



CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO

CYCLOPHOSPHAMIDE AS A REMISSION-INDUCING DRUG IN A PATIENT WITH LUPUS: CASE REPORT

Ulisses Dias Filho¹, Alexandre Mitsuo Mituiassu²

e341319

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i4.1319>

PUBLICADO: 04/2022

RESUMO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é definido como uma doença autoimune, de caráter inflamatório crônico, mais frequente em mulheres em idade fértil e que, tipicamente, apresenta acometimento multissistêmico, manifestando-se por períodos de atividade e remissão, com grande variabilidade fenotípica¹. Dentre as diversas possibilidades de acometimento renal no LES, a Nefrite Lúpica (NL) é a forma de lesão renal mais comum, acometendo aproximadamente 50% dos pacientes¹. Essa manifestação ganha importância ímpar pelo fato de ser a principal indicação para o uso de altas doses de corticoides e imunossupressores, bem como o principal fator relacionado à mortalidade¹. O tratamento de portadores de NL tem como objetivo atingir a resposta clínica completa à terapia imunossupressora, visto que essa é diretamente proporcional à sobrevida renal à longo prazo. Na atualidade, existem diretrizes como a da Sociedade Brasileira de Reumatologia e Sociedade Internacional de Nefrologia que norteiam a prática médica quanto ao diagnóstico e tratamento da NL. Entretanto, é evidente que o surgimento de novas medicações e novos protocolos terapêuticos abrem espaço para discussões e estudos sobre o manejo destes doentes. O presente estudo tem como objetivo, portanto, discutir a terapia indutora de remissão com o uso de ciclofosfamida em uma paciente de 35 anos, do sexo feminino, com LES grave, associado à NL e acometimento cutâneo, seroso, hematológico e sobreposição com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF).

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus eritematoso sistêmico. Nefrite Lúpica. Nefropatia. Ciclofosfamida

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is defined as an autoimmune disease, with chronic inflammatory nature, more frequent in women of childbearing age and which typically presents with multisystem involvement, manifesting itself through periods of activity and remission, with great phenotypic variability¹. Among the various possibilities of renal involvement in SLE, Lupus Nephritis (LN) is the most common form of renal injury, affecting approximately 50% of patients¹. This manifestation acquires unique importance because it is the main indication for the use of high doses of corticosteroids and immunosuppressants, as well as the main factor related to mortality¹. The treatment of LN carriers aims to achieve complete clinical response to immunosuppressive therapy, as this is directly related to long-term renal survival. Currently, there are guidelines such as the Brazilian Society of Rheumatology and the International Society of Nephrology that guide medical practice regarding the diagnosis and treatment of LN. However, it is evident that the emergence of new medications and new therapeutic protocols create space for discussions and studies on the management of these patients. The present study aims, therefore, to discuss the remission-inducing therapy with the use of cyclophosphamide in a 35-year-old female patient with severe SLE, associated with NL and cutaneous, serous, hematological involvement and overlapping with Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS).

KEYWORDS: *Lupus Erythematosus. Systemic. Lupus Nephriti. Kidney Diseases. Cyclophosphamide*

¹ Universidade de Vassouras

² Médico com atuação e experiência nas áreas de Clínica Médica, Medicina Intensiva e Nefrologia. Professor do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras. Coordenador do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário de Vassouras. Preceptor e coordenador da Residência Médica em Nefrologia do Hospital Universitário de Vassouras. Fundador e professor do @Mitcurso



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

INTRODUÇÃO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) caracteriza-se como sendo uma doença inflamatória crônica autoimune multissistêmica que afeta predominantemente mulheres em idade fértil e frequentemente acomete os rins. É uma doença que caracteristicamente apresenta períodos de atividade e de remissão e grande variabilidade fenotípica, de gravidade e curso clínico².

Nefrite Lúpica (NL) é a forma de acometimento renal mais comum, manifestando-se em aproximadamente 50% dos pacientes com LES, entretanto, não é a única forma de acometimento renal no LES. É a causa mais comum de uso de altas doses de corticoesteroides e imunossupressores, condição que mais requer internação hospitalar e o principal fator relacionado ao aumento de mortalidade².

Pacientes com LES associado à NL tendem a apresentar a doença em idades mais jovens quando comparados aos paciente com LES sem NL. Ponto importante se dá no que tange o momento em que se deve suspeitar da NL, uma vez que esta tipicamente se manifesta precocemente no curso do LES, em geral, nos primeiros 6 a 36 meses, podendo já estar presente no momento do diagnóstico de lúpus².

Diversos fatores de risco estão estabelecidos para do desenvolvimento de NL, entre eles se destacam os paciente de idades mais jovens, sexo masculino e ancestralidade não europeia³. A mortalidade associada ao LES é significativamente maior nos pacientes com NL quando comparada aos pacientes sem NL, sendo a morte diretamente atribuível à doença renal uma ocorrência em 5 a 25% dos paciente com NL proliferativa dentro de 5 anos do estabelecimento da doença³.

NL tende à progredir para doença renal em estágio terminal, com necessidade de terapia renal substitutiva em 10% a 30% dos pacientes. De especial importância são os pacientes com NL Classe III, IV, ou III/IV + V, que apresentam maior risco de necessitarem de terapia renal substitutiva. Pacientes com LES submetidos à terapia dialítica possuem sobrevida em cinco anos menor que pacientes dialíticos sem LES².

No que tange o tratamento da NL, um ponto crítico é atingir a resposta clínica completa, uma vez que a saúde renal a longo prazo depende desta medida. Um estudo mostrou que pacientes com uma resposta clínica completa apresetaram uma sobrevivência renal de 92% em 10 anos, enquanto respondedores parciais apresentaram 43% e não respondedores apresentaram 13%³.

Dessa forma, torna-se evidente que o estudo das terapias de indução e manutenção direcionadas aos doentes portadores de LES associado à NL é importante. Esta associação é relativamente comum, está relacionada à um pior prognóstico por maior morbidade renal e mortalidade e, as terapias empregadas estão em constante evolução e aprimoramento.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o presente relato de caso foram utilizadas informações contidas no prontuário da paciente, como evoluções médicas, parecer de especialistas e resultados de exames laboratoriais e de imagem, no Hospital Universitário de Vassouras (HUV). O mesmo foi acessado mediante consentimento da mesma, registrado através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para embasamento teórico da discussão, foram utilizados consensos de sociedades médicas e artigos, estes obtidos por meio de uma revisão de literatura nas bases de dados Scielo e PubMed.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 35 anos de idade, branca, com diagnóstico principal de lúpus eritematoso sistêmico (LES) grave, com acometimento cutâneo, seroso, renal e hematológico, mal aderente à terapia imunossupressora é admitida no serviço de nefrologia do hospital universitário de Vassouras (HUV) devido à *flare-up* de sua patologia de base e evolução com gravidade. Apresenta como diagnósticos secundários Síndrome do Anticorpo Anti-fosfolípide (SAAF) sobreposto ao LES, hipertensão arterial sistêmica (HAS), acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) prévio e hipotireoidismo.

A paciente em questão é acompanhada pelo serviço de nefrologia do HUV desde 2012, onde faz seguimento de maneira irregular, apresentando dificuldade na manutenção da remissão do LES em função de má aderência à terapia imunossupressora. Desde o início de seu acompanhamento até a última internação apresentou diversos episódios de *flare-ups* da doença, frequentemente sucedidos por admissão hospitalar para compensação do quadro e indução de remissão do LES. Nesse mesmo período, utilizou diversas terapias imunossupressoras e, dentre elas, fez uso de micofenolato de mofetil, com relato de intolerância gastrointestinal, o que a levou à descontinuar o tratamento. Há o relato, ainda, do uso de ciclofosfamida 750mg, 1x por semana, durante 6 meses, com boa resposta terapêutica e boa tolerância.

No período de 2012 a 2021 realizou pesquisa para diversos anticorpos, bem como uma biópsia renal em 2013. Os resultados destes exames se encontram na tabela 1.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
 Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

Tabela 1

Pesquisa de autoanticorpos associados ao LES (2012)	
Anti – TPO - 14. Anti-tireoglobulina - 1745,23. FAN 1:640 (padrão nuclear). Anti-músculo liso - Negativo.	Anti-DNA - Negativo. Anti-LKM1 - Negativo. Anti-Sm - Reagente.
Biópsia renal (2013)	
Resultado inconclusivo	
Pesquisa de autoanticorpos associados à SAAF (2018)	
Anticoagulante lúpico – Forte presença. Anti-B2-glicoproteína I IgM - Positivo. Anti-cardiolipina - Indeterminado.	

Legenda: Exames complementares prévios.

Apesar das dificuldades em seu acompanhamento, como exposto anteriormente, a paciente apresentava manutenção adequada da remissão do LES há meses, sem descompensações. Entretanto, no dia 20/04/2021, fora admitida no pronto socorro do HUV, apresentando quadro de dispnéia grave associada à piora de função renal.

O quadro descrito havia se iniciado na semana anterior à internação hospitalar, manifestando-se por dispnéia progressiva, inicialmente grau 1 na escala MRC modificada (Tabela 2) e que, ao longo da semana, se agravou para dispnéia grau 3. Apresentava como sintomas associados: náuseas e vômitos, diarreia e descontrole dos níveis pressóricos. O exame físico no momento de admissão evidenciou achados compatíveis com derrame pleural e pericárdico, sendo estes diagnósticos corroborados pela propedêutica complementar com ultrassom point-of-care (POCUS). Ademais, o laboratório nesse momento demonstrava aumento de creatinina (Gráfico 1), redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pela calculadora CKD-EPI (Gráfico 2), e alterações no exame de elementos anormais e sedimentoscopia (EAS) como proteinúria 3+/4+ e hemoglobinúria 2+/4+ (Tabela 3).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

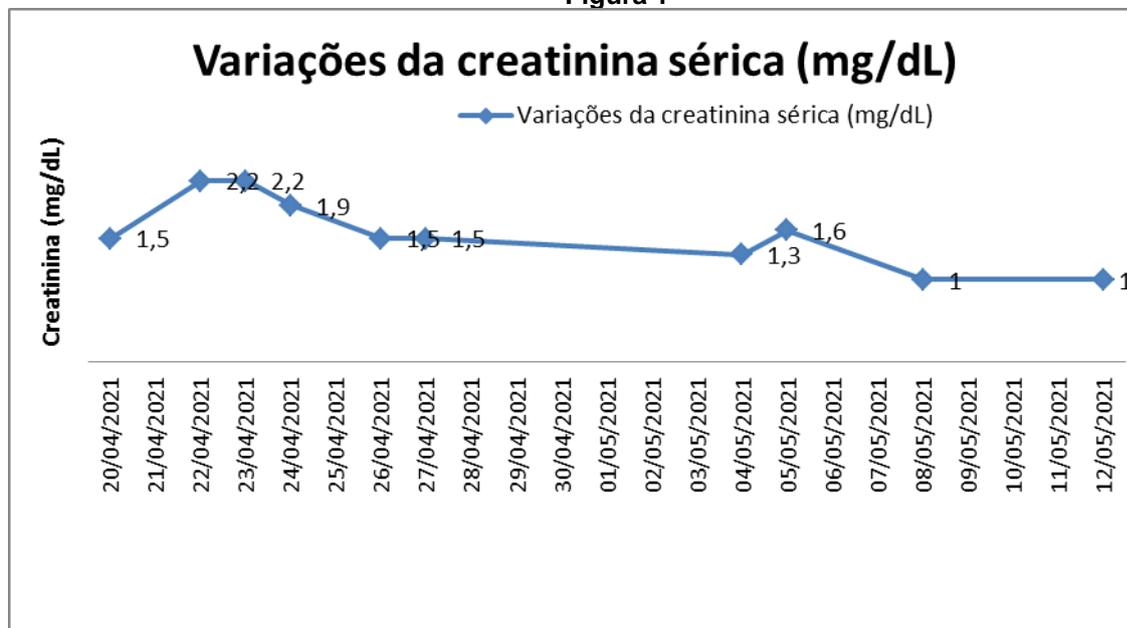
CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

Tabela 2

Escola MRC modificada
Grau 0 – Dispneia à exercícios intensos
Grau 1 – Dispneia andando rápido no plano ou subindo a aclives leves
Grau 2 – Andar mais lentamente que pessoas da mesma idade devido à dispneia ou parar para respirar andando normalmente no plano.
Grau 3 – Parar para respirar após caminhar uma quadra (90 ou 120 metros), ou após poucos minutos no plano.
Grau 4 – Não sair de casa devido à dispneia ou dispneico ao se vestir.

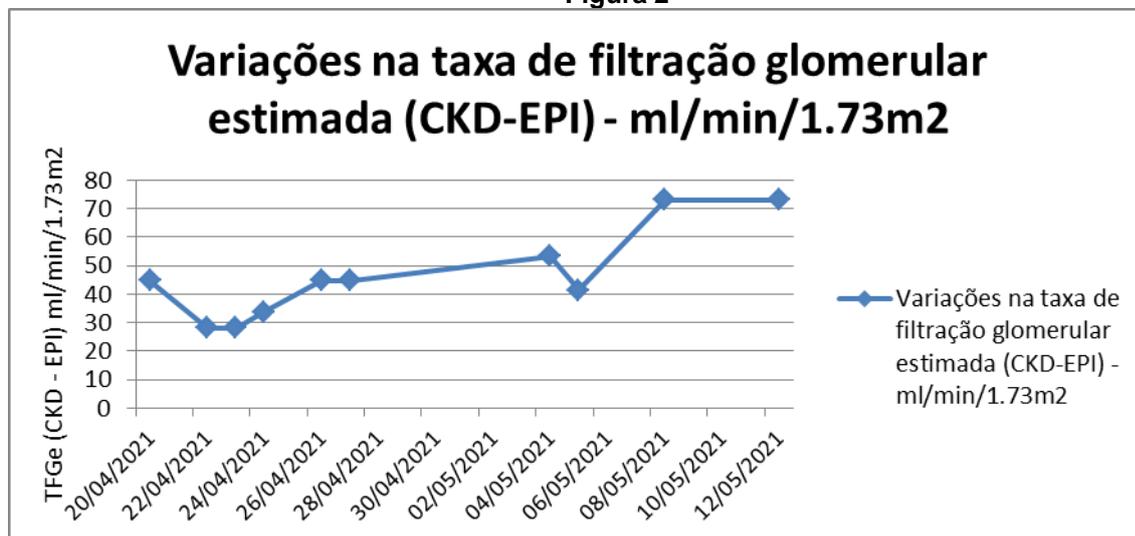
Legenda: Escala Medical Research Council (MRC) modificada, para a classificação de dispneia.

Figura 1



Legenda: *Variações da creatinina sérica (mg/dL), durante internação hospitalar.*

Figura 2



Legenda - *Variações da TFGe pela calculadora CKD-EPI, durante a internação hospitalar.*



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

Tabela 3

Evolução nos achados dos exames de urina tipo I
20/04/2021 Proteinúria 3+ Hemoglobinúria 2+ Presença de numerosas hemácias, piócitos, e cilindros granulosos.
22/04/2021 Proteinúria 3+ Hemoglobinúria 2+ Presença de numerosas hemácias, piócitos, e cilindros granulosos.
27/04/2021 SPOT ¹ 2,7g
04/05/2021 SPOT 1,6g. EAS ² : Proteínas 2+. Hemoglobina 2+.

Legenda: Evolução nos achados da urina do tipo I, ou ²elementos anormais e sedimentoscopia (EAS). ¹SPOT urinário é a relação entre a dosagem e proteínas urinárias e creatinina urinária, fornecendo como resultado a quantidade de proteínas presentes na urina em gramas.

A gravidade das manifestações foram, sobremaneira, indicações suficientes para sua internação hospitalar, na qual objetivou-se compensação do quadro e indução da remissão do LES.

Optou-se por iniciar a terapia imunossupressora com metilprednisolona em pulsoterapia por três a partir da admissão, com o objetivo de induzir a remissão da doença. Contudo, durante a evolução, a paciente mostrava indícios de atividade do LES, como a recorrência do quadro de serosite, apresentando recoleção frequente dos derrames pleural e pericárdico, bem como manutenção de níveis elevados de creatinina.

Em função do acometimento renal, com persistência da nefrite, deliberou-se que fosse submetida à uma segunda biópsia renal percutânea guiada por ultrassonografia (USG) e tomografia computadorizada (TC) no dia 30/04/2021, sendo o resultado do laudo inconclusivo.

Desta forma, em função do contexto clínico da paciente, decidiu-se por iniciar terapia indutora de remissão com ciclofosfamida, segundo o esquema proposto pelos artigos do NIH^{4,5,6}, obtendo-se uma excelente resposta terapêutica.

DISCUSSÃO

O diagnóstico do envolvimento renal em doentes portadores de LES é um desafio, isso porque, a apresentação clínica dessa complicação é, em geral, silente, com os doentes permanecendo assintomáticos por um longo período. Em função disso, a diretriz mais atual KDIGO orienta quanto a necessidade de monitorização ativa e regular desses indivíduos, a fim de se fazer o diagnóstico em fases precoces da lesão renal¹.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

Uma avaliação holística, incluindo exame clínico e exames complementares de urina e sangue é fundamental, bem como sua repetição seriada, a fim de se observar a progressão de achados anormais ao longo da evolução da doença e embasar decisões clínicas¹.

Um exame de urina do tipo I (EAS), traz dados quanto à elementos anormais presentes na urina, o que é avaliado por fita reagente, e análise do sedimento urinário através de microscopia ótica³.

Um resultado alterado nos exames de sangue e/ou nos exames de urina utilizando fita reagente, em um paciente com LES, é sugestivo de NL, porém, deve ser interpretado com cuidado. A concentração da urina pode afetar o exame de fita reagente gerando falso positivo (urina concentrada) ou falso negativo (urina diluída). Em função disto, preconiza-se a quantificação da proteinúria através da relação proteína urinária/creatinina urinária em um uma amostra única (SPOT urinário) ou em uma coleção de urina de 24h³.

Apesar de cômodo, o SPOT urinário está mais sujeito a falhas, podendo sub ou superestimar o valor real de proteinúria, ficando, portanto, reservado para triagem e seguimento do quadro. Dessa forma, preconiza-se a realização da dosagem de proteinúria em uma coleção de urina de 24h quando estes valores devem ser precisos e serão a base para decisões clínicas importantes, como a mudança de terapia³.

Além do exame de urina com fita reagente, deve-se realizar, em conjunto a este, o exame de sedimentoscopia. Neste último, achados como hematúria, presença de acantócitos e cilindros de células vermelhas, são indicativos de sangramento de origem glomerular e, em correlação com os demais exames e dados clínicos, pode indicar que esse sangramento se associa à nefrite³.

Hematúria microscópica está presente em aproximadamente 80% dos doentes com NL, enquanto cilindros de células vermelhas em 30%. Leucocitúria e cilindros leucocitários, na ausência de infecção, também podem estar presentes e são condizentes com inflamação intrarrenal compatível com NL³.

Outro desafio quanto ao diagnóstico é o fato de os achados clínicos e laboratoriais nem sempre se relacionarem de maneira clara com a extensão ou gravidade do acometimento renal¹.

Torna-se claro, portanto, a importância da biópsia renal percutânea nesse contexto. Este é o exame padrão ouro e apresenta utilidade quanto à confirmação do diagnóstico de NL, obtenção de dados sobre a atividade da doença e cronicidade da lesão renal, informações estas importantes para esclarecer a classificação da lesão renal, possíveis terapias a serem propostas e estimativa de prognóstico¹.

Os valores de proteinúria, para os quais deve-se considerar a biópsia, não são bem definidos. Evidências de estudos observacionais sugerem que uma excreção urinária de proteína maior que 500 a 1000mg/dl está associada com inflamação renal significativa, especialmente durante o primeiro episódio de NL, quando os rins podem não ter danos causados por lesões crônicas, que poderiam resultar em proteinúria sem inflamação³.

Em função do benefício do reconhecimento e tratamento precoce da doença, em especial no que tange a sobrevida renal à longo prazo, a biópsia está indicada em qualquer caso com elevação



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

aguda da creatinina séria³, proteinúria >500mg/24h⁷ ou relação proteína/creatinina urinária > 0,5g proteína/g creatinina³, hematúria associada à qualquer valor de proteinúria⁷, redução da TFGe que não possa ser atribuída à outra causa como nova medicação associada à qualquer nível de proteinúria³ e, e sedimento ativo/cilindros celulares⁷.

A repetição da biópsia deve ser considerada em casos com proteinúria persistente ou crescente, aumento da creatinina séria durante o tratamento ou desenvolvimento de sedimento urinário ativo em pacientes com NL classe não proliferativa previamente. Em pacientes diagnosticados como classe III ou IV, um sedimento urinário novo geralmente indica um *flare* da NL proliferativa, e em geral não necessita de biópsia⁷. As indicações são precisas e se encontram descritas na Tabela 4.

Tabela 4

Indicações de biópsia renal	Indicações de repetição da biópsia renal
1. Elevação aguda da creatinina sérica.	1. Proteinúria persistente ou aumentando.
2. Proteinúria >500mg/24h. (Ou relação Ptn/Cr urinária ¹ > 0,5)	2. Aumento da creatinina séria durante o tratamento.
3. Hematúria ²	3. Desenvolvimento de sedimento urinário ativo em pacientes com NL classe não proliferativa previamente
4. Redução da TFGe ³	
5. Sedimento urinário ativo/cilindros celulares	

Legenda - Indicações de biópsia renal e repetição de biópsia renal em portadores de LES. ¹Relação proteína urinária/creatinina urinária. ²Hematúria associada a qualquer valor de proteinúria. ³Redução da TFGe que não possa ser atribuída à outra causa, associada a qualquer valor de proteinúria.

Sobre este exame existem, ainda, algumas considerações importantes. O material da biópsia deve ser analisado por um patologista com expertise no sistema renal, e a mesma deve ser classificada de acordo com o esquema ISN/RPS¹.

A classificação histopatológica aceita atualmente para NL é a da Sociedade de Nefrologia/Patologia Renal (ISN/RPS) 2003, apesar de atualizações com o propósito de simplificar as categorias e estudar melhor o sistema túbulointersticial terem sido propostas¹.

Basicamente, a classificação ISN/RPS é baseada na localização dos depósitos de imunocomplexos nos glomérulos, dimensão do acometimento glomerular, e em quais locais o padrão de lesão reflete inflamação aguda (doença ativa) ou esclerose (doença crônica)⁷.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

A NL é diferenciada em 6 classes, as lesões glomerulares são classificadas em ativas (A) ou crônicas (C), e em segmentais (<50% do tufo capilar glomerular acometido) ou globais (≥ 50% do tufo capilar glomerular acometido) ⁷.

A discrepância entre a apresentação clínica e os achados patológicos na biópsia renal de pacientes com LES já fora objeto de diversos estudos. Observou-se que a entidade nomeada NL silenciosa, caracterizada pela discrepância salientada, fora identificada em pacientes com NL classe II e IV. Evidenciou-se, ainda, que até mesmo pacientes com níveis pequenos de proteinúria (<1g/24h) apresentavam envolvimento renal significativo, com NL proliferativa classes III ou IV. Por fim, destaca-se que em pacientes sem envolvimento renal evidenciado clinicamente, que foram submetidos à biópsia renal, 58% apresentavam NL que não era classe I, e 15% apresentavam classe III ou IV ⁷.

Diversos estudos apontam para a existência, em pacientes portadores de LES, de lesões renais por causas diversas, que não possuem relação com NL. Relatos de caso a respeito de glomerulo esclerose focal e segmentar, nefropatia por IgM e nefroesclerose hipertensiva, dentre outras doenças, já foram publicados. Dessa forma, torna-se evidente o papel da biópsia renal quanto ao reconhecimento dessas outras entidades ⁷.

Após a definição diagnóstica, a biópsia renal apresenta importante papel na avaliação da resposta ao tratamento e na necessidade de imunossupressão, indicando tratamento mais agressivo no caso de lesões ativas e evitando o sobretratamento em lesões predominantemente crônicas. Além disso, a transição de um tipo de lesão para outra, como evidenciado em biópsias seriadas, direciona quanto à terapias específicas⁷.

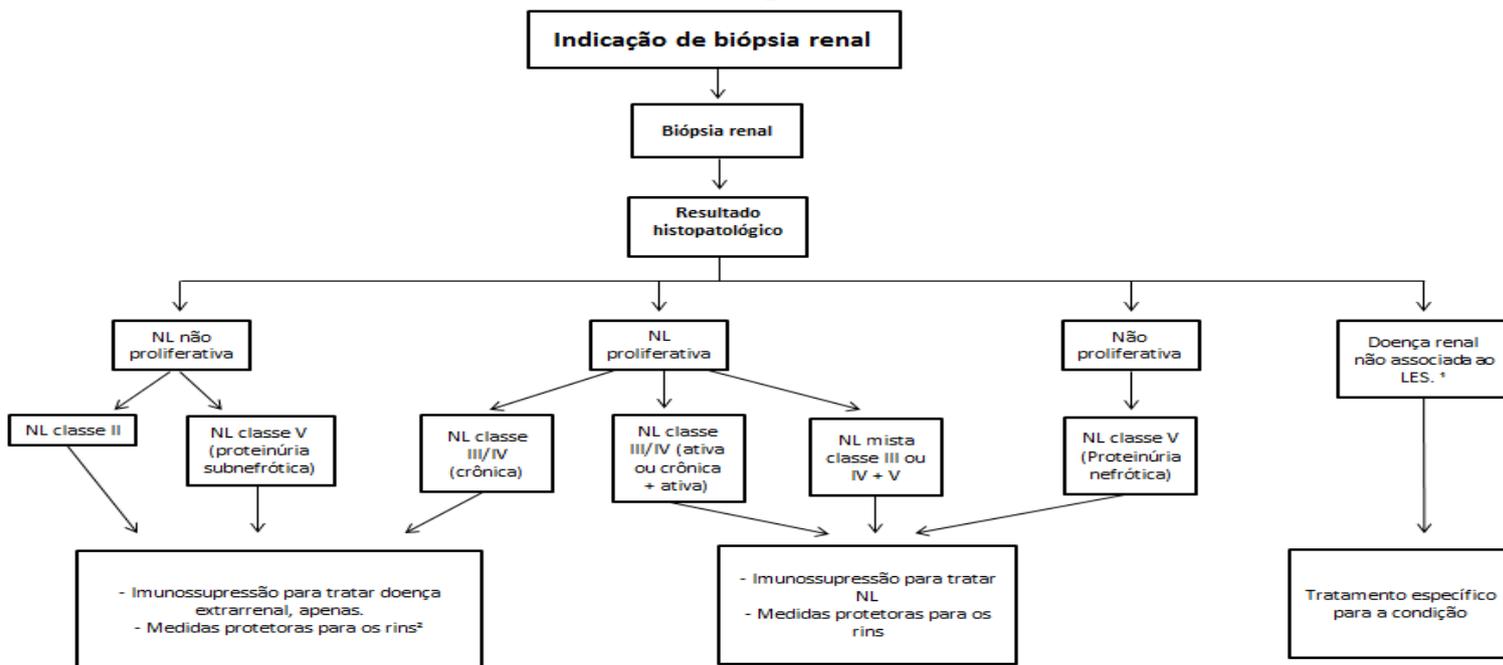
A íntima correlação entre as indicações de biópsia, classificação histopatológica e indicação de drogas imunossupressoras está exposta no fluxograma 1.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

Fluxograma 1



Legenda: Conduta diagnóstica e terapêutica para pacientes com LES que apresentem acometimento renal, com indicação de biópsia. Os achados histopatológicos norteiam a escolha da melhor terapia imunossupressora. ¹Podocitopatia do LES, microangiopatia trombótica (Síndrome do anticorpo antifosfolípide, púrpura trombocitopênica trombótica), nefrite intersticial, necrose tubular aguda. ²Medidas para proteção renal para todos os pacientes com NL: terapia antiproteinúrica com medicações inibidoras do sistema renina angiotensina aldosterona (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), controle pressórico rigoroso (< 125/75mmHg), consumo moderado de sódio e dieta restrita em proteínas, correção de alterações metabólicas.

Pacientes portadores de NL Classe I ou II, geralmente apresentam função renal normal, ou proteinúria pequena, muito menor do que a faixa nefrótica e, em alguns casos, hematúria microscópica. Para esses pacientes, não há indicação de terapia imunossupressiva além daquela utilizada em doentes com LES sem acometimento renal¹.

Estudos observacionais mostraram que mais de 90% dos pacientes em uso de monoterapia com corticóide atingiram remissão em uma média de tempo de 4 semanas. Apesar de não existir um período de tempo para terapia de manutenção bem estabelecido, o uso de corticóide em baixa dose, associado à outro agente imunossupressor como micofenolato, azatioprina ou inibidores de calcineurina é indicado, especialmente em pacientes com história de recidiva¹.

A terapia de indução dos quadros de NL proliferativa (Classe III, IV, ou III/IV + V) envolve, em geral, altas doses de corticóides, e uma segunda droga imunossupressora, como MMF ou ciclofosfamida, sendo terapias embasadas por estudos clínicos randomizados³.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

Ciclofosfamida (oral ou IV) vem sendo usada para terapia de indução para NL desde os estudos NIH publicados na década de 1980. Nesses estudos, a adição de ciclofosfamida IV à terapia com corticóide melhorou os desfechos renais e reduziu o risco de falência renal em longo prazo quando comparado ao uso do corticoide isoladamente.^{4,5,6}

Ciclofosfamida é uma droga com elevada toxicidade, aumentando o risco de falência ovariana prematura e malignidade no futuro. Isso faz com que existam esforços no sentido de reduzir o uso da mesma, e encontrar terapias de indução com drogas com melhor perfil de segurança³.

Os regimes utilizados para a indução de remissão nos pacientes com LES são alvo de extensa discussão. O estudo ELNT comparou o uso da dose padrão de ciclofosfamida, sendo 0.5-1 g/m² em pulsos mensais durante 6 meses, gerando uma exposição total à droga de 9-12g com o regime em baixa dose intravenosa, sendo esse protocolo de 500mg a cada 2 semanas, em um total de 6 doses, com exposição total à droga de 3g. O resultado evidenciou a efetividade do regime em baixa dose para indução de remissão em curto prazo, com maior preservação renal em longo prazo⁸.

Já o estudo ALMS (*Aspreva Lupus Management Study*) comparou o uso de MMF (3g/dia) ao uso de ciclofosfamida segundo o regime NIH para indução, sendo demonstrada eficiência equiparável em 6 meses e 3.5 anos. Ponto importante está nos relatos de efeitos colaterais que, apesar de acontecerem em taxas semelhantes entre os grupos estudados, se relacionaram mais fortemente ao abandono do tratamento no grupo utilizando MMF, por toxicidade gastrointestinal⁹.

No que tange a terapia de manutenção, a recomendação da diretriz mais atual é que o paciente com LES, incluindo aqueles com NL, seja tratado com hidroxicloroquina ou droga antimalárica equivalente, exceto quando contraindicado (recomendação 1C)¹.

Essa recomendação apresenta embasamento em estudos observacionais, nos quais se evidenciaram benefícios associados ao uso de hidroxicloroquina, sendo os principais, a menor taxa de *flares* da doença, menor dano renal progressivo e menos complicações vasculares. Ademais, essa droga apresenta um perfil de segurança favorável ao tratamento¹.

No que tange aos cuidados relativos ao uso dessa droga, todos os pacientes devem receber um exame de retina ao início do tratamento, e depois se deve repeti-lo anualmente, especialmente após cinco anos de uso¹.

Os benefícios documentados do uso de drogas antimaláricas no LES incluem menor incidência de flares da doença, inclusive renais, maiores taxas de resposta à terapia, menor incidência de eventos cardiovasculares e trombóticos em pacientes com anticorpos antifosfolipídeos, menor lesão orgânica, melhora do perfil lipídico e maior preservação de massa óssea. Já os efeitos colaterais significantes são incomuns, mas incluem *rash* cutâneo, aumento da pigmentação da pele, fraqueza muscular e alterações visuais ou perda de visão¹.

As evidências que embasam o uso dessa droga são diversas, dentre elas se destacam o estudo clínico randomizado *Canadian Hydroxychloroquine Study Group*, composto por 47 pacientes e com duração de 24 semanas, evidenciou uma maior incidência de flares do LES em pacientes que interromperam o uso de hidroxicloroquina, quando comparados com aqueles que continuaram o tratamento¹⁰.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

Já uma revisão sistemática que incluiu 95 artigos publicados entre 1982 e 2007, dentre os quais havia 5 estudos clínicos randomizados, concluiu que a hidroxicloroquina pode prevenir flares do LES e aumentar a sobrevida à longo prazo dos doentes, enquanto o relato de toxicidade associada à medicação foi infrequente, moderada, geralmente reversível. Observou-se, ainda, que o uso dessa droga durante a gestação reduziu a atividade do LES, sem relato de teratogenicidade¹.

É importante salientar que drogas antimaláricas podem ser cardiotóxicas, após terapias de longa duração ou exposição acumulativa elevada¹.

A dosagem de hidroxicloroquina recomendada pelo guideline KDIGO 2021 é 6.5mg/kg de peso ideal ou 400mg/dia e, durante a fase de manutenção, a dosagem deve ser reduzida para 4 a 5 mg/kg/dia. Em pacientes com TFGe <30ml/min por 1,73m², a dose deverá ser reduzida em 25%¹.

Por fim, é de suma importância que existam parâmetros objetivos para avaliar a resposta clínica dos pacientes à terapia. Existem diversos guidelines que buscam definir o que seria uma resposta completa, parcial ou ausência de resposta. Dessa forma, a tabela 5 mostra a comparação entre as definições dos três guidelines melhor consolidados sobre o assunto.

Tabela 5

Guideline	Resposta clínica completa	Resposta clínica parcial	Ausência de resposta
KDIGO	Queda na relação Ptn/Cr urinária ¹ para <0.5g/g (<50mg/mmol); Retorno da creatinina séria aos valores de base do paciente.	>50% de redução na relação Ptn/Cr urinária; Redução para <3,000mg/g (<300mg/mmol) se houve proteinúria em faixa nefrótica; Estabilização (±25%), ou melhora dos níveis séricos de creatinina, sem normalização.	Falha em atingir resposta completa ou parcial
ACR	Relação Ptn/Cr urinária <0,2g/g; Creatinina sérica normal ou melhora de 25% na TFGe ² ; se esta havia reduzido durante o flare da NL; Sedimento urinário inativo.	Relação Ptn/Cr urinária de 0.2-2g/g; TFGe dentro da linha de base ou melhora de 25% se esta estava anormal durante o flare da NL.	Sem mudança ou proteinúria crescente; Queda na TFGe ≥25%; Sedimento urinário ativo.
EULAR	Relação Ptn/Cr urinária <0.5g/g (<50mg/mmol); TFGe dentro de 10% do normal prévio.	Redução ≥50% na relação Ptn/Cr urinária, para abaixo da faixa nefrótica; TFGe próximo ao normal (dentro de 10% da linha de base prévia), ao término do 12° mês de tratamento.	Redução de proteinúria <50% ou persistência de proteinúria nefrótica; TFGe anormal (queda de >10% em relação à linha de base).

Tabela 5 – Critérios dos guidelines atuais para definição do grau de resposta à terapia em pacientes com NL. ¹Relação Ptn/Cr urinária: Relação proteína/creatinina urinária, também conhecido como SPOT urinário. ²TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada.

Legenda: Critérios dos guidelines atuais para definição do grau de resposta à terapia em pacientes com NL. ¹Relação Ptn/Cr urinária: Relação proteína/creatinina urinária, também conhecido como SPOT urinário. ²TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em função de todas as diretrizes e estudos clínicos randomizados discutidos, torna-se claro que o uso de ciclofosfamida em baixa dose ou MMF são, de fato, terapias de primeira linha da indução na NL proliferativa. Entretanto, como evidenciando pelo caso exposto, o uso de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

CICLOFOSFAMIDA COMO DROGA INDUTORA DE REMISSÃO EM PACIENTE LÚPICA: RELATO DE CASO
Ulisses Dias Filho, Alexandre Mitsuo Mituiassu

ciclofosfamida, segundo o regime do NIH, é uma opção terapêutica eficaz que apresenta indicação precisa, e tem como objetivo manejar quadros graves, sem resposta à terapia inicial com outros imunossuppressores, nos quais a indução da remissão do LES mostra-se como prioridade para preservação da vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- 1 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276.
- 2 - Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, de Albuquerque EM, Monticielo OA, Costallat LT, Latorre LC, Sauma Mde F, Bonfá ES, Ribeiro FM. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Jan-Feb;55(1):1-21.
- 3 - Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Aug;76(2):265-281.
- 4 - Balow JE, Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 1984 Aug 23;311(8):491-5.
- 5 - Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986 Mar 6;314(10):614-9. doi: 10.1056/NEJM198603063141004. PMID: 3511372.
- 6 - Donadio Jr JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 1978 Nov 23;299(21):1151-5.
- 7 - Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;8(1):138-45.
- 8 - Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2121-31.
- 9 - Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, Wofsy D, Solomons N. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Apreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus.* 2007;16(12):972-80.
- 10 - Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1991 Jan 17;324(3):150-4.