



INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Luís Sousa Inês

Serviço de Medicina III e Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Os avanços verificados na terapêutica do lúpus eritematoso sistémico (LES) melhoraram drasticamente a sobrevida e reduziram a morbilidade associada à doença ao longo das últimas décadas. Contudo, os efeitos secundários da terapêutica e a doença refractária aos agentes actuais constituem ainda problemas frequentes. Novas opções terapêuticas, mais eficazes e melhor toleradas são necessárias. Nesta revisão são discutidas as principais inovações terapêuticas em desenvolvimento ao longo dos últimos anos para o LES.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistémico; Terapêutica.

ABSTRACT

Treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) underwent major advances in the last few decades. As a result, patient survival and morbidity improved markedly. Nevertheless, adverse events and resistance to standard treatment are frequent in clinical practice. As such, new therapeutic agents with greater efficacy and better tolerability are needed. In this review paper we discuss recently developed therapeutic options for SLE.

Key-words: Systemic Lupus Erythematosus; Treatment.

INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS NO LÚPUS ERMATEMATOSO SISTÉMICO

Luís Sousa Inês*

Os avanços verificados na terapêutica do LES melhoraram dramaticamente a sobrevida e reduziram a morbilidade associada à doença. Contudo, a doença refractária ao tratamento actual constitui ainda um problema frequente no LES, ao qual se adiciona a significativa toxicidade dos fármacos utilizados.

São revistas diversas inovações terapêuticas para o LES, em desenvolvimento ao longo dos últimos anos.

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) permanece o protótipo das doenças autoimunes sistémicas. A sua patogenia é multifactorial, com interacção de factores genéticos, hormonais e ambientais, desempenhando um papel presumptivo e, em boa parte, ainda desconhecido.

Os avanços verificados na terapêutica do LES, em particular a introdução dos corticosteróides e dos imunossuppressores, melhoraram dramaticamente a sobrevida e reduziram a morbilidade associada à doença ao longo das últimas décadas. Contudo, numerosos e significativos efeitos adversos estão associados ao uso destes agentes terapêuticos. Além disso, o envolvimento de órgãos *major* refractários à terapêutica actual constitui ainda um problema frequente. Mais de 50% dos doentes com LES apresentam danos permanentes em pelo menos um órgão ou sistema, segundo dados da *Johns Hopkins Lupus Cohort*. Portanto, não é surpreendente que a esperança de vida aos 10 anos de doença, segundo o estudo mais recentemente realizado nos E.U.A., seja de apenas 80%¹. Por estas razões, novas opções terapêuticas, mais eficazes e melhor toleradas, são necessárias para a terapêutica do LES.

Diversas inovações na terapêutica do LES têm

sido testadas com sucesso variável ao longo dos últimos anos. Algumas delas constituem já novas opções ao dispôr do Reumatologista.

Dehidroepiandrosterona e bromocriptina: panaceias para o lúpus com actividade ligeira a moderada?

O androgéneo produzido pela suprarrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) tem sido alvo de intenso estudo como novo agente terapêutico potencial para o LES^{2,3}. A DHEA pode ser convertida nos tecidos periféricos em diversos outros androgéneos e também em estrogéneos. O seu papel fisiológico não é claro, mas poderá constituir fundamentalmente um precursor para a síntese periférica de esteróides sexuais. Na realidade, ainda não se demonstrou conclusivamente a existência de receptores celulares específicos da DHEA. Contudo, dados experimentais indiciam um papel imunorregulador, tendo-se demonstrado que a DHEA pode induzir modulação do perfil de citocinas produzidas por linfócitos T activados em murghos².

Demonstrou-se em diversos trabalhos que os níveis séricos de DHEA são mais baixos em doentes com LES do que nos controlos. Estes dados conduziram à realização de ensaios clínicos, alguns dos quais controlados, de DHEA na terapêutica do LES com actividade ligeira a moderada. Tomados globalmente, os seus resultados parecem indicar um benefício terapêutico, traduzido por uma redução da actividade global da doença, redução da dose de corticosteróides, diminuição da frequência de agudizações da doença, melhoria da função cognitiva e potencialmente um efeito protector contra a osteoporose induzida pelos corticosteróides. O seu principal efeito secundário consiste no aparecimento de acne. Outros riscos potenciais consistem no facto de baixar os níveis de colesterol HDL e o seu efeito

Nota: Resumo alargado da palestra apresentada ao XI Congresso Português de Reumatologia, Lisboa, 20 a 23 de Março de 2002.

*Assistente de Reumatologia, Serviço de Medicina III e Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

hormonal sobre o endométrio, ovário e mama, que não é conhecido.

Em face destes resultados, a administração de DHEA na dose de 200 mg/dia a doentes com LES com actividade ligeira a moderada tem sido advogada por diversos especialistas de referência. A indicação da DHEA no LES está em processo de avaliação nos E.U.A pela *Federal Drug Administration (FDA)*.

Além da DHEA, um outro agente que poderá exercer efeitos imunomoduladores com interesse terapêutico no LES, por intermédio de interferência com mecanismos hormonais, é a bromocriptina. A bromocriptina é um agonista dopaminérgico que inibe selectivamente a secreção de prolactina. A prolactina é, simultaneamente, uma hormona hipofisária e uma citocina produzida pelos linfócitos. Vários trabalhos assinalam uma associação entre actividade clínica do LES e hiperprolactinémia, embora esta continue a ser objecto de debate⁴. Estas observações, a constatação das acções imunomoduladoras da prolactina e alguns resultados animadores com a bromocriptina em experimentação animal, conduziram à sua avaliação em doentes com LES. Foram publicados um estudo aberto, um ensaio duplo-cego e um ensaio aleatorizado controlado em comparação com a hidroxycloquina⁵. Estes trabalhos sugerem que a terapêutica com bromocriptina reduz a frequência de agudizações da doença e reduz a actividade global do LES. Contudo, no momento actual, até que mais dados sejam obtidos, o seu uso deve ser limitado à investigação.

Micofenolato mofetil: nova alternativa terapêutica na nefrite lúpica?

A resistência à terapêutica nos doentes com LES é um problema particularmente significativo na glomerulonefrite lúpica. Esta manifesta-se clinicamente em cerca de 50% dos doentes com LES e conduz ainda a insuficiência renal em 15% dos casos, apesar da terapêutica padrão com ciclofosfamida.

Além da incapacidade frequente da ciclofosfamida em induzir uma remissão clínica completa da glomerulonefrite lúpica proliferativa difusa, a sua administração em pulsos endovenosos associa-se a toxicidade significativa. Uma consequência frequente é a indução de insuficiência ovárica precoce, que afecta 62% das mulheres

com mais de 31 anos⁶. Esta representa um impacto negativo considerável para mulheres que ainda não tiveram filhos, para além das consequências a longo prazo em termos de risco aumentado de osteoporose e de aterosclerose.

Uma tentativa para reduzir a toxicidade da ciclofosfamida, desenvolvida pelo grupo de Hughes⁷, consistiu na administração desta em doses mais reduzidas, mas mais frequentes, do que o utilizado no protocolo do N.I.H. Com este protocolo não se verificaram casos de insuficiência ovárica precoce; contudo, a sua eficácia a longo prazo não foi ainda confirmada. A imunoglobulina endovenosa em pulsos cada 4-8 semanas foi também utilizada em alguns casos de nefrite lúpica classe III-V. Foi relatada eficácia em termos de melhoria de função renal com bom perfil de segurança; contudo, estes resultados são provenientes de reduzidas séries de casos clínicos e de um pequeno ensaio clínico aleatorizado em comparação com a ciclofosfamida^{8,9}.

O micofenolato mofetil (MM) é um novo agente imunossupressor, cuja eficácia e segurança foram estabelecidas na transplantação renal. Derivando desta experiência, o MM tem sido utilizado no LES com sucesso desde há cerca de 5 anos^{10,11}. A sua indicação terapêutica está melhor estabelecida na nefrite lúpica proliferativa difusa, após a publicação de um ensaio clínico controlado aleatorizado em comparação com a ciclofosfamida¹².

O mecanismo de acção do MM baseia-se na inibição reversível de uma enzima chave para a síntese *de novo* de purinas, resultando numa inibição selectiva da proliferação de linfócitos T e B. As primeiras publicações relatando a sua eficácia no LES consistiram em pequenas séries de casos clínicos, consistindo maioritariamente em doentes com nefrite lúpica classe III-V refractária à terapêutica com ciclofosfamida e.v. A maioria destes doentes responderam favoravelmente, embora não se relatem casos com remissão completa da nefrite nestas séries.

A melhor evidência científica da eficácia do MM resulta do ensaio clínico controlado aleatorizado realizado por Chan *et al* em doentes com nefrite lúpica proliferativa difusa¹². Neste ensaio, foram tratados com MM 2000 mg i.d. 21 doentes, enquanto um segundo grupo de 21 doentes recebeu ciclofosfamida oral 2,5 mg/kg/dia até aos 6 meses, após o que esta foi substituída por azatioprina oral (1 mg/kg/dia). Após os 12 meses,

ambos os grupos passaram a receber azatioprina. A duração média de nefrite era de 4,6 e 6,5 anos no primeiro e segundo grupo, respectivamente. Aos 12 meses de tratamento, dos doentes tratados com MFM, 81% apresentaram remissão completa da nefrite e 14% remissão parcial, comparados com 76% e 14%, respectivamente, entre os doentes tratados com ciclofosfamida. Contudo, apesar dos bons resultados obtidos com o MFM em termos de eficácia clínica neste ensaio, a ciclofosfamida não foi administrada ao grupo controlo segundo o protocolo do NIH. Está em curso actualmente nos E.U.A. um ensaio clínico aleatorizado multicêntrico de maiores dimensões na glomerulonefrite proliferativa difusa, testando o MFM *versus* a ciclofosfamida e.v. de acordo com o protocolo do N.I.H.

O MFM é um fármaco imunossupressor potente com efeitos citotóxicos mais selectivos sobre os linfócitos do que os da ciclofosfamida ou da azatioprina. Como tal, será de esperar que apresente um perfil de segurança clínica favorável. Em diversos ensaios clínicos controlados e duplo-cegos, utilizou-se o MFM para a prevenção da rejeição aguda do transplante renal num total de 991 doentes, permitindo caracterizar o seu perfil de efeitos adversos¹⁰. Neste contexto, os efeitos adversos gastrointestinais de intensidade ligeira a moderada foram os mais frequentes. A incidência de leucopenia foi similar ao verificado com a azatioprina, tendo a pancitopenia sido um evento raro. A incidência de infecções oportunistas foi similar ao verificado com a azatioprina. Quanto ao perfil de segurança no LES, no ensaio clínico na nefrite lúpica o MFM associou-se a menos efeitos adversos que a ciclofosfamida oral. No seu uso clínico no *Johns Hopkins Lupus Center*, o perfil de efeitos adversos foi também similar ao verificado na transplantação renal¹⁰.

Em conclusão, o MFM constitui uma alternativa promissora nos casos de LES refractário à terapêutica imunossupressora convencional, embora mais estudos sejam necessários para estabelecer de forma adequada as suas indicações, em particular na nefrite lúpica.

Metotrexato e Talidomida: novas indicações de velhas drogas

O metotrexato (MTX), sintetizado em 1948, foi inicialmente utilizado como agente anti-tumoral

e tornou-se actualmente um fármaco de primeira escolha na terapêutica da artrite reumatóide. Nos últimos anos tem sido avaliado o seu potencial para o tratamento de outras doenças reumáticas incluindo o LES. Estão já publicados um total de 12 ensaios não controlados e 2 controlados utilizando o MTX num total de 207 doentes com LES¹³. A sua maioria avaliaram a eficácia terapêutica no envolvimento cutâneo e articular, tendo obtido bons resultados com doses entre os 7,5 e os 20 mg por semana. Um estudo retrospectivo concluiu que o MTX é eficaz no tratamento da artrite lúpica resistente aos anti-maláricos. Um ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego controlado com placebo em doentes com LES com actividade moderada concluiu que o MTX é eficaz para a terapêutica da actividade cutânea e articular, permitindo uma redução da dose de prednisona. A indicação do MTX para o tratamento de envolvimento grave pelo LES, como seja, renal, hematológico e do sistema nervoso central, não está estabelecido. Os efeitos secundários do MTX em doentes com LES são frequentes, embora raramente impliquem a sua descontinuação.

De acordo com os dados disponíveis na literatura, o MTX poderá ser usado em doentes com LES com envolvimento cutâneo ou articular activo, refractário à terapêutica com anti-maláricos e baixas doses de corticosteróides. Uma vigilância atenta a possíveis efeitos secundários deverá ser assegurada.

A talidomida foi sintetizada nos anos 50 do século XX e utilizada inicialmente como sedativo. A constatação dos seus efeitos teratogénicos deram-lhe posteriormente uma reputação infame e levaram à sua retirada do mercado. Mais tarde, foram descobertas as suas acções imunomoduladoras e anti-angiogénicas, conduzindo a uma retoma cautelosa do seu uso¹⁴. Nos últimos anos, um total de 8 estudos demonstraram a sua eficácia na terapêutica de lesões cutâneas lúpicas – lúpus discóide e lúpus cutâneo subagudo¹⁵. Estas lesões tinham sido refractárias a terapêuticas mais convencionais, incluindo anti-maláricos, corticosteróides em dose elevada, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e dapsona. Nestes casos difíceis, a talidomida permitiu obter resposta clínica em 85-100%, com muitos doentes experimentando remissão completa das lesões cutâneas. Doses relativamente baixas de talidomida, entre os 50 e os 200 mg por dia podem ser suficientes. Por outro lado, a recorrência das

lesões após a paragem da medicação é frequente.

Os efeitos secundários potencialmente graves da talidomida limitam a sua utilização, em particular a teratogenicidade e neurotoxicidade. A selecção dos potenciais candidatos a esta terapêutica deve ser cuidadosa. O doente deve ser alertado para os efeitos secundários possíveis e, em mulheres férteis, é mandatória a realização prévia de teste de gravidez bem como a adopção de medidas anticoncepcionais seguras. A vigilância de eventual neurotoxicidade deve ser assegurada, através de vigilância clínica adequada e estudos de condução nervosa. Em conclusão, os efeitos clínicos da talidomida são de elevada eficácia à custa de elevada toxicidade.

Imunoablação e transplante de células hematopoiéticas: terapêutica promissora para o LES grave refractário ao tratamento?

A utilização de quimioterapia em dose elevada seguida por transplante autólogo de células hematopoiéticas tem sido proposta nos últimos anos como uma nova forma de tratar doenças autoimunes graves. Esta modalidade resultou da observação de irradiação completa ou melhoria marcada de doenças autoimunes em modelos animais após transplante singénico de medula, bem como da irradiação concorrente de doença autoimune em doentes submetidos a transplante alogénico de medula por anemia aplástica. Estão actualmente descritos na literatura 32 doentes com LES submetidos a imunoablação seguida de transplante autólogo de células pluripotenciais hematopoiéticas^{16,17}. Destes, 21 doentes são descritos como melhorados, 5 melhoraram inicialmente, mas posteriormente tiveram recaída da doença, 1 doente não respondeu e 5 morreram, dos quais 4 por complicações relacionadas com o procedimento.

Não existe acordo quanto ao protocolo mais adequado a utilizar. O reaparecimento do LES após o autotransplante pode dever-se quer a incapacidade da quimioterapia imunoablativa para irradiar todos os linfócitos autoimunes presentes, quer à possibilidade de se reinfundir linfócitos autoagressivos durante o autotransplante, ou ainda às características genéticas das células hematopoiéticas pluripotenciais do doente. Em vista das duas primeiras hipóteses, foi sugerida a utilização de doses mais elevadas de quimiotera-

pia e de globulina anti-timócito para produzir depleção das células T prévia ao autotransplante.

Uma outra estratégia, proposta pelo grupo do *Johns Hopkins Hospital*¹⁸, consiste na administração de uma dose elevada de ciclofosfamida (200 mg/Kg) indutora de aplasia medular e terapêutica de suporte até que a medula óssea se reconstitua espontaneamente, sem utilização de autotransplante. Este protocolo baseia-se no facto de as células hematopoiéticas pluripotenciais serem resistentes à ciclofosfamida, porque produzem uma enzima que inactiva o seu metabolito activo. A vantagem desta estratégia reside na eliminação do perigo de reinfundir clones de linfócitos autoimunes, associada ao autotransplante. Reduz também o custo do procedimento e a sua dependência de alta tecnologia. Por outro lado, a recuperação da aplasia medular é mais demorada (média de 17 dias para atingir contagens de neutrófilos >500/microlitro) do que o obtido com autotransplante (10-12 dias) e o risco para o doente aumenta com cada dia acrescido de aplasia. Apesar destas possíveis reservas, os resultados obtidos com os 12 doentes já tratados com este protocolo, no contexto de um ensaio clínico de fase II dirigido pela Dra. M. Petri, têm sido favoráveis. O envolvimento principal pelo LES nestes doentes era, em ordem decrescente de frequência: nefrite lúpica refractária à terapêutica, doença do SNC e envolvimento cutâneo grave. Dos 8 doentes com maior tempo de seguimento, verificou-se resposta caracterizada como completa de 2 casos de nefrite, 1 caso de lúpus do SNC e 1 caso de envolvimento cutâneo. Obtiveram resposta parcial, 1 doente com nefrite refractária e 2 casos com envolvimento do SNC. Um doente não obteve resposta. Não se verificaram mortes associadas ao procedimento.

Actualmente, diversos Centros mantêm em curso ensaios piloto, mas ainda não está previsto nenhum ensaio controlado aleatorizado, até que mais dados sejam obtidos. Existe contudo a expectativa que este tipo de terapêutica ofereça a doentes com LES grave e refractário uma oportunidade, se não de remissão da doença, pelo menos uma modulação do processo autoimune, tornando-o mais benigno e controlável por agentes convencionais.

Referências bibliográficas:

1. Uramoto KM, Michet CJJ, Thumbos J, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus ery-

- thematosis, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46-50.
2. van Vollenhoven R. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2000; 26: 349-360.
3. Cormier C, Souberbielle JC, Kahan A. DHEA et pathologie ostéoarticulaire. *Rev Rhum* 2001; 68: 958-964.
4. Miranda LC, Mediavilla MJ, Faustino A, Simões ME. Prolactina e Lúpus. *Acta Reuma Port* 2001; 26: 189-199.
5. Walker SE. Treatment of systemic lupus erythematosus with bromocriptine. *Lupus* 2001; 10: 197-202.
6. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 366-369.
7. Martin-Suarez I, D'Cruz D, Mansoor M, et al. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 481-487.
8. Rauova L, Lukac J, Levy Y, et al. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis - a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001; 10: 209-213.
9. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Matsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999; 354: 569-570.
10. Inês LS, Petri M. Mycophenolate mofetil: an emerging therapeutic option for systemic lupus erythematosus. *Acta Reum Port* 2001; 26: 153-161.
11. Adu D, Cross J, Jayne DRW. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Lupus* 2001; 10: 203-208.
12. Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
13. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 162-164.
14. Combe B. Le thalidomide: vers de nouvelles indications? *Rev Rhum* 2001; 68: 951-957.
15. Karim MY, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Update on therapy- thalidomide in the treatment of lupus. *Lupus* 2001; 10: 188-192.
16. Tyndall A. Immunoablation and haemopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune disease with special reference to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 214-215.
17. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high dose chemotherapy and haematopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000; 356: 701-707.
18. Brodsky RA, Petri M, Smith BD, et al. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory, severe autoimmune disease. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1031-1035.



Bolsas da EULAR para estágios na Europa Inscrições gratuitas para Congressos EULAR

Estas bolsas são atribuídas anualmente a internos ou investigadores em Reumatologia, com menos de 35 anos de idade, que pretendam realizar estágios de 3 a 6 meses para treino clínico ou científico em unidades de Reumatologia europeias.

As candidaturas devem ser enviadas com:

- a) curriculum sumário do candidato;
- b) plano de trabalho;
- c) carta de aceitação do director da Unidade a visitar.

Médicos com menos de 35 anos que tenham trabalhos aceites para apresentação no Congresso anual da EULAR podem candidatar-se a inscrição gratuita.

Para mais informações visite o site da EULAR (www.eular.org).