consequência, à redução dos efeitos mediados pelos GRE. (21,22,23,24)

Os imunossupressores, por sua vez, um dos pilares no tratamento do LES, além de atuarem diretamente nas células do sistema imune, são capazes de reduzir, ao menos parcialmente, os níveis séricos de prolactina por, provavelmente, diminuir a ativação linfocitária e afetarem a expressão do gene da prolactina no cromossomo 6. (28,29)

A descoberta dos fatores que levam à resistência aos corticosteroides em pacientes lúpicos e a possibilidade de interferência nos mesmos pode representar melhor resposta ao tratamento com maior chance de controle adequado das manifestações clínicas e desfecho mais favorável.

1.3 A PROLACTINA NO LES

O LES, na atualidade, representa um dos protótipos para o entendimento das doenças autoimunes. A grande influência exercida pela prolactina na imunidade inata e adquirida, como já dito, por consequência, fez suscitar diversas hipóteses sobre a participação deste hormônio na patogênese desta enfermidade e perpetuação da sua atividade. (28)

A hiperprolactinemia é encontrada em 20 a 30% dos pacientes lúpicos. Na população saudável a prevalência gira em torno de 5%. Algumas teorias tentam explicar a maior frequência da hiperprolactinemia em pacientes doentes quando comparados àqueles saudáveis. Hipóteses versam sobre a maior produção linfocitária do hormônio, o estímulo à produção

hipofisária pelas citocinas inflamatórias abundantes no LES e fatores genéticos que ocasionam maior expressão e atividade dos RNAs mensageiros participantes da síntese da prolactina. (28,29)

Ao estimular a apresentação de antígenos, a proliferação dos linfócitos T, a produção de citocinas e a ativação dos linfócitos B com a liberação de autoanticorpos, a prolactina poderia criar o cenário ideal para o desenvolvimento do lúpus em indivíduos susceptíveis. (29)

Segundo algumas referências, as concentrações hormonais se relacionariam diretamente com a presença de certas manifestações clínicas como as neuropsiquiátricas, o comprometimento renal, cutâneo a/ou articular. (2) Pacientes com as concentrações séricas aumentadas também poderiam apresentar maior positividade para antiDNA e maiores índices de atividade mensurados com os escores de atividade SLEDAI e ECLAM. (21,30) A hiperprolactinemia seria, ainda, fator de risco independente para dano cardíaco, renal e vascular em relação às variáveis idade, sexo, duração da doença, grau de atividade, níveis séricos de TSH, uso de corticosteróides, doença hepática e valores de creatinina. (31)

No entanto, não há consenso sobre a real influência da prolactina na atividade e gravidade do LES. A heterogeneidade dos participantes dos estudos, bem como diferenças nos métodos de dosagem de prolactina e avaliação de atividade poderiam justificar as diferenças encontradas até o momento.

1.4 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NO LES

Os agonistas dopaminérgicos (AD), representados no Brasil pela cabergolina e pela bromocriptina, são derivados do ergot que se ligam aos receptores de dopamina D2 nos lactotrófos inibindo a secreção da prolactina. Essas drogas são utilizadas, sobretudo, para o tratamento de micro e macroprolactinomas. (32)

A bromocriptina tem meia vida curta sendo necessária a administração em dose diária. A cabergolina, por sua vez, apresenta meia vida prolongada sendo possível sua administração cerca de uma a duas vezes por semana. Quando comparada à bromocriptina, a cabergolina

apresenta melhor tolerabilidade e maior eficácia em normalizar as concentrações séricas hormonais. (32)

Os principais efeitos adversos dos AD são náuseas, vômitos, cefaleia e vertigem presentes em cerca de 30% dos pacientes. Podem ser minimizados com o aumento gradativo das doses, uso das medicações após a alimentação e/ou ao deitar. (32)

Os AD não constituem, atualmente, drogas recomendadas para o tratamento das manifestações clínicas do LES. Estudos *in vitro* e ensaios clínicos, no entanto, tem demonstrado redução de escores de atividade de doença e melhores desfechos clínicos em pacientes portadores de LES que fizeram uso de AD associados às medicações habituais. (8,33,34,35)

2. JUSTIFICATIVA PARA REALIZAÇÃO DESTAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISE

Diante do exposto, percebe-se o importante papel que a prolactina exerce sobre o sistema imune. Neste cenário, esta revisão sistemática e metanálise visa avaliar, de forma objetiva, a associação entre a concentração sérica de prolactina e a atividade do LES e se a redução das concentrações séricas deste hormônio, através do uso de agonistas dopaminérgicos, está associada a melhor controle de atividade de doença.

3. HIPÓTESES

Pacientes lúpicos com maiores concentrações séricas de prolactina apresentam maiores escores de atividade de doença.

O uso de agonistas dopaminérgicos como terapia adjuvante no tratamento do LES permite redução dos escores de atividade de doença.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar revisão sistemática e metanálise com o intuito de se analisar a associação entre concentrações séricas de prolactina e a atividade da doença no LES.

Realizar revisão sistemática com o intuito de se discutir o uso dos agonistas dopaminérgicos como terapia adjuvante no tratamento do LES e a sua relação com os escores de atividade de doença.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever qualitativamente os estudos que investigaram a associação entre as concentrações séricas de prolactina e escores de atividade de doença.

Realizar a avaliação de qualidade dos estudos que investigaram a associação entre as concentrações séricas de prolactina e escores de atividade de doença.

Sintetizar quantitativamente os resultados dos estudos que investigaram a associação entre as concentrações séricas de prolactina e escores de atividade de doença.

Descrever qualitativamente os estudos que analisaram o uso dos agonistas dopaminérgicos como terapia adjuvante no tratamento do LES e a sua relação com os escores de atividade de doença.

Realizar a avaliação de qualidade dos estudos que investigaram a associação entre uso de agonistas dopaminérgicos e escores de atividade de doença.

5. MÉTODOS

Esta revisão sistemática e metanálise seguiu as diretrizes da “*Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*”, versão 6.2 de 2021 além das recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta- Analysis*) e foi registrada no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número CRD42021237156.

5.1 DEFINIÇÃO DAS PERGUNTAS DA PESQUISA E DOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para definição das duas perguntas desta pesquisa, “Há associação entre hiperprolactinemia e atividade de doença em pacientes lúpicos?” e “O uso de agonistas dopaminérgicos como terapia adjuvante no LES é capaz de reduzir atividade de doença?” e para definição dos critérios de elegibilidade utilizou-se a estratégia PICOS onde o “P” representa a população a ser analisada, o “I” a exposição ou intervenção de interesse, o “C” o grupo controle para comparação, o “O” o desfecho a ser investigado e o “S” os desenhos dos estudos elegíveis, como demonstrado a seguir. (Tabela 1)

Tabela 1 – Critérios para definição das perguntas chave

Estratégia PICOS	Pergunta 1 Critérios de inclusão	Pergunta 1 Critérios de exclusão	Pergunta 2 Critérios de inclusão	Pergunta 2 Critérios de exclusão
População	Crianças e adultos com LES		Crianças e adultos com LES	Hiperprolactinemia secundária a adenomas hipofisários

Conclusão

Tabela1 – Critérios para definição das perguntas chave

Intervenção ou exposição	Concentração sérica de prolactina acima do limite superior	Uso de agonistas dopaminérgicos		
Controle	Concentração sérica de prolactina em valores normais	Não uso de agonistas dopaminérgicos		
Desfecho	Atividade de doença mensurada por escores	Avaliação de atividade sem a utilização de escores	Atividade de doença mensurada por escores	Avaliação de atividade sem a utilização de escores
Tipos de estudo	Caso controle, transversais	Caso controle, ensaios clínicos		

5.2 BUSCA NA BASE DE DADOS

As seguintes bases de dados foram utilizadas como fonte para a busca de artigos elegíveis: PubMed, *Web of Science*, Cochrane, Embase e Scopus.

A busca na literatura cinzenta incluiu os cem primeiros artigos listados no google acadêmico a partir da utilização das seguintes palavras-chave “lúpus e prolactina” para a primeira pergunta e “lúpus, prolactina e agonistas dopaminérgicos” para a segunda pergunta.

As pesquisas foram realizadas por dois revisores distintos (A.A.S. e L.F.C.) entre os dias 10 e 11/01/2021.

Os termos utilizados em cada base de dados, para cada pergunta da pesquisa, estão listados nos apêndices A e B.

5.3 SELEÇÃO DOS ARTIGOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA

Após a remoção dos artigos duplicados com a utilização do programa de gerenciamento de referências *Endnote 9*, os dois revisores, de maneira independente, procederam com a leitura do título e do resumo de todos os estudos.

Utilizando-se dos critérios de inclusão já descritos acima e excluindo-se aqueles claramente irrelevantes para a pesquisa atual, obtiveram-se os artigos considerados aptos para a leitura completa e, portanto, aptos para a fase de inclusão descrita a seguir.

5.4 INCLUSÃO DOS ARTIGOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA

Os dois revisores, novamente de maneira independente, procederam com a leitura completa de todos os artigos selecionados na fase descrita acima.

Utilizando -se dos critérios de exclusão, já expostos previamente, obtiveram-se os estudos considerados elegíveis para serem incluídos nas revisões sistemáticas.

Não houve restrição quanto ao idioma bem como às datas de publicação.

Para a pergunta 1, foram obtidos os seguintes dados dos artigos considerados elegíveis: tipo de estudo, objetivo, características da população e tamanho da amostra, método para a dosagem de prolactina, método para avaliação da atividade de doença, concentração média de prolactina de pacientes ativos versus inativos ou coeficiente de correlação, frequência de hiperprolactinemia em indivíduos ativos versus inativos e principais achados.

Para a pergunta 2, foram obtidos os seguintes dados dos artigos considerados elegíveis: tipo de estudo, objetivo, características da população e tamanho da amostra, tempo de

seguimento, agonista dopaminérgico e dose utilizada, método para dosagem de prolactina, método para avaliação de atividade, valores de escores de atividade no início e no fim do acompanhamento ou no grupo placebo versus grupo intervenção e principais achados.

5.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Todos os estudos considerados elegíveis foram avaliados quanto ao risco de viés pelos dois revisores, de maneira independente, utilizando os protocolos do instituto *Joanna Briggs*. (Anexo F) Tais protocolos são constituídos por perguntas variadas a depender do tipo de estudo analisado: caso controle, transversal ou ensaio clínico. Em sua aplicação, a cada resposta sim, um ponto é adicionado e, ao fim da avaliação, calcula-se o percentual de respostas positivas de cada trabalho obtendo-se a pontuação final.

São considerados de alto risco para viés aqueles estudos com percentual de respostas “sim” menor ou igual a 49%, de moderado risco quando o percentual for entre 50 e 69% e de baixo risco quando o percentual de respostas “sim” for de 70% ou mais.

5.6 INCLUSÃO DOS ARTIGOS PARA METANÁLISE

Os artigos elegíveis para revisão sistemática sobre o uso dos agonistas dopaminérgicos no LES não foram agrupados para realização de uma metanálise devido às diferenças metodológicas observadas após a avaliação qualitativa de cada trabalho. Os estudos considerados elegíveis para a revisão sistemática da relação entre prolactina e atividade de doença por sua vez, foram agrupados e analisados quantitativamente.

Foram incluídos na metanálise estudos que relacionavam a concentração sérica de prolactina, através da frequência de hiperprolactinemia em pacientes ativos e inativos ou concentração sérica média de prolactina, ao SLEDAI. Os trabalhos deveriam considerar

doença ativa quando os valores de SLEDAI estivessem iguais ou acima de quatro. Pesquisas que trouxessem os dois dados participariam das duas avaliações. Estudos que utilizaram o coeficiente de correlação entre prolactina e escores de atividade também foram incluídos independente do escore utilizado.

Os estudos elegíveis mensuraram os valores séricos de prolactina através de diferentes métodos de dosagem. Por consequência, com o intuito de possibilitar a comparação adequada entre os trabalhos, para análise dos artigos que traziam a concentração sérica média de prolactina, utilizou-se como medida de efeito a diferença média padronizada de Glass (*delta* de Glass). Estudos que trouxeram a frequência de hiperprolactinemia, por sua vez, tiveram como medida de efeito o *odds ratio* (OR).

Em ambos, utilizou-se o programa *REVMAN* para gerenciamento dos dados e construção dos gráficos considerando $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Nos estudos que demonstraram o coeficiente de correlação entre prolactina e atividade de doença, por sua vez, foram incluídos artigos que utilizaram diferentes escores de avaliação de atividade e não apenas o SLEDAI visto haver boa correlação entre eles. (18,19) Não houve exclusão referente ao ponto de corte utilizado para definição de doença ativa.

Se os valores do coeficiente de correlação de Pearson (r) não estivessem disponíveis nos trabalhos elegíveis, o coeficiente de correlação de Spearman (r_s) seria utilizado para estimar os valores de r usando a seguinte fórmula: $r = 2 \times \sin(rs \times \pi / 6)$ (36,37). Os valores do coeficiente de correlação seriam convertidos pela transformação de r em z de Fisher obtendo valores z aproximados e o intervalo de confiança de 95% relacionado. (38) Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote de software *STATA 16* (*Stata Corporation, College Station, TX, EUA*), com $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi examinada calculando o I^2 de *Higgins*. Valores próximos a zero indicaram ausência de heterogeneidade, próximos a 25% baixa heterogeneidade, próximos a 50% moderada e acima de 75% elevada heterogeneidade. Valores de heterogeneidade abaixo de 50% permitiram a utilização do modelo fixo para análise dos dados, enquanto valores acima de 50% indicaram a necessidade do uso do modelo aleatório. (39) O viés de publicação potencial foi avaliado utilizando o teste de regressão de Egger e o gráfico de funil. (40)

6. RESULTADOS

6.1 “ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPROLACTINEMIA E ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES LÚPICOS”

6.1.1 Busca e seleção

Para a pergunta 1 foram extraídos 679 artigos das bases de dados utilizadas (135 artigos do PubMed, 3 artigos da Cochrane, 294 artigos da Embase, 245 artigos da *Web of Science*, 0 artigos da Scopus e 2 artigos da literatura cinzenta). Após exclusão de 472 estudos por duplicidade restaram 207 artigos, sendo que destes, 166 foram excluídos por sua clara irrelevância. Obtendo-se, portanto, 41 trabalhos para serem lidos na íntegra pelos dois revisores. A seguir, o fluxograma PRISMA com todas as etapas descritas até o momento (FIGURA 1)

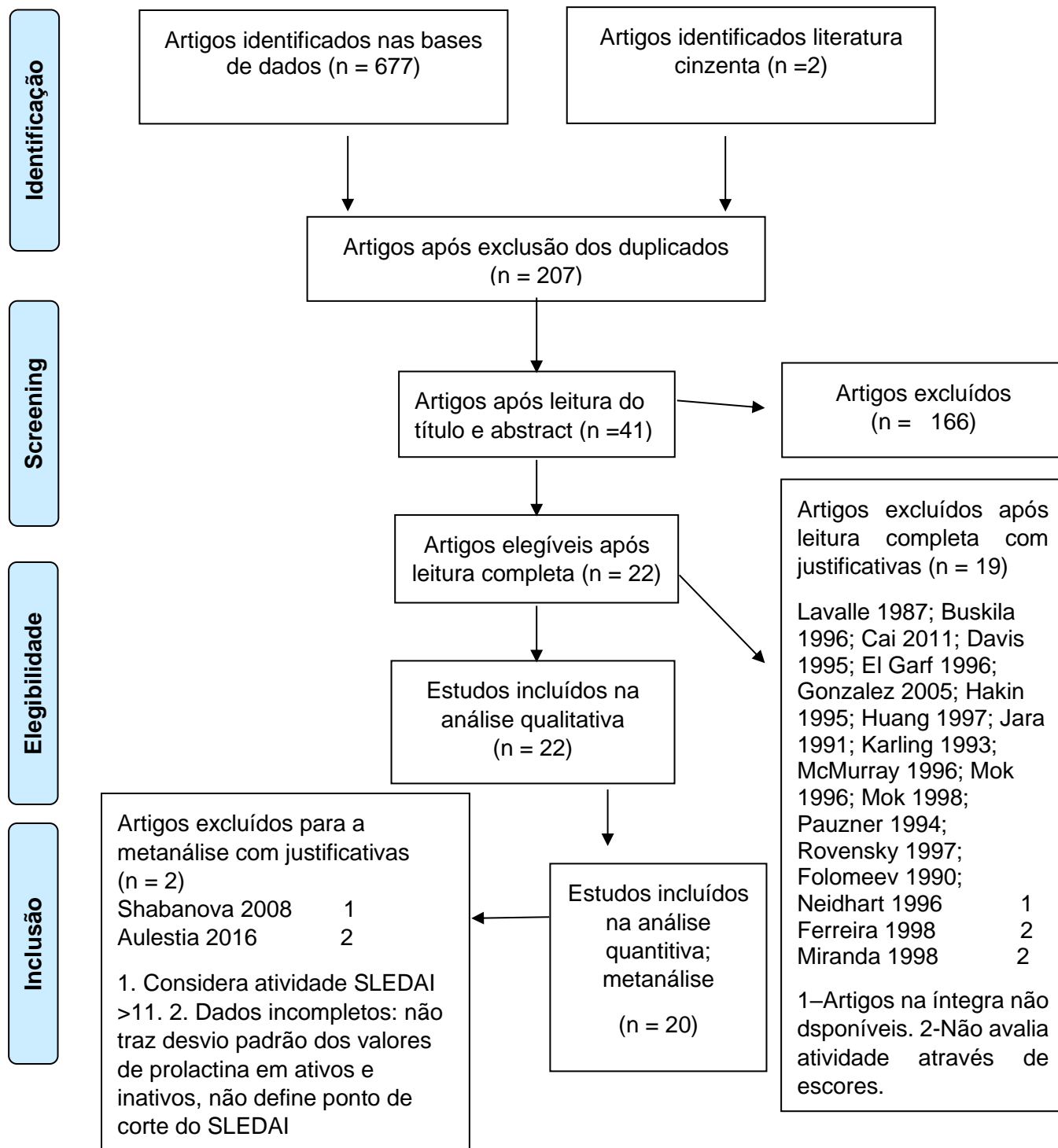


Figura 1: Fluxograma PRISMA para “Associação entre hiperprolactinemia e atividade de doença em pacientes lúpicos”

6.1.2 Estudos elegíveis

6.1.2.1 Estudos excluídos

Dos 41 artigos selecionados para leitura completa, 19 foram excluídos pelas razões dispostas a seguir.

Tabela 2 – Artigos excluídos e razões para exclusão

Autor, ano	Razão para exclusão
Lavalle et al, 1987 (41)	Artigo na íntegra não disponível
Buskila et al, 1996 (42)	Artigo na íntegra não disponível
Cai et al, 2011 (43)	Artigo na íntegra não disponível
Davis et al, 1995 (44)	Artigo na íntegra não disponível
El Garf et al, 1996 (45)	Artigo na íntegra não disponível
Gonzalez et al, 2005 (46)	Artigo na íntegra não disponível
Hakin et al, 1995 (47)	Artigo na íntegra não disponível
Huang et al, 1995 (48)	Artigo na íntegra não disponível
Jara et al, 1991 (49)	Artigo na íntegra não disponível
Karling et al, 1993 (50)	Artigo na íntegra não disponível
McMurray et al, 1996 (51)	Artigo na íntegra não disponível
Mok et al, 1998 (52)	Artigo na íntegra não disponível
Mok et al, 1998 (53)	Artigo na íntegra não disponível
Pauzner et al, 1994 (54)	Artigo na íntegra não disponível
Rovensky et al, 1997 (55)	Artigo na íntegra não disponível
Folomeev et al, 1990 (56)	Artigo na íntegra não disponível
Neidhart et al, 1996 (57)	Artigo na íntegra não disponível
Ferreira et al, 1998 (58)	Não avalia atividade de doença através de escores
Miranda et al, 1998 (59)	Avalia apenas atividade renal, sem a utilização de escores de atividade

Para os trabalhos não disponíveis na íntegra, foi tentado contato com os autores através dos e-mails ou dos endereços de correspondência disponíveis nos artigos. Não obtivemos retorno.

Ferreira et al 1998 (58) incluíram 23 pacientes lúpicos, todos mulheres, em seu estudo. A atividade de doença foi avaliada através da análise de sinais, sintomas e exames laboratoriais sem a inclusão de um escore de atividade validado. Os níveis séricos de prolactina foram mensurados através de ensaios enzimáticos com micropartículas (MEIA). Não houve relação entre níveis de prolactina e achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de atividade de doença.

Miranda et al 1998 (59) conduziram um estudo com 26 pacientes lúpicos, sendo 25 mulheres, todos submetidos a biópsia renal e tendo os achados histopatológicos classificados em agudos e/ou crônicos. A atividade renal foi avaliada através dos valores de creatinina sérica, clearance de creatinina, proteinúria de 24 horas e sedimento urinário. Os níveis séricos de prolactina foram mensurados por ELISA e foi estabelecido relação entre hiperprolactinemia e atividade renal. Não houve, porém, avaliação de atividade de doença através do uso de escores.

6.1.2.1 Estudos incluídos

Vinte e dois artigos foram, portanto, considerados elegíveis para a análise qualitativa. Suas características principais estão descritas na tabela 3 e serão detalhadas a seguir.

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Autor, ano e país	Tipo de estudo	Objetivo	População	Tamanho da amostra	Método de dosagem prolactina	Método de avaliação de atividade	Concentração média de prolactina ativos e inativos e desvios padrão (se fornecidos)	Frequência de pacientes com hiperprolactinemia ativos x inativos	Coefficiente de correlação	Principais achados
Jokar, 2008, Irã (60)	transversal	Determinar se níveis de prolactina e macroprolactina se relacionam a atividade	Homens e mulheres 14 a 52 anos	83	RIA	SLED AI	17,94 x 8,68ng/ml p=0,563	7 (12,2%) x 2 (6%)	-	Sem associação entre níveis de prolactina e atividade de doença
Cardenas Mondragón, 2007, México (61)	transversal	Avaliar a bioatividade da prolactina sérica em pacientes lúpicos e sua correlação com atividade de doença	Homens e mulheres Idade média 33 anos	98	IRMA	SLED AI	22,9 +- 17,4 x 19,9 +- 28,8ng/ml p =0,49	-	0,074 p=0,49	Não há associação entre prolactina total e atividade de doença. Há associação entre prolactina bioativa e atividade de doença
Gomez-Hernandez, 2016, Venezuela (62)	transversal	Determinar se os níveis de prolactina se relacionam à atividade de doença	Mulheres > 18 anos	50	Quimioluminescência	SLED AI	39 +- 59,5 x 14,2 +- 7,2 ng/ml p=0,044	4 (14,3%) x 0 (0%)	-	Prolactina se associa à atividade de doença

Continua

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Paraíba, 2010, Brasil (63)	caso controle	Avaliar se a prolactina linfocitária contribui para à hiperprolactinemia	-	30	IFMA	SLED AI	10,85x7,65ng/ml p=0,01	7(38,9%) x 1(8,3%)	--	Produção linfocitária não contribui para à hiperprolactinemia. Níveis de prolactina se associam à atividade de doença
Asyraf, 2018, Malásia (64)	transversal	Determinar se os níveis de prolactina se relacionam à atividade de doença	Homens e mulheres 18 a 52 anos	43	RIA	SLED AI 2K	19,91x14,34 ng/ml p=0,014	6(50%) x 6(19%)	0,449 p=0,003	Há associação entre níveis séricos de prolactina e atividade de doença
Perez, 2003, Venezuela (65)	transversal	Determinar se os níveis de prolactina se relacionam à atividade de doença	Mulheres 17 a 48 anos	18	RIA	SLED AI	37,45 +- 33,78 x 10,84 +- 3,64ng/ml p<0,05	6 (67%) x 0 (0%)	-	Prolactina se associa à atividade de doença
Shabanova, 2008, Rússia (66)	caso controle	Avaliar função ovariana em pacientes ativos tratados com agentes citotóxicos	Mulheres 16 a 45 anos	90	ELISA	SLED AI	450 x 347mIU/ml p<0,05	0 x 0	-	Pacientes lúpicas são consideradas de alto risco para disfunções na função ovariana

Continuação

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Aulestia, 2016, Colômbia (67)	transversal	Determinar se os níveis de prolactina e estradiol se relacionam à atividade	Mulheres 16 a 65 anos	60	Quimiluminescência	SLED AI	9,7 x 7,06ng/ml p=0,7	0 x 0	-	Sem associação entre prolactina e atividade de doença. Associação entre estradiol e atividade renal
Pacilio, 2001, Itália (68)	caso controle	Avaliar o envolvimento da prolactina na patogênese do LES	Homens e mulheres 16 a 71 anos	78	IRMA	SLED AI	-	-	0,5 p<0,001	Hiperprolactinemia é frequentemente detectada em pacientes lúpicos. Há associação entre níveis de prolactina e atividade de doença.
Jacobi, 2001, Alemanha (69)	caso controle	Determinar a frequência de hiperprolactinemia nos pacientes com LES, determinar se os níveis de prolactina se relacionam à	Homens e mulheres (pré e pós menopausa)	60	ELISA	ECLAM	-	-	0,54 p<0,0001	Hiperprolactinemia moderada é encontrada em pacientes com LES. Há associação entre níveis séricos de prolactina e

Continuação

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

		atividade de doença								atividade de doença
Leanos- Miranda, 2005, México (70)	transver sal	Determinar se os níveis de prolactina total e livre se relacionam à atividade de doença	Homens e mulhere s Idade média 35,5ano s2	259	RIA	SLED AI	-	-	0,09 p=0,15	Não há associação entre níveis de prolactina total e atividade de doença. Há correlação entre níveis de prolactina livre e atividade de doença
Elwakka d, 2007, Egito (71)	caso controle	Determinar a relação entre níveis séricos de leptina, prolactina, IL4 e IL5 e atividade de doença no LES e na AR juvenil	Homens e mulhere s Idade média 15,8 anos	12	ELISA	SLED AI	-	-	0,975 p<0,000	Há associação entre níveis séricos de prolactina e atividade de doença no LES e na AR juvenil
Karimifa r, 2013, Irã (72)	transver sal	Determinar se os níveis de prolactina se relacionam à atividade de doença	Mulhere s 16 a 71 anos	60	RIA	SLED AI	-	-	0,062 p=0,07	Não há associação entre níveis séricos de prolactina e atividade de doença.

Continuação

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Rezaiey azdi, 2006, Irã (73)	transversal	Determinar se os níveis de prolactina se relacionam à atividade de doença	Homens e mulheres 5 a 50 anos	30	IRMA	SLAM	-	-	0,675 p<0,001	Há associação entre níveis séricos de prolactina e atividade de doença
Dai, 2006, China (74)	caso controle	Determinar se os níveis de prolactina sérica se relacionam à atividade de doença e se a prolactina líquórica se relaciona a manifestações no SNC	Homens e mulheres 12 a 58 anos	71	IRMA	SLED AI	-	-	0,638 p<0,001	Há associação entre níveis séricos de prolactina e atividade de doença. Prolactina líquórica se associa a manifestações no SNC
Soliman, 2018, Egito (75)	caso controle	Determinar os níveis séricos de prolactina em pacientes com LES. Determinar se os níveis de prolactina se relacionam à atividade de doença	Homens e mulheres 18 a 53 anos	45	ECLIA	SLED AI	-	-	0,022 p 0,907	Pacientes lúpicos não apresentam níveis de prolactina maiores que controles. Não há associação entre prolactina e atividade de doença. Há associação entre

Continuação

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Jara, 1992, EUA (76)	caso controle	Determinar a prevalência de hiperprolactinemia em pacientes com LES. Determinar se os níveis de prolactina se relacionam à atividade de doença	Mulheres 20 a 64 anos	45	RIA	SLEDAI	-	-	0,369 p=0,012	prolactina e maior gravidade do SLEDAI Pacientes lúpicos apresentam níveis aumentados de prolactina. Há associação entre níveis séricos de prolactina e atividade de doença
Iqbal, 2017, Paquistão (77)	caso controle	Determinar se os níveis de prolactina podem ser utilizados como parâmetro para avaliação de gravidade em pacientes com LES e AR	Mulheres Idade média 23 anos	35	ELISA	DUSO I	-	-	0,729 p<0,01	Há associação entre prolactina e atividade de doença. Prolactina é um parâmetro para avaliar gravidade de doença nestes pacientes

Continuação

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Yang, 2015, China (78)	caso controle	Determinar a correlação entre níveis de prolactina e produção de anticorpos	Homens e mulheres Idade média 37 anos	30	ECLIA	SLED AI	-	-	0,481 p<0,01	Há correlação entre níveis de prolactina e produção de anticorpos e há correlação entre níveis de prolactina e atividade de doença
Jimena, 1998, Espanha (79)	caso controle	Determinar a frequência de hiperprolactinemia nos pacientes com LES e sua relação com atividade de doença	Mulheres 16 a 48 anos	36	RIA	SLED AI	-	-	0,049 p=0,52	Pacientes lúpicos apresentam níveis maiores de prolactina em comparação com controles.
Abdelaziz, 2018, Egito (80)	transversal	Avaliar o papel da prolactina e do estrogênio na atividade de LES	Mulheres 16-58 anos	60	ELFA	SLED AI	-	-	0,177 p=0,323	Não há correlação entre níveis de estrogênio e prolactina com scores de atividade lúpica

Conclusão

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Ribeiro, 2016, Brasil (81)	transversal	Avaliar a prevalência de hiperprolactinemia em pacientes lúpicos e correlacionar com o SLEDAI	Mulheres 18-45anos	62	Quimioluminescência	SLEDAI	-	-	0,47 p=0,0001	Há correlação entre níveis de prolactina e atividade de doença
----------------------------	-------------	---	--------------------	----	---------------------	--------	---	---	------------------	--

Jokar et. al 2008 (60) avaliaram, em estudo transversal, a relação entre valores de SLEDAI e concentrações séricas de prolactina bioativa e macroprolactina em 90 pacientes lúpicos, homens e mulheres, de 14 a 52 anos. Foram considerados ativos indivíduos que apresentaram valores de SLEDAI iguais ou maiores a quatro. Não houve relação entre valores de prolactina e atividade de doença.

Cardenas-Mondragón et al. 2007 (61) analisaram, em avaliação transversal, a correlação entre as concentrações de prolactina bioativa e macroprolactina e SLEDAI em 98 homens e mulheres lúpicos com idade média de 33 anos. Não foi encontrada correlação entre as concentrações séricas de macroprolactina e SLEDAI, porém houve associação entre as concentrações de prolactina bioativa e a atividade de doença.

Goméz-Hernandez et al. 2016 (62) realizaram estudo transversal com 50 mulheres lúpicas, maiores de 18 anos, acompanhadas em um hospital universitário da Venezuela. A prolactina foi dosada com o método de quimioluminescência e a atividade de doença foi mensurada usando o cálculo do SLEDAI (atividade para valores iguais ou maiores a quatro). A concentração média de prolactina nos pacientes em atividade foi significativamente maior em comparação aos pacientes considerados inativos.

Paraíba et al. 2010 (63) tiveram por objetivo avaliar se a prolactina produzida e secretada pelos linfócitos contribuiria para a hiperprolactinemia encontrada nos pacientes lúpicos. Apesar da relação entre prolactina e atividade de doença não configurar como objetivo principal, os dados apresentados pelo estudo permitiram sua inclusão nesta revisão sistemática. Trinta pacientes com LES e dez controles foram selecionados. Indivíduos com valores de SLEDAI iguais ou maiores a quatro foram considerados ativos. Como conclusão, a produção linfocitária não contribuiu para a hiperprolactinemia. Os pacientes ativos apresentaram, no entanto, maior frequência de hiperprolactinemia, com significância, quando comparados aos inativos.

Com análise transversal, Asyraf et al. 2018 (64) concluíram que há relação entre as concentrações de prolactina e atividade de doença mensurada pelo SLEDAI, com ponto de corte de quatro para definição de atividade. Quarenta e três pacientes diagnosticados com LES com comprometimento renal participaram da avaliação.

Perez et al. 2003 (65) conduziram estudo transversal com 18 mulheres lúpicas com idade entre 17 e 48 anos. Os pacientes com LES ativo, identificados pelo SLEDAI com valores maiores ou iguais a 4, apresentaram maiores concentrações séricas de prolactina em relação aos pacientes inativos, bem como maior frequência de hiperprolactinemia. Ambos com significância estatística.

Shabanova et al. 2008 (66) tiveram por objetivo avaliar a função ovariana em mulheres lúpicas após o tratamento com altas doses de corticoides e agentes citotóxicos. Noventa e quatro mulheres com LES e 40 mulheres saudáveis participaram do estudo. Apesar da relação entre prolactina e atividade de doença não configurar como objetivo principal, os dados apresentados pelo estudo permitiram sua inclusão nesta revisão sistemática. Os autores consideraram como doença ativa valores de SLEDAI maiores ou iguais a 11. As pacientes com LES ativo apresentaram maiores concentrações séricas de prolactina em relação as inativas com significância estatística.

Aulestia et al. 2016 (67) avaliaram 60 mulheres lúpicas, entre 16 e 65 anos, com o objetivo de determinar se as concentrações séricas de prolactina e estradiol se relacionavam a atividade de doença mensurada pelo SLEDAI. Não houve definição do ponto de corte utilizado para atividade. Não foi encontrada associação entre as concentrações séricas de prolactina e doença ativa. Houve, no entanto, associação entre valores de estradiol e a atividade renal.

Pacílio et al. 2001 (68) realizaram um estudo transversal visando avaliar o papel da prolactina na patogênese do LES. Setenta e oito pacientes lúpicos, homens e mulheres, foram incluídos no estudo. A hiperprolactinemia foi frequentemente encontrada em pacientes com LES e houve correlação entre as concentrações séricas de prolactina e a atividade de doença, com significância estatística.

Jacobi et al. 2001 (69) conduziram um estudo de caso controle com o objetivo de determinar a frequência de hiperprolactinemia nos pacientes com LES e avaliar se as concentrações séricas de prolactina se correlacionavam com a atividade de doença. Sessenta pacientes lúpicos participaram do estudo e tiveram sua atividade mensurada pelo ECLAM. Foi encontrada correlação significativa entre atividade e as concentrações séricas de prolactina, bem como maior frequência de hiperprolactinemia em pacientes com LES.

Leanos-Miranda et al. 2005 (70) não encontraram correlação entre as concentrações séricas de prolactina total (macroprolactina e prolactina bioativa) e o SLEDAI, embora tenham encontrado correlação entre as concentrações séricas de prolactina bioativa e o escore de atividade. Esses achados foram resultado de um estudo transversal com 259 pacientes, homens e mulheres, diagnosticados com LES.

Elwakkad et al. 2007 (71) analisaram, em um estudo de caso controle, a relação entre as concentrações séricas de leptina, prolactina, IL4, IL5 e atividade de doença no LES e na artrite reumatoide juvenil. Doze pacientes lúpicos com idade média de 15,8 anos participaram do estudo. A atividade de doença foi mensurada pelo SLEDAI. Foi encontrada correlação, com significância estatística, entre as concentrações séricas de prolactina e o escore de atividade, bem como entre as concentrações séricas de IL4 e o SLEDAI.

Karimifar et al. 2013 (72) realizaram um estudo transversal com o objetivo de avaliar se as concentrações séricas de prolactina se relacionavam a atividade de doença medida com o SLEDAI. Sessenta mulheres, entre 16 e 71 anos, participaram do estudo. Não foi encontrada correlação entre valores séricos de prolactina e atividade de doença.

Rezajeyazd et al. 2006 (73) recrutaram 30 pacientes lúpicos, homens e mulheres, entre cinco e 50 anos, para avaliação transversal com o intuito de definir a relação entre as concentrações séricas de prolactina e a atividade de doença avaliada pelo SLAM. Foi encontrada correlação positiva entre as duas variáveis com significância estatística.

Dai et al. 2006 (74) avaliaram 71 pacientes diagnosticados com LES, de ambos os sexos, com idade entre 12 e 58 anos. Tiveram por objetivo analisar se os valores de prolactina sérica se correlacionavam com a atividade de doença mensurada pelo SLEDAI e se as concentrações de prolactina líquórica se associavam a manifestações no sistema nervoso central. O estudo demonstrou haver correlação positiva entre as concentrações séricas de prolactina e SLEDAI, além de demonstrar que a prolactina líquórica está associada positivamente às manifestações no sistema nervoso central.

Soliman et al. 2018 (75) concluíram, a partir da condução de um estudo de caso controle com a participação de 45 homens e mulheres lúpicos que, pacientes com LES não apresentam as concentrações séricas de prolactina maiores que os controles. Além disso, não encontraram associação entre as concentrações séricas de prolactina e a atividade de doença. No entanto,

Conclusão

Tabela 5 – Avaliação de qualidade dos estudos de caso controle

Paraíba, 2010 (63)	S	S	S	S	S	S	S	S	U	S	Baixo
Pacilio, 2001 (68)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixo

U: *unclear* (não claro)

Apenas um trabalho apresentou moderado risco de viés. Jara et al. 1992 (76) não descreveram de forma clara as características da população e dos controles, não sendo possível garantir a comparabilidade entre eles. Além disso, não houve identificação dos fatores de confusão possivelmente associados.

Leanos-Miranda et al. 2005 (70), apesar de classificado como baixo risco de viés, não pontuaram nas questões referentes a identificação dos fatores de confusão e, por consequência, na criação de estratégias para minimizá-los.

Rezaieyazdi et al. 2006 (73) não trouxeram a descrição detalhada dos pacientes selecionados para inclusão no estudo, não pontuando na pergunta dois.

Yang et al. 2015 (79) e Elwakkad et al. 2007 (71) não identificaram os fatores de confusão possivelmente associados. Além disso, não explicitaram o tempo médio de doença dos pacientes selecionados, não sendo possível definir o período de exposição às concentrações séricas possivelmente elevadas de prolactina. Soliman et al. 2018 (75), Jacobi et al. 2001 (69) e Paraíba et al. 2010 (63) não pontuaram nesse mesmo item ao não informar o tempo de exposição.

Iqbal et al. 2017 (77) utilizaram como critério para avaliação de atividade de doença o escore DUSOI modificado por Navarro-Cano et al (77). O DUSOI não constitui um escore exclusivo para avaliação de atividade no LES e, sim, uma forma de se definir gravidade de qualquer enfermidade de interesse através do preenchimento de um *checklist* baseado na avaliação clínica do paciente. (Anexo G) Por ser baseado exclusivamente no julgamento subjetivo do médico assistente pode haver críticas em relação a reprodutibilidade da avaliação.

6.2 “EFEITO DOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS SOBRE A ATIVIDADE DO LES”

6.2.1 Busca e seleção

Para a pergunta 2 foram extraídos 440 artigos das bases de dados utilizadas: 56 artigos do PubMed, quatro artigos da Cochrane, 366 artigos da Embase, cinco artigos da *Web of Science*, nove artigos da Scopus e nenhum artigo da literatura cinzenta. Após exclusão de 72 estudos por duplicidade restaram 368 artigos sendo que, destes, 360 foram excluídos por sua clara irrelevância, obtendo-se, portanto, oito trabalhos para serem lidos na íntegra pelos dois revisores. A seguir, o fluxograma PRISMA com todas as etapas descritas até o momento (FIGURA 2)

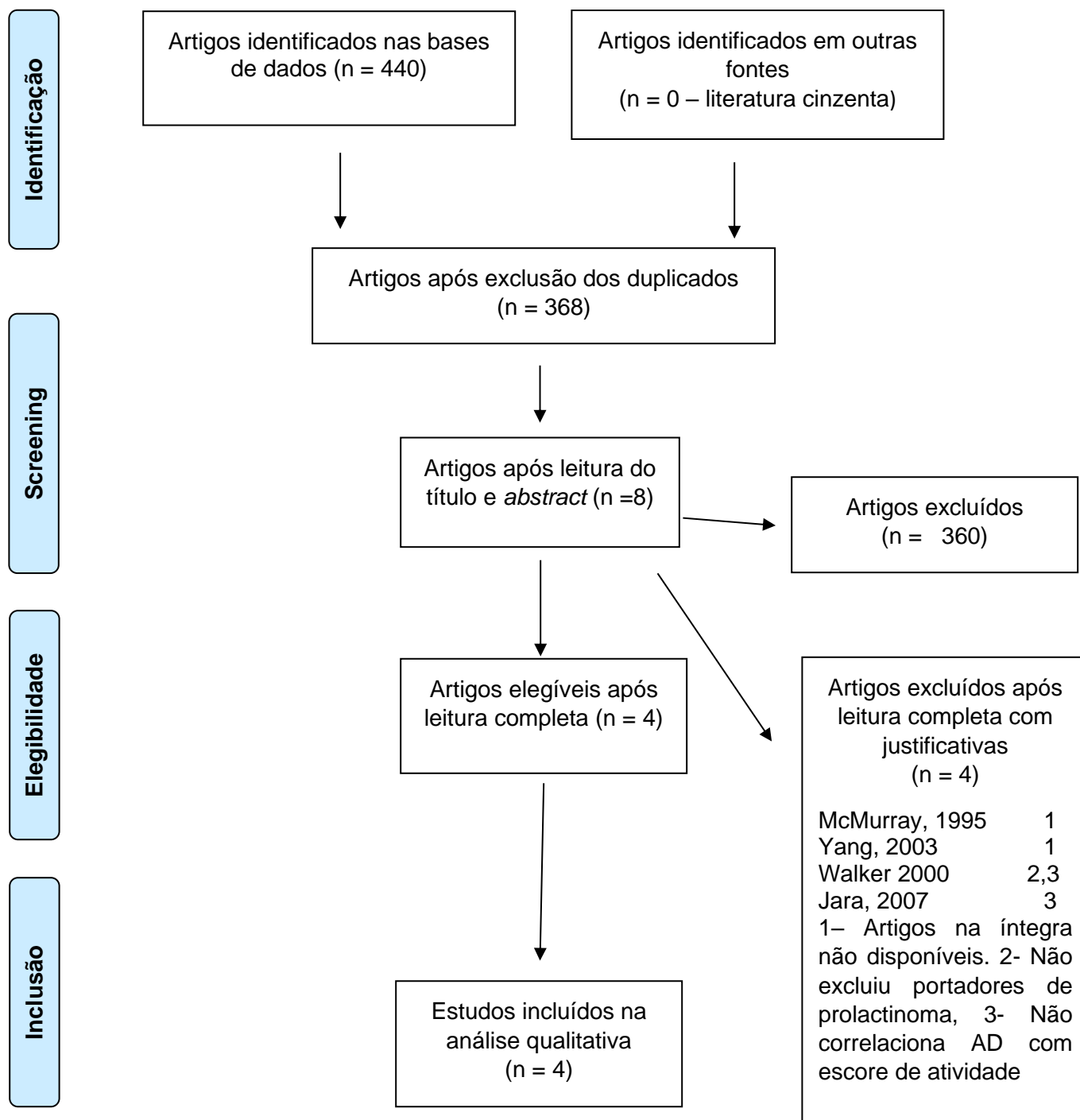


Figura 2: Fluxograma PRISMA para “Efeito dos agonistas dopaminérgicos sobre a atividade do LES”

6.2.2 Estudos elegíveis

6.2.2.1 Estudos excluídos

Dos oito artigos selecionados para leitura completa, quatro foram excluídos pelas razões dispostas a seguir.

Tabela 6 – Artigos excluídos e razões para exclusão

Autor	Razão para exclusão
McMurray et al., 1995 (82)	Artigo na íntegra não disponível
Yang et al., 2003 (83)	Artigo na íntegra não disponível
Walker et al., 2000 (84)	Não excluiu portadores de prolactinomas, não correlaciona uso de agonista dopaminérgico com escores de atividade
Jara et al., 2007 (85)	Não correlaciona uso de agonista dopaminérgico com escores de atividade

Para os trabalhos não disponíveis na íntegra foi tentado contato com os autores através dos e-mails ou dos endereços de correspondência disponíveis nos artigos. Não obtivemos retorno.

Walker et al. 2000 (84) realizaram ensaio clínico aberto com sete pacientes lúpicos sendo um deles portador de prolactinoma. Tinham por objetivo avaliar o humor com o uso de um questionário de sintomas relacionando-o aos escores de atividade de doença SLEDAI e SLAM. Todos os participantes receberam doses diárias de bromocriptina iniciadas em 1,25mg por dia, com aumentos progressivos até a máxima dose tolerada ou até a redução de, ao menos, 3ng/mL nas concentrações séricas de prolactina. Houve correlação entre atividade de doença e depressão, ansiedade, queixas somáticas e angústia. Não há descrição no estudo, no entanto, dos valores de SLEDAI e/ou SLAM antes e após uso do agonista dopaminérgico.

Jara et al. 2007 (85) conduziram ensaio clínico randomizado com 20 gestantes lúpicas, dez alocadas no grupo placebo caracterizado pela administração de 10mg por dia de prednisona oral e dez no grupo intervenção, constituído pela administração do corticoide na mesma dose acima associado ao uso de bromocriptina 2,5mg ao dia. A intervenção ocorreu entre a 25 e 35 semanas de gestação. Foram analisados desfechos maternos e fetais, tais como parto prematuro, peso ao nascer e número de *flares* da doença. Embora haja relato do cálculo do SLEPDAI (*Pregnancy Disease Activity Index*) para as pacientes dos dois grupos, os dados referentes a esta avaliação não foram explicitados, não sendo possível a inclusão na revisão sistemática. O grupo placebo apresentou maior quantidade de desfechos maternos e fetais desfavoráveis.

6.2.2.2 Estudos incluídos

Quatro artigos foram, portanto, considerados elegíveis para a análise qualitativa. Suas características principais estão descritas na tabela 7 e serão detalhadas a seguir.

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos

Autor, ano e país	Tipo de estudo	Objetivos	População	Tamanho da amostra	Tempo de seguimento	Agonista dopaminérgico (AD) e dose	Método de dosagem da prolactina	Método de avaliação de atividade	SLEDAI usuários de AD x não usuários	SLEDAI nos usuários de AD início x fim do acompanhamento	Principais achados
Alvarez, 1998, México (86)	Ensaio clínico randomizado	Avaliar eficácia e segurança do uso de bromocriptina como terapia adjuvante	Homens e mulheres	63 mulheres, 3 homens com LES (30 placebos x 36 intervenções)	2-17 meses	Bromocriptina 2,5mg/dia	ELISA	SLEDAI	0.9+-1.4 x 2. +-4.5 (P<0.05) no 5 meses	-	Há redução dos níveis séricos de prolactina e SLEDAI no 5º mês e há redução no número de flares no grupo dos AD
Hrycek, 2001, Polônia (32)	Caso controle	Determinar o efeito da quinagolida nos níveis séricos de citocinas	Homens e mulheres 30-44anos	20 pacientes com LES 15mulheres, 5 homens	6 meses	Quinagolida 12,5mcg/dia 1º mês 25mcg/dia 2º mês 50mcg/dia 3º a 6º mês	RIA	SLEDAI	-	13.2+-2.6 x 5. +- 3.0 (P<0.05)	Há redução significativa nos níveis séricos de IL6 e TNF após uso de quinagolida
Hyreck, 2007, Polônia (33)	Caso controle	Determinar níveis séricos de IL6 e valores de SLEDAI em pacientes com LES	Homens e mulheres 18-73anos	25 pacientes com LES 21 mulheres, 4 homens	3 meses	Quinagolida 12,5mcg/dia 1º mês 25-50mcg/dia 3º mês	IRMA	SLEDAI	-	13,4+-2,4 X 7,56 +- 3,61 (P<0,001)	Há redução dos níveis séricos de IL6 e valores de SLEDAI com uso de quinagolida

Conclusão

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos

		em uso de quinagolid a									
Qiu Quian, 2015, China (34)	Ensaio clínico randomiza do	Avaliar a eficácia da bromocripti na para a prevenção de flares no pós- parto	Mulhere s pós- parto	76 puérperas (38 placebo x 38 intervenção)	12meses	Bromocripti na 2,5mg/dia por 14dias pós-parto	RIA	SLEDA I	3,42 +- 0,95 x 4,53 +- 1,15 (p<0,0 5)	-	Bromocriptina por 14dias após o parto protege contra os efeitos da hiperprolactine mia e do hiperestrogenis mo na atividade de doença

Alvarez et al. 1998 (86) conduziram ensaio clínico randomizado, duplo cego, com 66 pacientes lúpicos, 36 alocados no grupo intervenção e 30 no grupo placebo. A bromocriptina na dose de 2,5mg ao dia foi administrada no grupo intervenção sendo o período médio de seguimento de 13,1 meses nos usuários do agonista dopaminérgico e 11,9 meses nos não usuários. Os seguintes desfechos foram avaliados: concentrações séricas de prolactina, atividade de doença mensurada com o SLEDAI (doença ativa se SLEDAI \geq um) e números de *flares* de doença no período analisado (*flare* se aumento de três ou mais pontos no escore de atividade comparado à avaliação anterior). As pacientes usuárias de bromocriptina, ao fim do estudo, apresentaram, com significância, menores concentrações séricas de prolactina e menor número de *flares*. Só houve, no entanto, diferença nos valores de SLEDAI com significância estatística no quinto mês de avaliação.

Hrycek et al. 2001 (32) realizaram estudo de caso controle com 20 pacientes lúpicos e 17 indivíduos saudáveis acompanhados por seis meses. Os pacientes com LES receberam quinagolida na dose inicial de 12,5mcg ao dia, por um mês, ajustada para 25mcg ao dia por mais 30 dias e, após, aumentada para 50mcg ao dia até o fim do estudo. Ao término do sexto mês, os usuários do agonista dopaminérgico apresentaram, com significância, menores concentrações séricas de prolactina e IL-6, além de menores valores do SLEDAI quando comparados ao início do acompanhamento.

Hrycek et al. 2007 (33) realizaram estudo semelhante com 25 pacientes lúpicos e 25 indivíduos saudáveis acompanhados durante três meses. Os pacientes com LES receberam quinagolida na dose inicial de 12,5mcg ao dia no primeiro mês, seguido das doses de 25 a 50mcg ao dia nos próximos dois meses de avaliação. Ao fim do acompanhamento, apresentaram menores concentrações séricas de IL-6 e menores valores de SLEDAI quando comparados ao início do estudo.

Qiu Quian et al. 2015 (34), por sua vez, conduziram ensaio clínico randomizado com 76 gestantes lúpicas alocadas no grupo intervenção e placebo. O grupo intervenção recebeu 5mg ao dia de bromocriptina, divididos em duas doses iguais, pelo período de 12 semanas após o parto. As participantes do estudo foram avaliadas a cada quatro semanas durante o período de um ano. As usuárias do AD apresentaram menores concentrações séricas de estradiol e prolactina se comparadas ao grupo placebo, além de apresentarem menores valores de

Apenas um trabalho apresentou moderado risco de viés. Quiu Quian et al. 2015 (34) realizaram um ensaio clínico randomizado sem referência às estratégias utilizadas para o cegamento dos participantes e/ou demais envolvidos no estudo.

Alvarez et al. 1998 (86) também não pontuaram no item referente ao cegamento dos avaliadores dos resultados, embora tenham garantido que os participantes do estudo e os profissionais assistentes não soubessem da intervenção administrada.

7.3 METANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPROLACTINEMIA E ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES LÚPICOS

7.3.1 Estudos excluídos da metanálise

O estudo de Shabanova et al. 2008 (66), embora incluído na revisão sistemática, foi excluído da análise quantitativa por considerar doença ativa valores de SLEDAI acima de 11. Como descrito na sessão métodos, subitem 5.6, os estudos que avaliassem a associação entre concentrações séricas de prolactina e atividade de doença mensurada através do SLEDAI seriam incluídos caso utilizassem como definição de doença ativa pontuação maior ou igual 4.

Já o estudo de Aulestia et al. 2016 (67), por sua vez, foi excluído por não trazer todos os dados necessários para a inclusão na metanálise. Não há descrição dos valores dos desvios padrão da prolactina sérica em ativos e inativos e a definição do valor do SLEDAI a ser considerado para determinação de doença ativa.

7.3.2 Estudos incluídos na metanálise

Vinte estudos foram incluídos na metanálise e três diferentes subgrupos para análise foram criados: estudos que compararam a frequência de hiperprolactinemia em pacientes com

LES ativo e LES inativo; estudos que compararam os valores médios de prolactina com seus respectivos desvios padrão em pacientes com LES ativo e LES inativo e estudos que demonstravam o coeficiente de correlação entre prolactina e escores de atividade de doença.

Asyraf et al. 2018, Gomez-Hernandez et al. 2016, Jokar et al. 2008, Paraíba et al. 2010 e Perez et al. 2003 foram agrupados e analisados em relação a frequência de hiperprolactinemia em pacientes ativos e inativos. Em um total de 231 pacientes, 124 com LES ativo e 107 com LES inativo definido através de valor de SLEDAI menor que quatro, o OR encontrado foi de 5,12 (IC 2,15-12,2, $p = 0,0002$) (FIGURA 3). Os pacientes ativos apresentaram, portanto, 5,12 vezes a chance de terem hiperprolactinemia, quando comparados aos inativos, com significância estatística. A heterogeneidade entre os estudos, avaliada através do teste I^2 , foi de 0% permitindo a utilização do modelo fixo de análise.

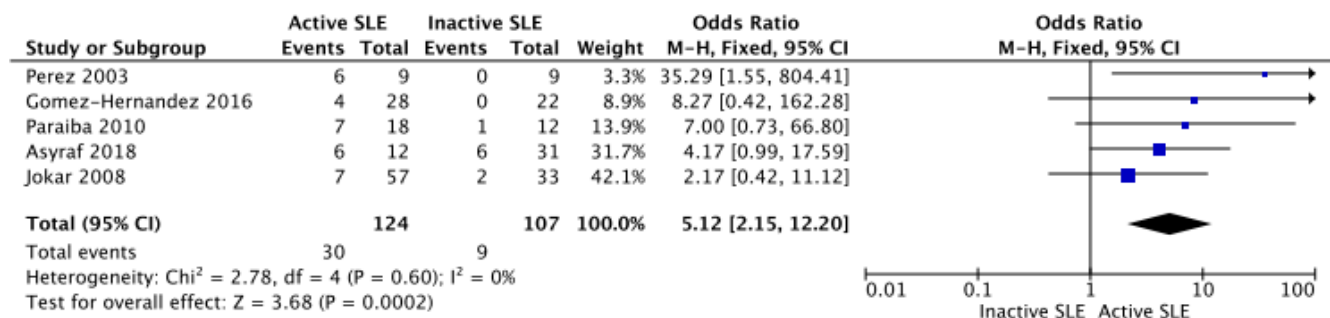


Figura 3 – Metanálise da frequência de hiperprolactinemia e atividade no LES

Cardenas-Mondragon et al. 2007, Gomez-Hernandez et al. 2016 e Perez et al. 2003 foram agrupados e analisados em relação aos valores médios de prolactina sérica com seus respectivos desvios padrão em pacientes com LES ativo e LES inativo, definido pelo valor de SLEDAI menor que quatro. Como os trabalhos analisados mensuravam os valores de prolactina sérica por diferentes métodos de dosagem, definiu-se a diferença média padronizada (SMD) de Glass como medida de efeito (delta). Em um total de 172 pacientes lúpicos, 80 ativos e 92 inativos, diante de um valor obtido de delta de 0,36, espera-se que os

valores médios de prolactina sérica nos indivíduos ativos sejam 0,36 desvios padrão distantes dos valores médios dos indivíduos inativos. (87,88,89). A avaliação da heterogeneidade, verificada através do I^2 , foi de 49% permitindo a utilização do modelo fixo de análise. (FIGURA 4)

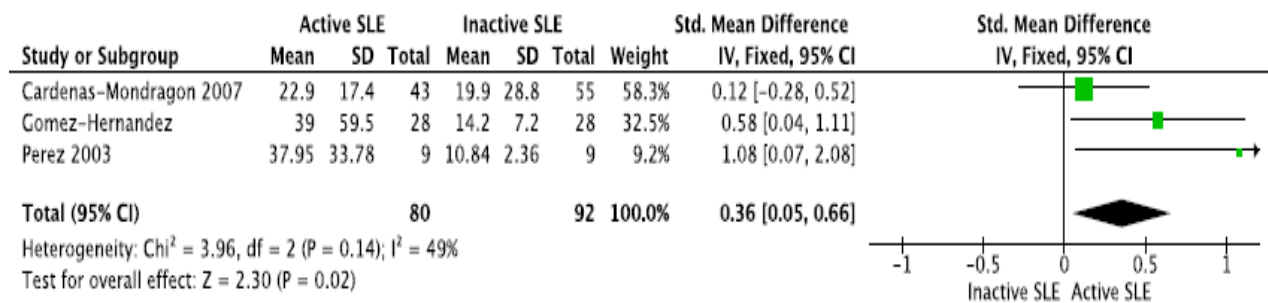


Figura 4 – Metanálise dos valores médios de prolactina e atividade no LES

Segundo Cohen, valores de SMD superiores ou iguais a 0,8 representam um tamanho de efeito grande, entre 0,2 e 0,8 são considerados médios, e inferiores a 0,2 pequenos tamanhos de efeito. (87)

Jara et al. 1992, Jimena et al. 1998, Pacilio et al. 2001, Jacobi et al. 2001, Leanos Miranda et al. 2005, Rezaieyazdi et al. 2006, Dai et al. 2006, Cardenas-Mondragon et al. 2007, Elwakkad et al. 2007, Karimifar et al. 2013, Yang et al. 2015, Ribeiro et al. 2016, Iqbal et al. 2017, Asyraf et al. 2018, Solimon et al. 2018 e Abdelaziz et al. 2018 foram agrupados e analisados em relação ao coeficiente de correlação entre a concentração sérica de prolactina e atividade de doença avaliada por diferentes escores de atividade. Em um total de 1077 pacientes lúpicos, o coeficiente de correlação encontrado foi de 0,45 (IC 0,129-0,58, $p = 0,000$), demonstrando haver correlação positiva entre as concentrações séricas de prolactina e a atividade de doença no LES. (FIGURA 5) A heterogeneidade entre os estudos, avaliada com o teste I^2 , foi de 87,2% sendo utilizado o modelo aleatório para análise dos dados.

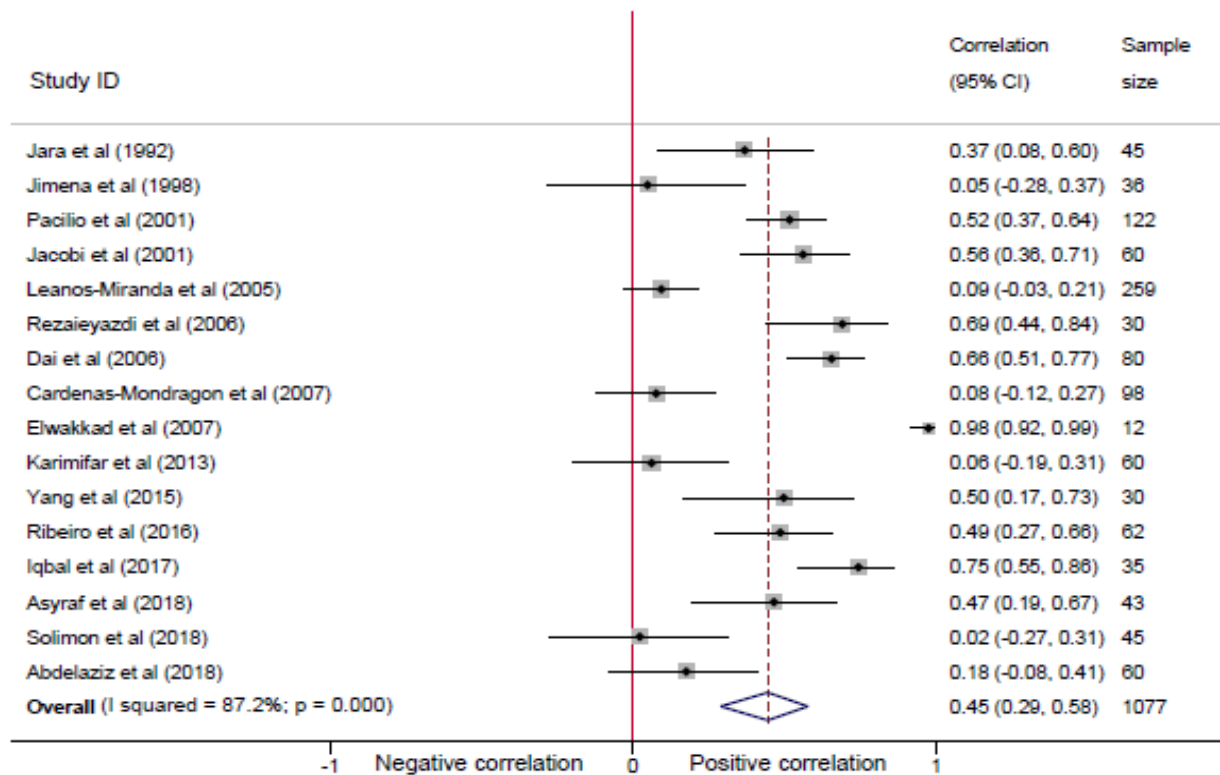


Figura 5 – Metanálise dos coeficientes de correlação entre concentração sérica de prolactina e atividade no LES

A avaliação do viés de publicação dos artigos incluídos nesta última análise encontra-se apresentada na Figura 6. Os estudos pouco precisos, em geral realizados com amostras pequenas, encontram-se distribuídos na parte mais larga do funil e podem ter seus resultados encontrados por influência do acaso. Os estudos de maior precisão, por sua vez, encontram-se situados na parte mais estreita do gráfico. (39,90) Observa-se distribuição relativamente igualitária, nos estudos mais precisos, entre os quadrantes de correlação positiva e negativa das variáveis, sugerindo menor chance de viés de publicação.

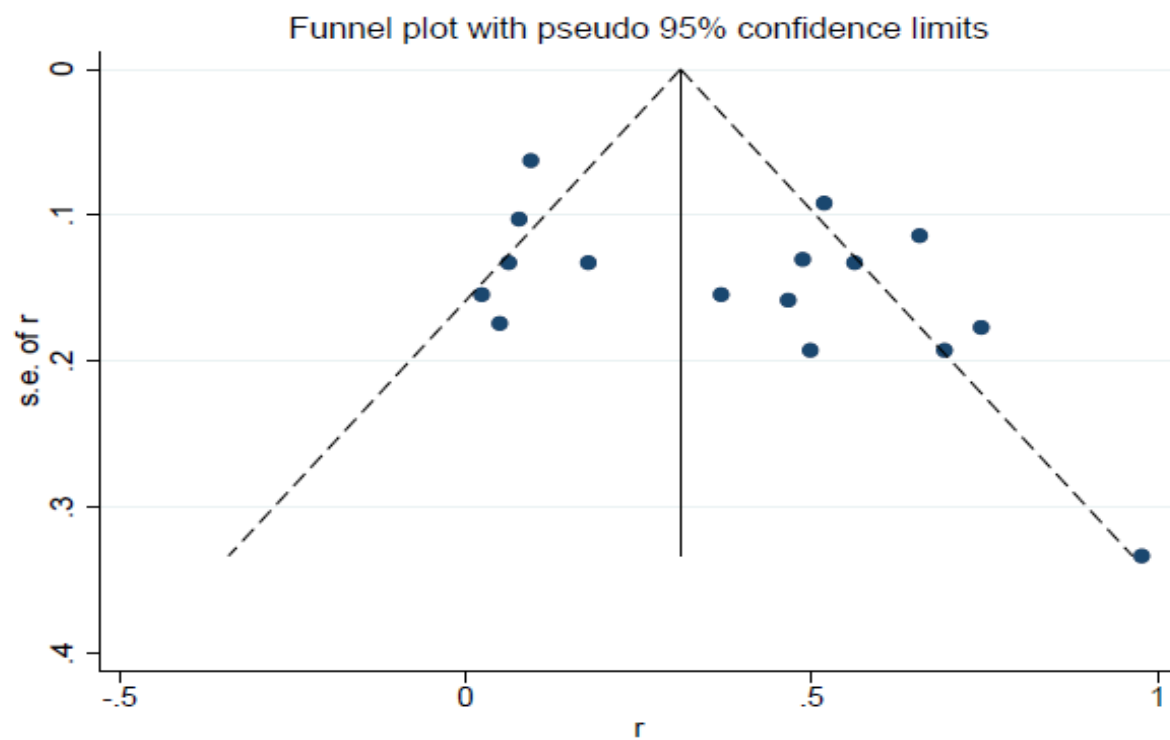


Figura 6 – Gráfico em funil, avaliação de viés de publicação

8. DISCUSSÃO

Esta metanálise mostrou que há associação entre concentração sérica de prolactina e atividade de doença no LES independente da forma de avaliação utilizada para determinação dessa relação: frequência de hiperprolactinemia, valores médios de prolactina sérica ou coeficiente de correlação.

Foram incluídos 1.321 pacientes configurando tamanho amostral considerável. No entanto, como ressalva, apontamos que houve heterogeneidade clínica entre os participantes dos diferentes estudos. Homens de diversas faixas etárias e mulheres, antes e após menopausa, foram agrupados e analisados em conjunto. A falta de acesso aos dados brutos de alguns trabalhos não permitiu a realização de análises de subgrupo por idade ou sexo, o que pode representar uma possível limitação desta metanálise. Como ponto positivo, a quase totalidade dos artigos elegíveis apresentou baixo risco de viés.

O resultado mais robusto encontrado foi obtido a partir da análise da frequência de hiperprolactinemia nos pacientes ativos e inativos, talvez por terem sido adotados critérios objetivos para inclusão dos estudos neste subgrupo: a atividade de doença deveria ser mensurada com o uso do SLEDAI com determinação do ponto de corte de quatro para classificação como remissão ou doença ativa. Além disso, não houve influência de qual método de dosagem foi utilizado para mensuração dos valores séricos de prolactina, visto necessitarmos apenas da frequência da hiperprolactinemia de cada trabalho.

Para a análise quantitativa do subgrupo que trouxe os valores médios de prolactina e seus respectivos desvios padrão, por sua vez, os diferentes métodos de dosagem do hormônio hipofisário não permitiram a utilização de uma medida de efeito tradicional, sendo necessário a utilização da diferença média padronizada (SMD) delta de Glass. Segundo Deeks et al. 2020 (39), a SMD deve ser utilizada como estatística de resumo em uma metanálise quando os trabalhos incluídos avaliarem o mesmo desfecho a partir de diferentes instrumentos. Na opinião de Lakens et al. 2013 (91), no entanto, as SMDs aparecem vinculadas a pontos de corte arbitrários e resultados considerados pequenos ou médios do ponto de vista estatístico, como o encontrado nesta metanálise, podem representar, na verdade, grandes desfechos do

ponto de vista clínico. A definição de critérios objetivos para avaliação de remissão ou atividade, SLEDAI com ponto de corte de quatro, no entanto, garantiu certa homogeneidade metodológica entre os estudos.

Na análise quantitativa do subgrupo que trouxe o coeficiente de correlação entre as concentrações de prolactina e os escores de atividade, por sua vez, não houve definição de critérios objetivos para avaliação de remissão ou atividade. Alguns estudos consideraram doença ativa quando os valores de SLEDAI estivessem acima de dez, o que na definição tradicional representa atividade grave. Outros, por sua vez, definiram atividade quando os valores estivessem acima de cinco, o que representa, habitualmente, atividade moderada. Alguns consideraram valores acima de três para doença ativa, ponto de corte utilizado como definição de flare no estudo de validação do escore derivado SLEDAI2K (19). Somente três trabalhos utilizaram a definição tradicional do SLEDAI, atividade quando os valores se encontrassem acima de um. Essa não padronização pode ter levado a redução da magnitude do efeito encontrado, visto que, parte dos doentes considerados ativos pelo ponto de corte tradicional podem não ter sido incluídos no grupo atividade nos estudos analisados.

Espera-se, no entanto, que o uso de diferentes escores de atividade pelos trabalhos não tenha influenciado o resultado encontrado, já que, segundo a literatura disponível, SLAM, SLEDAI, ECLAM e BILAG parecem concordar nos casos definidos como ativos e apresentar pequena variação entre os observadores. (17,18,92) Críticas podem ser feitas, no entanto, pela inclusão do estudo de Iqbal et al. 2017 (78). O escore DUSOI utilizado pelo trabalho não é exclusivo para mensuração de atividade no lúpus e não foi comparado aos demais índices em relação a concordância e variabilidade. (93,94)

Os achados desta metanálise são condizentes com estudos já realizados e tem plausibilidade biológica ao analisarmos o papel comprovado da prolactina sobre a regulação do sistema imune. A realização desta metanálise é válida, no entanto, pois há trabalhos, alguns incluídos nesta análise quantitativa, que não conseguiram demonstrar a influência que o hormônio hipofisário exerce sobre a atividade de doença no LES.

A variabilidade dos desfechos encontrados nos estudos já publicados pode ser explicada, em parte, pelas modificações pós translacionais sofridas pela prolactina sérica. A hiperprolactinemia presente nos pacientes lúpicos incluídos em determinados trabalhos pode

ser resultado da maior concentração de macroprolactina, forma biologicamente menos ativa. Nessas situações, a hiperprolactinemia pode não traduzir maior atividade de doença mensurada pelos escores conhecidos. (60, 61)

Leanos-Miranda et al. 2005 (70) ao mensurarem os valores séricos de prolactina total (macroprolactina mais prolactina livre) e prolactina livre, forma bioativa, confirmam a hipótese acima. No estudo, não foi encontrada correlação entre atividade e valores de prolactina total, embora haja correlação entre os valores de prolactina livre e SLEDAI. Segundo os autores, pacientes lúpicos com pequenos valores de prolactina livre e/ou elevados valores de macroprolactina apresentam menores escores de atividade.

Além disso, segundo Karimifar et al. (72) outros fatores poderiam estar relacionados à variabilidade dos resultados, tais como a heterogeneidade entre as populações selecionadas relativas a sexo, idade e tempo de doença, além da não padronização dos pontos de corte considerados para definição de atividade pelos diferentes escores utilizados.

Jimena et al. (79), por sua vez, trazem como possíveis explicações para a ausência de associação entre os valores de prolactina e os escores de atividade o fato de não haver padronização nos valores considerados como normo e hiperprolactinemia, além do fato de a hiperprolactinemia sustentada ser a responsável pelos efeitos do hormônio no sistema imune. Desta forma, valores elevados de forma esporádica e mensurados em estudos que dosaram as concentrações séricas apenas uma vez, não seriam capazes de influenciar a atividade de doença.

Em 2017, Song GG e Lee YH publicaram a primeira metanálise que se tem conhecimento correlacionando os valores séricos de prolactina aos escores de atividade através da análise dos coeficientes de correlação (28). Segundo o trabalho, há relação entre hiperprolactinemia e doença ativa, além da confirmação de que pacientes lúpicos apresentam maiores concentrações de prolactina se comparados à população saudável. Song et. al. (28) analisaram 13 artigos em um total de 852 pacientes encontrando um coeficiente de correlação entre prolactina sérica e escores de atividade de 0,379 (IC 0,026-0,487, $p = 4 \times 10^{-9}$), magnitude semelhante à encontrada neste trabalho que incluiu dez novos estudos não presentes na metanálise anterior.

Este estudo não apenas reforça, como já demonstrado, mas complementa o encontrado na metá-análise já realizada, ao analisar a relação entre as duas variáveis não apenas através dos trabalhos que demonstraram o coeficiente de correlação, mas, também, através da inclusão e análise dos dados daqueles que trouxeram a frequência de hiperprolactinemia e os valores séricos médios de prolactina em ativos e inativos, aspecto não avaliado por Song et al (28).

A validação de que os níveis séricos de prolactina estão associados à evolução clínica do LES, em conjunto com a plausibilidade biológica dessa associação, incentiva a realização de estudos referentes ao uso dos agonistas dopaminérgicos como terapia adjuvante. Pode-se hipotetizar que a normalização da prolactina sérica proporcionada pelo uso dessas medicações poderia controlar a influência que o hormônio hipofisário exerce sobre o sistema imune. Ensaio clínico e estudos de caso controle já foram realizados para avaliação do uso dessas medicações em pacientes lúpicos. (83,85,86)

Além disso, alguns trabalhos já demonstraram o papel da bromocriptina sobre o sistema imune independente da presença de hiperprolactinemia. *In vitro*, o agonista dopaminérgico é capaz de atuar sobre as células de camundongos diminuindo a atividade fagocitária de macrófagos, a proliferação e diferenciação de LB em resposta a estímulos mitogênicos e bloqueando a produção de IL1 pelos LT (8,95) Além disso, Blank et al. 1990 (96) demonstraram redução das concentrações de autoanticorpos nucleares em pacientes com uveíte autoimune independente dos valores da prolactina sérica.

Em 1999, Walker et al (97) publicaram, nos anais do Congresso Americano de Reumatologia, os resultados referentes a um ensaio clínico comparando 11 pacientes lúpicos usuários de hidroxiquina na dose de 6mg/kg em atividade de doença à 13 pacientes lúpicos também em atividade usuários de bromocriptina na dose suficiente para reduzir as concentrações séricas de prolactina à valores menores que 1ng/ml. Ao final de um ano, houve redução, com significância, dos valores de SLEDAI e SLAM nos usuários de bromocriptina enquanto nos usuários de hidroxiquina, os escores de atividade apresentaram queda significativa ao final do sexto mês. O estudo sugere que o agonista dopaminérgico tem papel semelhante ao da hidroxiquina no tratamento da atividade de doença não ameaçadora à vida.

A realização de uma metanálise com os estudos clínicos selecionados sobre o uso de AD no LES, no entanto, não foi possível em decorrência da heterogeneidade clínica entre as populações. Gestantes, mulheres no puerpério e adultos em geral fizeram parte dos estudos. Além disso, a variabilidade metodológica também se fez presente, visto os grupos intervenção serem constituídos por usuários de bromocriptina ou quinagolida. De toda forma, a revisão sistemática realizada sugere que os agonistas dopaminérgicos podem ser capazes de reduzir o número de *flares* e os escores de atividade em adultos e mulheres no puerpério.

Dentre os quatro trabalhos selecionados, apenas o estudo de Qiu Quian et al. 2015 (35) apresentou moderado risco de viés por não se referir às estratégias utilizadas para o cegamento dos participantes e/ou demais envolvidos no trabalho. Todos os demais, demonstraram baixo risco sugerindo uma adequada qualidade metodológica. Um total de 187 pacientes lúpicos constituiu a população dos trabalhos elegíveis.

A quinagolida, agonista dopaminérgico utilizado em dois trabalhos incluídos nesta revisão, não é aprovada para uso nos Estados Unidos e não está disponível no Brasil. A bromocriptina, droga utilizada nos demais estudos, tem sido cada vez mais substituída, na prática clínica diária para tratamento da hiperprolactinemia, pela cabergolina, visto maior tolerabilidade e comodidade posológica desta última. Não há estudos, no entanto, pelo que sem tem conhecimento, avaliando o uso da cabergolina em pacientes lúpicos.

9. CONCLUSÃO

Pacientes lúpicos em atividade apresentam maiores concentrações séricas de prolactina quando comparados a indivíduos com doença inativa. O uso dos agonistas dopaminérgicos parece reduzir os valores de SLEDAI bem como o número de flares de doença.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados nesta metanálise confirmam a hipótese de que pacientes lúpicos com maiores concentrações séricas de prolactina apresentam maiores escores de atividade de doença. Além disso, a revisão sistemática possibilita inferir que o uso dos agonistas dopaminérgicos pode ter um papel na terapia adjuvante do LES visando melhor controle de doença com redução dos escores de atividade.

Novos estudos, sobretudo referentes ao uso da cabergolina, são necessários para a recomendação do uso dessas medicações no lúpus.

APÊNDICE A – TERMOS DE BUSCA

“ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPROLACTINEMIA E ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES LÚPICOS”

BASE DE DADOS	TERMOS DE PESQUISA
PUBMED	<p>((((Systemic Lupus Erythematosus) OR Lupus Erythematosus Disseminatus) OR Libman-Sacks Disease) OR Disease, Libman-Sacks) OR Libman Sacks Disease AND (((((((Mammotropic Hormone, Pituitary) OR (Hormone, Pituitary Mammotropic)) OR (Pituitary Mammotropic Hormone)) OR (PRL (Prolactin)))) OR (Lactogenic Hormone, Pituitary)) OR (Hormone, Pituitary Lactogenic)) OR (Pituitary Lactogenic Hormone)) OR (Mammotropin) AND “level OR activity OR correlation”</p> <p>N = 135</p>
SCOPUS	<p>TITLE-ABS-KEY ("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease" AND mammotropic AND hormone, AND pituitary OR hormone, AND pituitary AND mammotropic OR pituitary AND mammotropic AND hormone OR prl AND prolactin OR lactogenic AND hormone, AND pituitary OR hormone, AND pituitary AND lactogenic OR pituitary AND lactogenic AND hormone OR mammotropin AND "level OR correlation OR activity")</p> <p>N = 0</p>
COCHRANE	<p>(activity) (correlation) (level) MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees MeSH descriptor: [Prolactin] explode all trees #1 AND #4 AND #5 #2 AND #4 AND #5 #3 AND #4 AND #5 #6 OR #7 OR #8</p> <p>N = 3</p>

**WEB OF
SCIENCE**

TS= ("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease") AND TS=("Mammotropic Hormone, Pituitary" OR "Hormone, Pituitary Mammotropic" OR "Pituitary Mammotropic Hormone" OR "Prolactin" OR "Lactogenic Hormone, Pituitary" OR "Hormone, Pituitary Lactogenic" OR "Pituitary Lactogenic Hormone" OR "Mammotropin") AND ALL=("level") = 61

TS=("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease") AND TS=("Mammotropic Hormone, Pituitary" OR "Hormone, Pituitary Mammotropic" OR "Pituitary Mammotropic Hormone" OR "Prolactin" OR "Lactogenic Hormone, Pituitary" OR "Hormone, Pituitary Lactogenic" OR "Pituitary Lactogenic Hormone" OR "Mammotropin") AND ALL=("correlation") = 69

S= ("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease") AND TS= ("Mammotropic Hormone, Pituitary" OR "Hormone, Pituitary Mammotropic" OR "Pituitary Mammotropic Hormone" OR "Prolactin" OR "Lactogenic Hormone, Pituitary" OR "Hormone, Pituitary Lactogenic" OR "Pituitary Lactogenic Hormone" OR "Mammotropin") AND ALL=("activity") = 206

3 OR #2 OR #1 = 245

N = 245

EMBASE

'systemic lupus erythematosus'/exp AND 'prolactin'/exp AND level = 213

'systemic lupus erythematosus'/exp AND 'prolactin'/exp AND correlation = 79

'systemic lupus erythematosus'/exp AND 'prolactin'/exp AND activity = 187

#1 OR #3 OR #4 = 294

N = 294

APÊNDICE B – TERMOS DE BUSCA

“EFEITO DE AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS SOBRE A ATIVIDADE DO LES”

BASE DE DADOS	TERMOS DE PESQUISA
PUBMED	<p>(((Systemic Lupus Erythematosus) OR Lupus Erythematosus Disseminatus) OR Libman-Sacks Disease) OR Disease, Libman-Sacks) OR Libman Sacks Disease AND (((((((((((1-((6-allylergolin-8beta-yl)carbonyl)-1-(3-(dimethylamino)propyl)-3-ethylurea) OR FCE 21336) OR FCE-21336) OR Cabaser) OR Cabaseril) OR Dostinex) OR Galastop) OR Cabergoline Diphosphate) OR 1-Ethyl-2-(3'-dimethylaminopropyl)-3-(6'-allylergoline-8'-beta-carbonyl)urea diphosphate) OR (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Agents, Dopamine) OR Dopaminergic Agents) OR Agents, Dopaminergic) OR Dopaminergic Drugs) OR Drugs, Dopaminergic) OR Dopamine Drugs) OR Drugs, Dopamine) OR Dopamine Effect) OR Effect, Dopamine) OR Dopaminergic Effect) OR Effect, Dopaminergic) OR Dopaminergic Effects) OR Effects, Dopaminergic) OR Dopamine Effects) OR Effects, Dopamine) OR 2-Bromo-alpha-ergokryptine) AND 2 Bromo alpha ergokryptine) OR Bromocriptin) OR 2-Bromoergokryptine) OR 2 Bromoergokryptine) OR Bromocriptin) OR 2-Bromoergocryptine) OR 2 Bromoergocryptine) OR 2-Bromo-alpha-ergocryptine) OR 2 Bromo alpha ergocryptine) OR CB-154) OR CB 154) OR CB154) OR Parlodel) OR 2-Bromoergocryptine Mesylate) OR 2 Bromoergocryptine Mesylate) OR Mesylate, 2-Bromoergocryptine) OR Bromocriptine Mesylate) OR Mesylate, Bromocriptine) OR 2-Bromoergocryptine Methanesulfonate) OR 2 Bromoergocryptine Methanesulfonate) OR Methanesulfonate, 2-Bromoergocryptine))</p> <p>N = 56</p>
SCOPUS	<p>TITLE-ABS-KEY ("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Disease, Libman-Sacks" OR "Libman Sacks Disease" AND " 1-((6-allylergoline-8beta-yl)carbonyl)-1-(3-(dimethylamino)propyl)-3-ethylurea" OR "FCE 21336" OR "FCE-21336" OR "Cabaser" OR "Cabaseril" OR "Dostinex" OR "Galastop" OR "Cabergoline Diphosphate" OR "1-ethyl-2-(3'-dimethylaminopropyl)-3-(6'-allylergoline-8'-beta-carbonyl)urea diphosphate" OR "Agents, Dopamine" OR "Dopaminergic Agents" OR "Agents, Dopaminergic" OR "Dopaminergic Drugs" OR "Drugs, Dopaminergic" OR "Dopamine Drugs" OR "Drugs, Dopamine" OR "Dopamine Effect" OR "Effect, Dopamine" OR "Dopaminergic Effect" OR</p>

"Effect, Dopaminergic" OR "Dopaminergic Effects" OR "Effects, Dopaminergic" OR "Dopamine Effects" OR "Effects, Dopamine" OR "2-Bromo-alpha-ergokryptine" OR "2 Bromo alpha ergokryptine" OR "Bromocriptin" OR "2-bromoergocryptine" OR "2 bromoergocryptine" OR "Bromocriptin" OR "2-Bromoergocryptine" OR "2 Bromoergocryptine" OR "2-Bromo-alpha-ergocryptine" OR "2 Bromo alpha ergocryptine" OR "cbf-154" OR "cbf 154" OR "cbf154" OR "Parlodel" OR "2-bromoergocryptine mesxylate" OR "2 bromoergocryptine mesxylate" OR "mesxylate, 2-bromoergocryptine" OR "bromocriptine mesxylate" OR "mesxylate, bromocriptine" OR "2-Bromoergocryptine Methanesulfonate" OR "2 Bromoergocryptine Methanesulfonate" OR "Methanesulfonate, 2-Bromoergocryptine")

N = 9

COCHRANE MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees
 MeSH descriptor: [Dopamine Agonists] explode all trees
 MeSH descriptor: [Bromocriptine] explode all trees
 MeSH descriptor: [Cabergoline] explode all trees
 #1 AND #2 OR #1 AND #3 OR #1 AND #4

N = 4

WEB OF SCIENCE

TS=(“6-allylergolin-8beta-yl carbonyl-1-3-dimethylaminopropyl-3-ethylurea” OR “FCE 21336” OR “FCE-21336” OR “Cabaser” OR “Cabaseril” OR “Dostinex” OR “Galastop” OR “Cabergoline Diphosphate” OR “1-Ethyl-2-3'-dimethylaminopropyl-3-6'-allylergoline-8'-beta-carbonyl urea diphosphate” OR “Agents, Dopamine” OR “Dopaminergic Agents” OR “Agents, Dopaminergic” OR “Dopaminergic Drugs” OR “Drugs, Dopaminergic” OR “Dopamine Drugs” OR “Drugs, Dopamine” OR “Dopamine Effect” OR “Effect, Dopamine” OR “Dopaminergic Effect” OR “Effect, Dopaminergic” OR “Dopaminergic Effects” OR “Effects, Dopaminergic” OR “Dopamine Effects” OR “Effects, Dopamine” OR “2-Bromo-alpha-ergokryptine” AND “2 Bromo alpha ergokryptine” OR “Bromocriptin” OR “2-Bromoergokryptine” OR “2 Bromoergokryptine” OR “Bromocriptin” OR “2-Bromoergocryptine” OR “2 Bromoergocryptine” OR “2-Bromo-alpha-ergocryptine” OR “2 Bromo alpha ergocryptine” OR “CB-154” OR “CB 154” OR “CB154” OR “Parlodel” OR “2-Bromoergocryptine Mesylate” OR “2 Bromoergocryptine Mesylate” OR “Mesylate, 2-Bromoergocryptine” OR “Bromocriptine Mesylate” OR “Mesylate, Bromocriptine” OR “2-Bromoergocryptine Methanesulfonate” OR “2 Bromoergocryptine Methanesulfonate” OR “Methanesulfonate, 2-Bromoergocryptine”) AND TS=(“Systemic Lupus Erythematosus” OR “Lupus Erythematosus Disseminatus” OR “Libman-Sacks Disease” OR “Disease, Libman-Sacks” OR “Libman Sacks Disease”)

N = 5

EMBASE

#1 OR #2 OR #3 = 366

'systemic lupus erythematosus'/exp AND 'dopamine receptor stimulating agent'/exp = 356

'systemic lupus erythematosus'/exp AND 'cabergoline'/exp
= 19

'systemic lupus erythematosus'/exp AND 'bromocriptine'/exp
= 160

N = 366

ANEXO A - CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS SLICC/ACR

-
1. Lúpus cutâneo agudo: inclui rash malar, lúpus bolhoso, e rash fotossensível;
 2. Lúpus cutâneo crônico: rash discoide, hipertrófico ou paniculite lúpica;
 3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais;
 4. Alopecia não cicatricial;
 5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia, e rigidez matinal maior que 30 minutos);
 6. Serosite: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite;
 7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
 8. Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo;
 9. Anemia hemolítica;
 10. Leucopenia
 11. Trombocitopenia
 12. Fator antinuclear positivo;
 13. Anticorpo anti-DNA positivo;
 14. Anticorpo anti-Sm positivo;
 15. Positividade de anticorpos antifosfolipídeos;
 16. Complemento reduzido (frações C3, C4, CH50);
 17. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).
-

Adaptado de Petri et. al. 2013 (10)

ANEXO B – SLEDAI

PESO	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
8	Convulsão	Início recente. Excluído causas metabólicas, infecciosas ou por drogas
8	Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido à grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Exclui uremia e drogas.
8	S. cerebral orgânica	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio-ambiente associado a 2 dos seguintes: distúrbios persecutórios, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas infecciosas, metabólicas ou drogas.
8	Distúrbio visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coróide, neurite ótica. Excluir hipertensão, infecção e drogas.
8	Alteração de par craniano	Início de neuropatia sensorial ou motora.
8	Cefaléia lúpica	Cefaléia intensa e persistente podendo ser tipo enxaqueca, mas tem que ser resistente ao uso de narcóticos.
8	AVC	AVC novo. Exclui aterosclerose.
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos perilungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite.
4	Artrite	Mais de 2 articulações com dor e flogose
4	Miosite	Fraqueza/dor muscular proximal associado a aumento de CK-T/aldolase ou ENMG ou biópsia muscular.
4	Cilindrúria	Granular hemático ou celular de hemácias
4	Hematúria	> 5 hemácias/cp. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa.
4	Piúria	>5 leucócitos/cp. Excluir infecção.
4	Proteinúria	>0,5 mg/24hs (independente de início recente ou recorrência)
2	Nova erupção cutânea	Erupção cutânea nova ou recorrente com sinais de inflamação.
2	Alopécia	Início recente ou recorrência de queda de cabelo anormal difusa ou localizada.
2	Úlcera mucosa	Início recente ou recorrência de úlceras orais ou nasais.
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica com mais um dos seguintes: derrame, atrito ou ECG, ou ECO.
2	Baixo complemento	Diminuição de CH50, C3, C4 abaixo do limite normal do laboratório.
2	Aumento de anti-DNA	>25% do título de anti-DNA ou valor acima do normal para referência do laboratório (>25% <i>biding by Farr assay...</i>)
1	Febre	>38°C. Excluir infecção.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos/ mm ³ . Exclui drogas.

SLEDAI

Score total: /

Adaptado de Gladman et. al. 2002 (19)

ANEXO C – ECLAM

Manifestações gerais	Febre, fadiga	0,5
Manifestações articulares	Artrite, artralgia em piora	1
Manifestações mucocutâneas ativas	Rash malar, rash generalizado, rash discoide, vasculite cutânea, úlceras orais	0,5
Manifestações mucocutâneas em evolução	Manifestações novas ou piores em relação a última avaliação	1
Miosite		2
Pericardite		1
Manifestações intestinais	Vasculite intestinal, peritonite não infecciosa	2
Manifestações pulmonares	Pleurite, pneumonite, dispneia	1
Manifestações neuropsiquiátricas	Dor de cabeça/migrânea, convulsões, doença cerebral orgânica, psicose, infarto cerebral	2
Manifestações renais	Proteinúria, cilindrúria, hematúria, elevação de creatinina, redução de TFG	0,5
Manifestações renais em evolução	Manifestações novas ou piores em relação a última avaliação	2
Alterações hematológicas	Anemia não hemolítica, anemia hemolítica, leucopenia ou linfopenia, plaquetopenia	1
VHS	Valores > 25mm/h	1
Consumo de complemento	C3, CH50	1
Consumo de complemento em evolução	Redução dos níveis, incluindo C4, além dos apresentados na última avaliação	1

Adaptado de Griffiths et. Al. 2005 (17)

ANEXO D – SLAM

Constitucional				
1. Perda de peso	Ausente (0)	< 10% peso corporal (1)	>10% peso corporal (3)	
2. Fadiga	Ausente (0)	Não limita atividades (1)	Limita atividades (3)	
3. Febre	Ausente (0)	37,5-38,5 (1)	>38,5 (3)	
Pele e mucosas				
Úlceras orais, nasais, rash malar, fotossensibilidade, infarto ungueal	Ausente (0)	Presente (1)		
Alopecia	Ausente (0)	Perda após trauma (1)	Queda espontânea (2)	
Rash maculopapular, lúpus discoide, lúpus profundo, lesões bolhosas	Ausente (0)	<20% superfície corporal (1)	20-50% superfície corporal (2)	>50% superfície corporal (3)
Vasculite	Ausente (0)	<20% superfície corporal (1)	20-50% superfície corporal (2)	>50% superfície corporal (3)
Olhos				
Corpos citoides	Ausente (0)	Presente (1)	Acuidade <20/200 (3)	
Hemorragia (retiniana ou coróidea) ou episclerite	Ausente (0)	Presente (1)	Acuidade <20/200 (3)	

Papilite ou pseudotumor cerebral	Ausente (0)	Presente (1)	Acuidade <20/200 (3)	
Reticuloendotelial				
Linfadenopatia (cervical, epitrocLEAR, axilar)	Ausente (0)	Pequenos (1)	>1x1,5cm (2)	
Hepato ou esplenomegalia	Ausente (0)	Palpável somente com inspiração (1)	Palpável sem inspiração (2)	
Pulmonar				
Pleurite/derrame pleural	Ausente (0)	Falta de ar com exercício intenso (1)	Falta de ar com exercício leve (2)	Falta de ar ao repouso (3)
Pneumonite		Rx com infiltrados (1)	Falta de ar com exercício (2)	Falta de ar ao repouso (3)
Cardiovascular				
Raynaud	Ausente (0)	Presente (1)		
Hipertensão	Ausente (0)	Diastólica 90-105 (1)	Diastólica 105-115 (2)	Diastólica >115 (3)
Cardite	Ausente (0)	Pericardite (1)	Dor torácica ou arritmia (2)	Miocardite com repercussão hemodinâmica (3)
Gastrointestinal				
Dor abdominal	Ausente (0)	Leve (1)	Limitante (2)	Ascite/irritação peritoneal (3)
Neuromotor				
Infarto cerebral	Ausente (0)	AIT (1)	Múltiplos AITs, mononeurite múltipla, coreia, neuropatia craniana (2)	Vasculite, oclusão retiniana (3)
Convulsões	Ausente (0)	1 a 2/mês (1)	>2/mês (2)	Estado epiléptico (3)

Disfunção cortical	Ausente (0)	Depressão leve/transtorno de personalidade/déficit cognitivo (1)	Depressão grave/comprometimen to cognitivo importante (2)	Psicose/demênci a ou coma (3)
Cefaleia	Ausente (0)	Sintomas transitórios (1)	Interfere nas atividades diárias (2)	Meningite asséptica, incapacitante (3)
Mialgia/miosite	Ausente (0)	Leve (1)	Interfere nas atividades diárias (2)	Incapacitante (3)
Sinovite/tenossinovite	Ausente (0)	Artralgia (1)	Artrite (2)	Limitação de função (3)
Laboratório				
Hematócrito	>35 (0)	30-35 (1)	25-29,9 (2)	<25 (3)
Leucócitos	>3500 (0)	2000-3500 (1)	1000-2000 (2)	<1000 (3)
Linfócitos	1500- 4000 (0)	1000 – 1500 (1)	500 – 999 (2)	< 499 (3)
Plaquetas	>15000 0 (0)	100000 -150000 (1)	50000 – 99000 (2)	<50000 (3)
VHS	<25 (0)	25 -50 (1)	51 – 75 (2)	>75 (3)
Creatinina	0,5-1,5 ou CICr 80-100 (0)	1,6 – 2mg/dl ou CICr 60-79 (1)	2,1 – 4mg/dl ou CICr 30 -69 (2)	>4mg/dl ou CICr < 30 (3)

Sedimento urinário	Normal (0)	>5 leuco/campo, > 4 cilindros celulares, +1 ou +2 proteínas ou <500mg proteína/24h (1)	>10 leuco/campo, > 4 cilindros celulares, +3 ou +4 proteínas ou 500- 3500mg proteína/24h (2)	>25 leuco/campo, >+4 proteínas ou > 3500mg proteína/24h (3)
--------------------	---------------	--	---	--

Adaptado de Liang e. al. 1989 (18)

ANEXO E – BILAG 2004

Não avaliado

0: ausente 1: em melhora 2: estável 3: em piora 4: nova manifestação

Sim (S) ou Não (N) quando indicado – confirma se a manifestação é secundária ao LES

Valor (V) quando indicado

Constitucional

1. Febre >37,5 ()
2. Perda de peso não intencional >5% ()
3. Linfadenopatia/ Esplenomegalia ()
4. Anorexia ()

Mucocutâneo

5. Erupções graves ()
 6. Erupções leves ()
 7. Angioedema grave ()
 8. Angioedema leve ()
 9. Ulcerações mucosas graves ()
 10. Ulcerações mucosas leves ()
 11. Paniculite/ lúpus bolhoso grave ()
 12. Paniculite/ lúpus bolhoso leve ()
 13. Vasculite cutânea/trombose ()
 14. Infartos digitais ou vasculites nodulares ()
 15. Alopecia grave ()
 16. Alopecia leve ()
 17. Eritema periungueal ()
 18. Hemorragias subungueais ()
-

Neuropsiquiátricos

- 19. Meningite asséptica ()
 - 20. Vasculite cerebral ()
 - 21. Síndrome desmielinizante ()
 - 22. Mielopatia ()
 - 23. Estado confusional agudo ()
 - 24. Psicose ()
 - 25. Polirradiculopatia desmielinizante aguda ()
 - 26. Mononeurite (simples, múltipla) ()
 - 27. Neuropatia craniana ()
 - 28. Plexopatia ()
 - 29. Polineuropatia ()
 - 30. Convulsão ()
 - 31. Estado epiléptico ()
 - 32. Doença cerebrovascular ()
 - 33. Disfunção cognitiva ()
 - 34. Disordens do movimento ()
 - 35. Disordens autonômicas ()
 - 36. Ataxia cerebelar ()
 - 37. Cefaleia (intensa e sem melhora) ()
 - 38. Cefaleia secundária a HIC
 - 39. Miosite grave ()
 - 40. Miosite leve ()
 - 41. Artrite grave ()
 - 42. Artrite moderada, tendinite, tenossinovite ()
 - 43. Artrite leve, artralgia, mialgia ()
 - 44. Miocardite leve ()
 - 45. Miocardite, endocardite e falência cardíaca ()
 - 46. Arritmia ()
 - 47. Nova disfunção valvar ()
-

-
- 48. Pleurite/pericardite ()
 - 49. Tamponamento cardíaco ()
 - 50. Derrame pleural com dispneia ()
 - 51. Hemorragia pulmonar, vasculite ()
 - 52. Doença intersticial pulmonar, pneumonite ()
 - 53. Síndrome do pulmão encolhido ()
 - 54. Aortite ()
 - 55. Vasculite coronariana ()

Gastrointestinal

- 56. Peritonite lúpica ()
- 57. Ascite ()
- 58. Enterite, colite ()
- 59. Má-absorção ()
- 60. Enteropatia perdedora de proteína ()
- 61. Pseudo obstrução intestinal ()
- 62. Hepatite lúpica ()
- 63. Colecistite ()
- 64. Pancreatite ()

Oftalmológico

- 65. Inflamação orbitária, miosite, proptose ()
 - 66. Ceratite grave ()
 - 67. Ceratite leve ()
 - 68. Uveíte anterior ()
 - 69. Uveíte posterior, vasculite retiniana grave ()
 - 70. Uveíte posterior, vasculite retiniana leve ()
 - 71. Episclerite ()
 - 72. Esclerite grave ()
 - 73. Esclerite leve ()
-

-
- 74. Doença retiniana, coroídea ()
 - 75. Corpos citóides ()
 - 76. Neurite óptica ()
 - 77. Neurite óptica isquêmica anterior ()

Renal

- 78. Pressão arterial sistólica mmHg V() S/N ()
- 79. Pressão arterial diastólica mmHg V() S/N ()
- 80. Hipertensão acelerada S/N ()
- 81. Proteína urinária (+1, ++2, +++3) V() S/N ()
- 82. Relação albumina/creatinina mg/mg V() S/N ()
- 83. Relação proteína/creatinina mg/mg V() S/N ()
- 84. Proteinúria 24horas g V() S/N ()
- 85. Síndrome nefrótica S/N ()
- 86. Creatinina milimol/L V() S/N ()
- 87. TFGR ml/min V() S/N ()
- 88. Sedimento urinário ativo S/N ()
- 89. Nefrite ativa S/N ()

Hematológico

- 90. Hemoglobina (g/dl) V() S/N ()
- 91. Leucocitos V() S/N ()
- 92. Neutrófilos V() S/N ()
- 93. Linfócitos V() S/N ()
- 94. Plaquetas V() S/N ()
- 95. TTPa V() S/N ()
- 96. Evidência de hemólise ativa S/N ()
- 97. Combs direto positivo S/N ()

Adaptado de Isenberg et. al. 2005 (20)

ANEXO F - PROTOCOLO JOANNA BRIGGS ESTUDOS TRANSVERSAIS

Q1 Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?

Q2 Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?

Q3 A exposição foi medida de forma válida e confiável?

Q4 Foram usados critérios objetivos e padronizados para a medição da condição?

Q5 Foram identificados fatores de confusão?

Q6 Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?

Q7 Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?

Q8 Foi usada uma análise estatística apropriada?

Adaptado de <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

ANEXO F – PROTOCOLO JOANNA BRIGGS ESTUDOS DE CASO CONTROLE

Q1 Os grupos eram comparáveis, exceto pela presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles?

Q2 Os casos e controles foram combinados de forma adequada?

Q3 Os mesmos critérios foram usados para identificação de casos e controles?

Q4 A exposição foi medida de forma padrão, válida e confiável?

Q5 A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?

Q6 Foram identificados fatores de confusão?

Q7 Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?

Q8 Os resultados foram avaliados de forma padrão, válida e confiável para casos e controles?

Q9 O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo?

Q10 Foi usada análise estatística apropriada?

Adaptado de <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

ANEXO F – PROTOCOLO JOANNA BRIGGS ENSAIOS CLÍNICOS

Q1 A verdadeira randomização foi usada para designar participantes aos grupos de tratamento?

Q2 A alocação para grupos de tratamento foi ocultada?

Q3 Os grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?

Q4 Os participantes eram cegos quanto à atribuição do tratamento?

Q5 Os que administravam o tratamento estavam cegos para a atribuição do tratamento?

Q6 Os avaliadores de resultados não perceberam a atribuição do tratamento?

Q7 Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto em relação à intervenção de interesse?

Q8 O acompanhamento foi completo e, em caso negativo, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?

Q9 Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?

Q10 Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?

Q11 Os resultados foram medidos de forma confiável?

Q12 Foi utilizada uma análise estatística apropriada?

Q13 O desenho do estudo foi apropriado, e quaisquer desvios do desenho padrão (randomização individual, grupos paralelos) foram levados em consideração na condução e análise do estudo?

Adaptado de <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

ANEXO G – DUSOI

Problemas de saúde	Sintomas	Escore de gravidade (pontuação de 0 -4)*		
		Complicações	Prognóstico	Tratabilidade
1.				
2.				

*Pontuação escore de gravidade:

Sintomas (última semana): 0 nenhum, 1 questionável, 2 leves, 3 moderados, 4 graves

Complicações (última semana): nenhuma incapacidade 0, incapacidade leve 1, incapacidade moderada 2, incapacidade grave 3, ameaça a vida 4

Tratabilidade: Necessidade de tratamento Não 0

Questionável 1

Sim → Expectativa de resposta ao tratamento:

Boa 2 Questionável 3 Pouca 4

Adaptado de <https://www.mussenhealth.us/quality-life/duke-severity-of-illness-checklist.html>

REFERÊNCIAS

- 1- Glezer A., Paraiba DB, Carvalho JF. O papel da prolactina no lúpus eritematoso sistêmico: onde estamos. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2009; 49 (2):153-163.
- 2 – Borba VV., Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9(73):1-8.
- 3 – Costanza M., Binart N., Steinman L., Pedotti R. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. *Autoimmunity Reviews*. 2015; 14(3): 223-230.
- 4 - Borba VV., Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 33(6):1-15.
- 5- Stagkourakis S., Dunevall J., Taleat Z., Ewing AG., Broberger C. Dopamine release dynamics in the tuberoinfundibular dopamine system. *Journal of Neuroscience* 2019; 39(21):4009-4022.
- 6 - Brown RSE., Kokay IC., Phillipps HR., Yip SH., Gustafson P., Larsen CM., et al. Conditional deletion of the prolactin receptor reveals functional subpopulations of dopamine neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *The Journal of Neuroscience* 2016; 36(35):9137-9185.
- 7- DeMaria JE., Livingstone JD., Freeman ME. Ovarian steroids influence the activity of neuroendocrine dopaminergic neurons. *Brain research*. 2000;879(1-2):139-147.
- 8 – Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: In Vitro and in vivo observations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; 876(1): 119–130.

- 9 - Klumb E., Silva C., Lanna C., Sato El., Borba EF., Brenol JCT., et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015; 55(1):1–21.
- 10 – Petri M., Orbai AM., Alárcon GS., Merrill JT., Fortin PR., Bruce IN., et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2012; 64(8): 2677–2686.
- 11 - Song GG, Lee YH. Circulating prolactin level in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity: a meta-analysis. *Lupus*. 2017; 0: 1–9.
- 12 - Ortona E., Pierdominici M., Maselli A., Veroni C., Aloisi F., Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2016; 52(2):205–212.
- 13 – Salmon, J E., Pricop L., D'Agati V. Immunopathology of systemic lupus erythematosus. In Hochberg, M. C et al. *Reumatologia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- 14 - Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; 78:736-745.
- 15 - Hahn B., McMahon M., Wilkinson A., Wallace W., Daikh D., Fitzgerald J., et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care & Research*. 2012; 64: 797 – 808.
- 16 – Wallace D., Hahn B. *Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes*. 8. Ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2012.
- 17 - Griffiths, B., Mosca, M., Gordon, C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005; 19(5): 685–708.

- 18 – Liang MH., Socher SA., Larson MG., Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. 1989; 32(9): 1107-1118
- 19 – Gladman DD., Ibañez D., Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of Rheumatology*. 2002; 29(2): 288-291.
- 20 - Isenberg DA., Rahman A., Allen E., Farewell V., Akil M., Bruce IN., et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(7):902–906.
- 21- Asyraf WAW., Shahrir MSM., Asrul W., Norasyikin AW., Hanita O, Kong WY., et al. The association between serum prolactina levels and interleukin-6 and systemic lupus erythematosus activity. *Reumatismo*. 2018; 70 (4): 241-250.
- 22 – Ugarte-Gil MF., Gamboa-Cárdenas RV., Zevallos F., Medina M., Cucho-Venegas JM., et al. High prolactin levels are independently associated with damage accrual in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2014; 23(10): 969-974.
- 23 – Lujiten RKM., Fritsch-Stork RD., Bijlsma JJJ., Derksen RHM. The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmunity Reviews*. 2013; 12: 617-628.
- 24 - Gao H., Wang Q., Yu X., Liu J., Bai X., Feng J., et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus: A review. *Life Sciences* 2018; 383 – 387.
- 25 - Hermosillo LD., Navedo Y., Nadal A., Villá LM. Lymphocyte sensitivity assay as a marker for glucocorticoid resistance in lupus; report of two sisters with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014; 23: 88-92.

26 - Perez-Guerrero E., Gamez-Nava J., Munoz-Valle J., Cardona-Munoz EG.; Bonilla Lara D., Fajardo-Robledo NS., et al. Serum levels of P-glycoprotein and persistence of disease activity despite treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Medicine*. 2018; 18: 109-117.

27 - Bazso A., Szappanos A., Patocs A., Poor G., Shoenfeld Y., Kiss E. The importance of glucocorticoid receptors in systemic lupus erythematosus. A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 2015; 14. 349–351.

28 – Song, GG., Lee YH. Circulating prolactin level in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity: a meta-analysis. *Lupus*. 2017; 26 (12):1260-1268.

29 – Vera-Lastra O., Mendez C., Jara LJ., Cisneros M., Medina G., Ariza R., et al. Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment. *The Journal of Rheumatology*. 2003; 30(10): 2140-2146.

30 – Jara LJ., Medina G., Saavedra MA., Vera-Lastra O., Torreas-Aguilar H., Navarro C., et al. Prolactin has a pathogenic role in systemic lupus erythematosus. 2017; 65(2):512-523.

31 – Ugarte-Gil MF., Gamboa-Cárdenas RV., Zevallos F., Medina M., Cucho-Venegas JM., Perich-Campos RA. High prolactin levels are independently associated with damage accrual in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2014;23(10):969-974.

32 – Auriemma R, Perone Y, Colao A. Tratamento dos prolactinomas. In Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. 5. Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2013.

33 – Hrycek A., Cieslik P., Tustanowski J., Nowak S., Jedynak P. Selected serum cytokines in systemic lupus erythematosus treated with quinagolide. *Lupus*. 2001; 10: 424-430.

34 – Hrycek A., Pochopien-Kenig G., Cieszka J. Selected acute phase proteins and interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients treated with low doses of quinagolide. *Autoimmunity*. 2007; 40(3): 217–222

- 35 – Qian Q., Liugin L., Shiwen Y., Zhongping Z., Dongyng C., Fan L., et al. The effects of bromocriptine on preventing postpartum flare in systemic lupus erythematosus patients from south china. *Journal of Immunology Research*. 2015; 1-6.
- 36 – Rupinski, M. T., & Dunlap, W. P. Approximating pearson product-moment correlations from kendall's tau and spearman's rho. *educational and psychological measurement*. 1996; 56(3), 419–429.
- 37 – DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986; 7(3):177-88.
- 38 – Hedges, L. V., Olkin, I. *Statistical methods for meta-analysis*. USA. Elsevier. 1985.
- 39 – Deeks, J. J., Higgins, J.P., Altman, D.G. *Analysing data and undertaking meta-analyses. cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2020. (Acessado em março 2021). Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.
- 40 - Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C., Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*; 1997; 315:629.
- 41 – Lavalle C., Loyo E., Bermudez JA., Herrera J., Graef A., Gonzalez-Barcena D., Fraga A. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 1987;14(2):268-272.
- 42 - Buskila, D. No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 1996; 23(4): 629-632.
- 43 - Cai, Y., Peng XB. Influence of serum prolactin on interleukin-6 secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011; 31(9): 1611-1613.

- 44 - Davis, WE. Serum interleukin-6 (il-6) and prolactin (prl) do not correlate with disease-activity in systemic lupus-erythematosus (sle). *Arthritis and Rheumatism*. 1995; 38(6).
- 45 - ElGarf, A. Prolactin hormone in juvenile systemic lupus erythematosus: A possible relationship to disease activity and CNS manifestations. *Journal of Rheumatology*. 1996; 23(2): 374-377.
- 46 - Gonzalez, LA. Does prolactin (PRL) induce systemic lupus erythematosus (SLE) activity? *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(9).
- 47 - Hakim, S. M. Hyperprolactinemia associated with systemic lupus erythematosus. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 1995; 20(3-4): 101-104.
- 48 - Huang, CM., Chou CT. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. *Chinese medical journal*. 1997;59(1): 37-41.
- 49 - Jara-Quezada, L. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 1991; 18(3): 349-353.
- 50 - Karling, D., Asch E. Prolactin in systemic lupus-erythematosus (sle) - effect of disease-activity and renal-function. *Arthritis and Rheumatism*. 1993; 36(9): S230-S230.
- 51 - McMurray, R. W. Relationship of psychological state, disease activity, and prolactin (PRL) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis and Rheumatism*. 1996; 39(9): 1602-1602.
- 52 - Mok, CC., Lau CS. Lack of association between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 1996; 23(12): 2185-2186.
- 53 - Mok, CC. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 1998; 25(12): 2357-2363.

54 - Puzner, R. Prolactin in systemic lupus-erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 1994; 21(11): 2064-2067.

55 - Rovenský, J. Relationship between endocrine, immune, and clinical variables in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 1997; 24(12): 2330-2334.

56 - Folomeev M., Prokaeva T., Nasonova V., Nasonov E., Masenko V., Ovraht N. Prolactin levels in men with SLE and RA. *The Journal of Rheumatology*. 1990; 17:1569-1570.

57 - Neidhart M. Elevated serum prolactin or elevated prolactin/cortisol ratio are associated with autoimmune processes in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *The Journal of Rheumatology*. 1996; 23:476-81.

58 – Ferreira C., Paes M., Gouveia A., Ferreira E., Pádua F., Fiúza T. Plasma homovanillic acid and prolactin in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7(6):392-397.

59 – Miranda JM., Pietro RE., Paniagua R., Garcia G., Amato D., Barile L., et al. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus*. 1998;7(6):387-391.

60 – Jokar M., Tayyebi-Maybodi N., Amini A., Hatef-Fard M. Prolactin and macroprolactin in patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2008; 11: 257–262.

61 – Cárdenas- Mondragón G., Ulloa-Aguirre A., Isordia-Salas I., Goffin V., Leanos-Miranda A. elevated serum bioactive prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease activity as disclosed by homologous receptor bioassays. *The Journal of Rheumatology*. 2007; 34:7.

62 – Gómez-Hernández AE., Mac-Gregor JG., García-Montiel DA. Evaluación de los valores séricos de prolactina en lupus eritematoso sistémico. *Invest Clin*. 2016; 57(3): 237 - 245.

63 – Paraiba DB., Soares CRJ., Bartolini P., Arthuso FS., Borba EF., Bonfa E., et al. Lymphocytic prolactin does not contribute to systemic lupus erythematosus hyperprolactinemia. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28: 866-872.

64 – Asyraf WAW., Shahrir MSM., Asrul W., Norasyikin AW., Hanita O., et al. The association between serum prolactin levels and interleukin-6 and systemic lupus erythematosus activity. *Reumatismo*, 2018; 70 (4): 241-250.

65 – Gómez-Pérez R., Roa R., Uzcátegui L. Prolactina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2003; 1 (2): 1-7.

66 – Shabanova SS., Ananieva LP., Alekberova ZS., Guzov II. Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 436-441.

67 – Aulestia C., Zubiría A., Granados C., Suárez J., Cervera R. Prolactin and estradiol profile in a cohort of colombian women with systemic lupus erythematosus. *IMAJ*. 2016; 18: 537-541.

68 – Pacilio M., Migliaresi S., Meli R., Ambrosone L., Bigliardo B., Di Carlo R. Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus — association with disease activity. *The Journal of Rheumatology*. 2001; 28 (10): 2216 – 2221.

69 – Jacobi AM., Rohde W., Ventz M., Riemekasten G., Burmester GR., Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus*. 2001; 10: 554–561.

70 – Leños-Miranda A., Cárdenas-Mondragón G. Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology*. 2006; 45:97–101.

71 – Elwakkad ASE., Said RN., Muhammad SI., Saleh MT., Elhamshary A. Role for leptin and prolactin in human juvenile rheumatic diseases. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2007; 10 (12): 1984-1989.

72 – Karimifar M., Tahmasebi A., Bonakdar ZS., Purajam S. Correlation of serum prolactin levels and disease activity in systematic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013; 33:511–516.

73 – Rezaieyazdi Z., Hesamifard A. Correlation between serum prolactin levels and lupus activity. *Rheumatol Int*. 2006; 26: 1036–1039.

74 – Dai L., Wu Y., Zheng D., Han Z., Chen LX., Schumacher R. Cerebrospinal fluid and serum prolactin in systemic lupus erythematosus with and without central nervous system involvement. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2006; 9: 232–237.

75 – Soliman MI., Esawy AM., Khashba SA. Role of prolactin in activity of systemic lupus erythematosus. *Egyptian Journal of Dermatology and Venereology*. 2018, 38:23–28.

76 – Jara LJ., Gomez-Sanchez C., Silveira LH., Martinez-Osuna P., Vasey FB., Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *The american journal of the medical sciences*. 1992; 303 (4): 222- 226.

77 – Iqbal T., Ahmed SDH., Sheikh SI., Imtiaz F., Ahsan M. Serum prolactin: biochemical parameter for assessing disease severity among rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Med Forum*. 2017; 28 (6): 57 -60.

78 – Yang J., Li Q., Yang X., Li M. Increased serum level of prolactin is related to autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015; 0:1 – 7.

79 – Jimena P., Aguirre MA., López-Curbelo A., Andrés M., Garcia-Courtay C., Cuadrado MJ. Prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus: a case controlled study. *Lupus*. 1998; 7:383 – 386.

- 80 – Abdelaziz MM., Gomaa SH., Sayedb SK., El-Hammadyc DH., Gamald RM., Sayede DS. Influence of prolactin and estrogen on disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2018; 45:117–123.
- 81 – Ribeiro CT., Louzada Junior P., Sa MFS. Correlation between systemic lupus erythematosus activity and plasma levels of monomeric prolactin and macroprolactin. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* 2016; 16: 21-27.
- 82 - McMurray, RW. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology.* 1995; 22(11): 2084-2091.
- 83 - Yang, XY. Efficacy of oral bromocriptine in protecting the postpartum systemic lupus erythematosus patients from disease relapse. *Chinese journal of internal medicine.* 2013; 42(9): 621-624.
- 84 - Walker, SE. Mood states and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus treated with bromocriptine. *Lupus.* 2000; 9(7): 527-533.
- 85 - Jara, LJ. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus: a pilot clinical trial. *Annals of the new york academy of sciences.* 2007; 1110: 297-304.
- 86 – Alvarez-Nemegyei J., Cobarrubias-Cobos A., Escalante-Truay F., Sosa-Muñoz J., Miranda JM., Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus.* 1998 7: 414
- 87 – Lindenau JDR., Guimarães LSP. Calculando o tamanho de efeito no SPSS. *Revista HCPA.* 2012;32(3):363-381.
- 88 – Bumaguin DB. Utilização da diferença de médias padronizadas como medida de efeito. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. [Acessado em 08 de maio de 2021]. Disponível em <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/200234/001019882.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

89 – Andrade C. Mean difference, standardized mean difference (smd), and their use in meta-analysis: as simple as it gets. *Journal Clinical Psychiatry*. 2020; 81 (5): 1-4.

90 - Pereira MG., Galvão TF. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014; 23 (4):775-778.

91 - Lakens, D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs, *Frontiers in Psychology*. 2013.

92 – Castrejón I., Rua-Figueroa I., Rosario MP., Carmonda L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Reumatología Clínica*. 2014; 10(5): 309-320.

93 – Parkerson GRJ., Eugene WB., Chiu-Kit. The Duke severity of illness checklist (DUSOI) for measurement of severity and comorbidity. *Journal Clinical Epidemiology*. 1993. 46(4):379-393.

94 – Parkerson GRJ., Hammond WE., Yarnall KS. Feasibility and potential clinical usefulness of a computerized severity of illness measure. 1994; 3(11) 968-974.

95 – McMurray R., Keisler D., Kanuckel K., Izui S., Walker SE. Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W mouse. *Journal of Immunology*. 1991; 147(11): 3780-3787.

96 - Blank M., Palestine A., Nusenblant R., Shoenfeld Y. Down-regulation of autoantibody levels with cyclosporine and bromocriptine treatment in uveitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54: 87-97.

97 – Walker S E., Reddy G H., Miller D., et al. Treatment of active systemic lupus erythematosus (SLE) with the prolactin (PRL) lowering drug, bromocriptine (BC): Comparison with hydroxichloquine (HC) in a randozimed blinded one-year study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:S282.