

O reumatologista revisita o:

Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES)

O LES é uma doença inflamatória auto-imune multissistêmica, caracterizada pela presença de auto-anticorpos e um curso clínico variável com períodos de exacerbação e remissão. Ocorre predominantemente após a puberdade, sendo mais comum nas mulheres. Apresentam fator antinuclear (FAN) positivo 96% dos casos.

Sabe-se que fatores ambientais, drogas e doenças virais podem precipitar o LES, como, por exemplo, exposição à luz ultra-violeta, mercúrio e sílica, tabagismo e infecção pelo vírus Epstein-Barr. Wakeland e col. acreditam que os genes interferem na patogênese do LES através da quebra de tolerância, desregulação auto-imune e deposição de imunocomplexos.

A sobrevida tem aumentado significativamente e a principal causa de morte é a aterosclerose prematura, com risco 50 vezes maior de infarto agudo do miocárdio do que a população sadia. Mais de 50% dos pacientes com LES apresentarão dano permanente em algum órgão, principalmente no sistema músculo-esquelético. Muitos terão fraturas por osteoporose e necrose óssea avascular. Nem todos os pacientes com LES poderão usufruir dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose induzida por corticosteróides, já que esta medicação pode ser contra-indicada em mulheres jovens e nas pessoas com insuficiência renal.

A heterogeneidade da patogênese do LES e as diferenças clínicas entre os pacientes tornam improváveis que uma única droga seja eficaz em todos os subgrupos da doença. O tratamento varia num mesmo paciente de acordo com a gravidade de cada exacerbação, sendo direcionado para a manifestação mais grave. A terapia é baseada na redução da auto-imunidade e na lesão do órgão-alvo, assim como na manutenção da imunocompetência. A associação de dois ou mais medicamentos pode ser necessária. Após o controle das manifestações inflamatórias, a redução gradual da imunossupressão é necessária, assim como o controle rígido das evidências de recaída.

A proteção diária da pele contra a radiação ultravioleta B é indicada com o intuito de reduzir a fotossensibilidade e o desencadeamento das lesões cutâneas.

Laura de Brito Souto

Médica residente (R1) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO).

Ludmila Daolio

Médica. Aluna do Curso de Especialização (E1) do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO.

Cláudia Giannini Macedo

Médica residente (R2) do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO.

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (AINH)

Os AINH são considerados medicamentos de primeira linha no controle dos sintomas constitucionais, músculo-esqueléticos e serosites leves. Atuam prevenindo a formação de prostaglandinas pela inibição das cicloxigenases COX-1 e COX-2.

Os AINH podem ser utilizados nas exacerbações leves associados aos antimaláricos ou corticosteróides em baixas doses, atuando como poupadores destes últimos.

O uso crônico de AINH pode ocasionar efeitos deletérios nos rins, fígado, sistema nervoso central e cardiovascular, que podem inclusive mimetizar a atividade da doença.

Inibidores específicos da COX-2 não afetam a função plaquetária, tornando indivíduos portadores de anticorpos antifosfolípidos propensos ao desenvolvimento de trombose após o uso destes fármacos.

CORTICOSTERÓIDES (CE)

A utilização dos CE revolucionou o tratamento e o prognóstico dos pacientes com LES. A maioria das suas manifestações clínicas responde bem aos CE, porém a dose varia de acordo com o órgão envolvido e a gravidade do caso. O início da ação é rápido, reduzindo o processo inflamatório e culminando com o controle das manifestações clínicas.

Tabela 1 - Uso de CE no LES		
Indicação	Via de administração	Dose
Rashes (exantemas)	Tópica	Ação curta: hidrocortisona 0,125%-1% Ação intermediária: triamcinolona 0,025%-0,5% Longa-ação: betametasona 0,01%-0,1%
	Intralesional (lúpus discóide)	Triamcinolona
Atividade leve	Prednisolona oral ou equivalente	<0,5 mg/kg/dia
Atividade grave	Prednisolona oral ou equivalente	1 mg/kg/dia
	Metilprednisolona endovenosa	1 g ou 15 mg/kg, geralmente repetida por 3 dias consecutivos

Tabela 2: Efeitos imunomodulatórios dos antimaláricos	
Mecanismo	Ações
Acúmulo nos lisossomos, resultando em aumento do pH intracelular	<ul style="list-style-type: none"> • Diminui a produção de citocinas (IL-1, IL-6 e TNF-α) • Redução da interação entre linfócitos T e células apresentadoras de antígenos
Inibição da atividade das fosfolipases A ₂ e C	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da produção de leucotrienos e prostaglandinas, resultando na redução da quimiotaxia e da fagocitose
Ligação do DNA pela intercalação entre pares adjacentes de bases	<ul style="list-style-type: none"> • Estabiliza o DNA, inibindo sua desnaturação • Bloqueia o fenômeno das células LE

Os CE podem ser utilizados de forma tópica, via oral ou via endovenosa, de acordo com a severidade da atividade do LES. Após o controle da atividade da doença a dose do CE é lentamente reduzida. Muitos pacientes necessitam a manutenção prolongada de baixas doses de CE (5-10 mg/dia) para prevenir recorrência da atividade clínica. Naqueles que necessitam doses iguais ou maiores que 15 mg/dia se indica associação com possíveis poupadores de CE, como os antimaláricos, a azatioprina e o metotrexato (Tabela 1).

A maioria das manifestações hematológicas do LES costuma apresentar boa resposta a altas doses de CE administrados por via oral ou em pulsos (altas doses) endovenosos. Nos casos refratários, a associação de azatioprina ou de danazol costuma ser eficaz. Nas plaquetopenias graves, assim como nas anemias hemolíticas, onde ocorre risco de vida, o uso de imunoglobulina endovenosa deve ser considerado.

A alta incidência de efeitos adversos a curto e longo prazo exige monitoração clínica constante assim como alto índice de suspeição de desenvolvimento de toxicidade. Além do dano no sistema músculo-esquelético, os CE também aumentam a incidência de obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, catarata, glaucoma, acne, hirsutismo, depressão e infecções. É necessário controle rígido da pressão arte-

rial e intra-ocular, glicemia, colesterol e densidade mineral óssea. Deve-se recordar a possibilidade de sangramento do trato gastrointestinal, aterosclerose, necrose avascular e miopatia, mesmo com a utilização de baixas doses desta medicação. A utilização de pulsos endovenosos de metilprednisolona pode ocasionar perda da função cognitiva.

ANTIMALÁRICOS

Antimaláricos são efetivos para sintomas constitucionais crônicos e manifestações cutâneas e músculo-esqueléticas não responsivas aos AINH e baixas doses de CE ou quando ocorre recorrência durante a retirada destas medicações. Os antimaláricos controlam 75% dos casos de lúpus cutâneo. São utilizados de forma contínua para reduzir a atividade do LES ou como poupador de CE.

A resposta terapêutica ocorre após quatro a seis semanas de uso e a dose utilizada é de 400 mg/dia de hidroxiquina ou 250 mg/dia de difosfato de cloroquina, podendo em alguns casos ser reduzida.

Possuem efeitos imunomodulatórios, reduzem processamento e apresentação dos antígenos pelos macrófagos e células linfóides (Tabela 2). São benéficos no perfil lipídico, já que inibem a síntese do colesterol e au-

Tabela 3 - Protocolo do NIH para administração e monitoramento da ciclofosfamida na nefrite lúpica

- Dose inicial da ciclofosfamida: 0,75 – 1 g/m² (0,5 g/m² se o clearance de creatinina for menor que um terço de esperado)
- Corrigir a dose, se necessário, conforme o nadir dos leucócitos. Se a leucometria for menor que 1500 células, deve-se reduzir a próxima dose em 25%
- Repetir a dose de ciclofosfamida em pulsos mensais por seis meses (totalizando 7 pulsos) e trimestrais por um ano após atingir a remissão (sedimento urinário inativo, proteinúria <1g/dia, normalização dos níveis séricos de complemento e anti-DNA, atividade lúpica extra-renal mínima ou inexistente)
- Proteção contra cistite hemorrágica: hidratação vigorosa via oral ou endovenosa, mesna ou lavagem vesical contínua com sonda de três vias
- Utilização de antieméticos: dexametasona 10 mg em dose única, associada a um antagonista dos receptores de serotonina, como a ondansetrona 8 mg

mentam a atividade da HMG-Coa redutase. Petri demonstrou que a hidroxycloquina pode ser benéfica na profilaxia contra eventos trombóticos, devido ao efeito inibitório na agregação plaquetária e possível efeito imunossupressor, reduzindo os níveis de anticorpos antifosfolípidos.

Embora diversos efeitos adversos tenham sido descritos, sua baixa ocorrência não limita o uso destas medicações. Antimaláricos podem induzir anemia hemolítica nos pacientes portadores de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A principal causa de suspensão desta droga é a toxicidade ocular, devido à sua deposição no epitélio pigmentar da retina. O dano precoce geralmente é reversível, geralmente assintomático, necessitando exame oftalmológico freqüente.

TALIDOMIDA

Apesar do risco de teratogenicidade que limita seu uso nas mulheres em idade fértil, é um ótimo tratamento para lesões cutâneas ativas refratárias aos CE e aos antimaláricos. A dose de 100 a 200 mg/dia se mostrou eficaz em 75% dos casos. Homens, mulheres na menopausa ou com anticoncepção definitiva podem beneficiar-se da talidomida de forma isolada ou associada com metotrexato, azatioprina, clofazimine ou dapsona.

IMUNOSSUPRESSORES

Medicamentos imunossupressores são úteis para o controle de manifestações graves do LES, assim como para poupar CE nos pacientes dependentes ou refratários. O risco potencial de supressão da medula óssea e de aumento na incidência de infecções requer vigilância dos usuários destas drogas.

A azatioprina é um análogo das purinas cuja ação

imunossupressora deriva da supressão da síntese de DNA pelos metabólitos da 6-mercaptopurina. Atua como um agente poupador de CE, podendo ser usado nos pacientes dependentes de CE ou naqueles que evoluem com exacerbações freqüentes, necessitando reintrodução do CE. O tratamento de manutenção com azatioprina na dose de 1,5-2,5 mg/kg/dia é associado com menor índice de desenvolvimento das formas graves, como nefrite e acometimento do sistema nervoso central. Pode ser utilizada com segurança durante a gestação prevenindo exacerbações do LES. Doses acima das preconizadas podem causar hepatotoxicidade e há relatos de aumento do risco de malignidade.

A ciclofosfamida é um agente citotóxico utilizado em pacientes com exacerbações moderadas a graves do LES, como a nefrite lúpica. É utilizado mais comumente na forma de pulsos endovenosos intermitentes. No tratamento da nefrite lúpica, a ciclofosfamida é utilizada para indução e manutenção da remissão, conforme protocolo do NIH (Tabela 3). O NIH propõe a realização de sete pulsos mensais de ciclofosfamida, seguidos por ciclos trimestrais por pelo menos um ano após a remissão da nefrite. Nos pacientes com doença mais grave, a administração concomitante de metilprednisolona no período de indução aumenta a resposta terapêutica, sem elevar a toxicidade. Além dos efeitos adversos imediatos, como náusea e vômitos durante a infusão, deve-se ficar atento à maior incidência de infecções e outras complicações, como cistite hemorrágica, amenorréia e azoospermia transitória ou permanente. Embora a leucopenia seja um efeito esperado da medicação, a dose deve ser ajustada de forma que o nadir dos leucócitos, que ocorre cerca de 10 a 14 dias após a infusão do medicamento, a contagem seja maior que 1.500. O uso concomitante de CE (0,5 mg/kg/dia) e o estímulo à diurese também reduzem a toxicidade deste fármaco.

O risco de toxicidade gonadal, levando à infertilidade aumenta com a idade e com a dose cumulativa. O seguimento por mais de 10 anos de pacientes tratados com ciclofosfamida endovenosa demonstrou que 85% dos pacientes respondem ao tratamento imunossupressor. Destes, 40% permanecem em remissão por um longo período e 50% apresentam resposta parcial, sem atingir insuficiência renal em estágio terminal. Nas pacientes que utilizaram pulsos de ciclofosfamida por um longo período (15 ou mais pulsos) os índices de amenorréia foram de 17% nas mulheres com menos de 25 anos, 43% naquelas entre 26 e 30 anos e 100% após esta idade. Dooley et al. Sugeriram que o uso concomitante da leuprolida, um análogo do hormônio estimulador da gonadotropina (GnRH), reduz as taxas de amenorréia.

Outra opção para o tratamento da nefrite é o micofenolato de mofetil (MMF), um inibidor reversível da enzima inosina monofosfato desidrogenase, que controla a síntese de novo das purinas. A dose inicial do MMF é de 1g/dia, podendo ser aumentada até 3g/dia. A resposta ocorre entre seis e oito semanas de uso e seus principais efeitos adversos são leucopenia, náusea, diarreia e maior risco de infecções. Tem sido estudada na terapia de indução e de manutenção na nefrite com bons resultados, quando comparada com a ciclofosfamida endovenosa. Devido ao alto custo desta medicação alguns autores recomendam trocá-lo pela azatioprina após 6 a 12 meses de uso.

O acompanhamento a longo prazo dos pacientes de Chan et al. demonstrou um maior índice de recaídas nos pacientes inicialmente tratados com MMF do que nos que receberam ciclofosfamida (46% e 17%, respectivamente). Este achado favoreceu a mudança do protocolo do MMF para redução progressiva da dose ao invés da sua suspensão abrupta. Nos indivíduos que não apresentaram remissão após seis meses de tratamento com MMF ou que não mostraram melhora significativa após três meses desta medicação, o tratamento de escolha torna-se a ciclofosfamida endovenosa associada a metilprednisolona até a remissão do quadro.

IMUNOBOLÓGICOS

Alguns relatos de casos sugerem que o uso de medicamentos anti-TNF (fator de necrose tumoral) pode ser útil no tratamento das manifestações articulares e da proteinúria, porém foram associados, em alguns casos, ao aumento dos níveis séricos dos anticorpos anti-DNA e anticardiolipina. Um pequeno estudo mostrou melhora significativa após o uso de infliximab em pacientes com nefrite refratária.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal híbrido (hu-

mano e murino) contra CDs 19 e 20, que é expresso nos linfócitos B. Esta terapia contra as células B pode ser efetiva mesmo quando o dano tecidual for causado pelas células T porque os linfócitos B têm função apresentadora de antígeno e produtora de anticorpos. Este medicamento tem sido estudado em pacientes com LES refratários à imunossupressão convencional. Na literatura existem diversas séries de casos e estudos não controlados envolvendo diversas manifestações da doença, tais como renal, neurológica, citopenias e serosites. Na maioria dos casos os pacientes receberam terapia simultânea com outro imunossupressor, como a ciclofosfamida, o micofenolato de mofetil ou corticosteroide. Num estudo realizado em pacientes com nefrite proliferativa, a infusão de rituximabe resultou em remissão completa e duradoura. Acredita-se que no tratamento da nefrite, o uso do rituximabe em combinação com a ciclofosfamida possa proporcionar uma boa resposta, reduzindo o risco cumulativo da terapia tradicional.

MEDICAMENTOS EM ESTUDO

Ultimamente, a atividade antiinflamatória e imunomoduladora dos inibidores da HMG-CoA redutase vem sendo estudada, porém ainda não há certeza quanto ao significado clínico destas características e sua aplicabilidade na reumatologia. O bloqueio da síntese do colesterol pelas estatinas pode comprometer e alterar a sinalização dos linfócitos. Em estudo com animais, a atorvastatina diminuiu a proteinúria e a formação de auto-anticorpos.

Um estudo fase II mostrou a efetividade do epratuzumab, um anticorpo monoclonal anti-CD22, em pacientes com LES. A fase III deste estudo se encontra em andamento.

O fator C5b é quimiotático para monócitos e neutrófilos. A utilização de um anticorpo monoclonal contra C5 (eculizumabe) mostrou eficácia em ratos com lúpus e, recentemente, em pacientes com LES.

A redução da exposição aos antígenos é uma forma de atenuar a resposta imune. O tratamento com DNase promove a redução das células auto-reativas, com melhora da nefrite em modelo animal. Um estudo fase I realizado com DNase humana recombinante falhou em obter resposta clínica e manutenção do nível sérico de DNase.

Na patogênese do LES há envolvimento de células B, T e dendríticas. A interleucina 6 (IL-6) estimula as células B, promovendo sua proliferação, diferenciação e produção de anticorpos. Os níveis de IL-6 estão aumentados nos pacientes com LES. Há um estudo fase I com um anticorpo monoclonal humano anti-IL-6 (tacilizumabe) em andamento.

As células dendríticas possuem papel importante na inicialização e manutenção da resposta inflamatória e no controle da resposta imunológica pela secreção de citocinas como a interleucina 12 e o interferon alfa. Sabe-se que o efeito imunomodulatório do receptor de vitamina D inclui inibição da maturação das células dendríticas, da produção de citocinas e da ativação das células T. Em ratos, a vitamina D parece aliviar as manifestações da doença, porém são necessários mais estudos para comprovar a eficácia desta terapia em humanos.

Os linfócitos migram dos órgãos linfóides para os tecidos em resposta aos antígenos, mediando a lesão inflamatória nos órgãos-alvo. Várias proteínas como moléculas de adesão, complemento e citocinas controlam o recrutamento de leucócitos para os tecidos. Substâncias que interferem nas moléculas de adesão intercelular mostraram benefício na artrite reumatóide e na doença de Crohn, porém mais estudos são necessários em pacientes com LES.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Boumpas DT et al. Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: What therapy and whom? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 1: 22-30, 2005.
2. Chan TM et al. Long term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J AM Soc Nephrol*, 16: 1076-1084, 2005.
3. Dooley MA, Patterson CC, Hogan SL et al. Preservation of ovarian function using depot leuprolide acetate during cyclophosphamide therapy for severe lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 42: S107, 2000.
4. Moura Junior, JE. Estatinas e a Inflamação. *Temas de Reumatologia Clínica*, 7: 51-56, 2006.
5. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*, 5 (suppl 1): S16-S22, 1996.
6. Petri M. Systemic lupus erythematosus 2006 update. *Lippincott Williams & Wilkins*, 37- 40, 2006.
7. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, Szajubok JCM, Rachid Filho A, Barros RT, Vasconcelos M. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*, 42: 362-9, 2002.
8. Wiesendanger M. et al. Novel therapeutics for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 18: 227-235, 2006.