

Uso de tacrolimus na nefrite lúpica

Use of tacrolimus in lupus nephritis

Rodrigo Fellipe Rodrigues¹, Luis Alberto Batista Peres¹, Natália Miolo¹

Recebido do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença multissistêmica, de etiologia autoimune, que apresenta comprometimento renal em até 50% dos portadores. A nefrite lúpica é uma das mais sérias e comuns complicações do lúpus eritematoso sistêmico, especialmente nos pacientes não caucasianos. Drogas como ciclofosfamida (que faz a terapia de indução convencional, junto de corticosteroides), azatioprina, micofenolato de mofetila e hidroxicloroquina são essenciais para o tratamento desta complicação, porém ainda são necessárias outras opções terapêuticas em casos resistentes. O tacrolimus vem sendo utilizado recentemente no tratamento da nefrite lúpica, com escassas publicações a este respeito. Apresentamos revisão sobre o papel do tacrolimus na nefrite lúpica, utilizando artigos publicados nas principais bases de dados da literatura nacional e internacional, nos idiomas espanhol e inglês.

Descritores: Tacrolimo; Nefrite lúpica; Lúpus eritematoso sistêmico

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic disease of autoimmune etiology that involves renal impairment in up to 50% of patients. Lupus nephritis (LN) is one of the most serious and common complications of systemic lupus erythematosus, especially in non-Caucasian patients. Drugs such as cyclophosphamide (which performs the conventional induction therapy along with corticosteroids), azathioprine, mycophenolate mofetil, and hydroxychloroquine are essential for the treatment of this complication, but other therapeutic

options in resistant cases are also necessary. Tacrolimus has recently been used in the treatment of lupus nephritis, with few publications in this regard. We present a review of the role of tacrolimus in lupus nephritis using articles published in the main databases of national and international literature, in Spanish and English languages.

Keywords: Tacrolimus; Lupus nephritis; Lupus erythematosus, systemic

INTRODUÇÃO

A nefrite lúpica (NL) apresenta incidência variável entre os pacientes que apresentam lúpus eritematoso sistêmico (LES), dependendo dos critérios diagnósticos utilizados para identificá-la e da população estudada.⁽¹⁾

A existência de variados estudos a respeito do tratamento da NL suscitou a necessidade de se conhecer a eficácia de uma das drogas atualmente utilizadas: o tacrolimus. Apesar de tantos estudos relacionados ao assunto, muitos deles ainda mostram atuação ineficaz dos medicamentos convencionalmente utilizados. Por tal motivo, foi realizado este estudo, que teve como objetivo reunir dados para corroborar a fase atual da medicina, que é baseada em evidências.

A contribuição deste estudo está na perspectiva de entender, de modo geral, LES e sua principal complicação: a NL. Ainda, foram avaliadas a eficácia e a segurança do tacrolimus (TAC) diante da terapêutica convencional utilizada hodiernamente.⁽²⁻⁴⁾

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura utilizando as bases de dados LILACS e PubMed. Os artigos foram buscados utilizando-se as palavras-chave: “tacrolimus”, “nefrite lúpica”, “lúpus eritematoso sistêmico”, “análise” e “tratamento”. O levantamento efetivado incluiu estudos publicados entre os anos de 2009 e 2016, nos idiomas espanhol e inglês, totalizando 15 artigos para a presente revisão.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Considerações gerais sobre o lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma doença inflamatória crônica, autoimune, cujos sintomas podem surgir em diversos órgãos de forma lenta e progressiva (em meses) ou mais rapidamente (em semanas), além de alternar entre as fases de atividade e de remissão.⁽⁵⁾

1. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

Data de submissão: 24/05/2017 – Data de aceite: 24/05/2017

Conflito de interesse: não há.

Fontes de auxílio à pesquisa: não há.

Endereço para correspondência:

Rodrigo Fellipe Rodrigues

Avenida das Torres, 500 – Loteamento FAG

CEP: 85806-095 – Cascavel, PR, Brasil

Tels.: (45) 3229-2661/(45) 99933-5520 – E-mail: rfrodrigo@hotmail.com

São reconhecidos dois tipos principais de lúpus: o cutâneo, que se manifesta apenas com manchas na pele (eritematosas, na maioria das vezes), principalmente em áreas fotoexpostas, como face, orelhas, tronco e membros superiores; e o sistêmico, no qual um ou mais órgãos internos são acometidos. Por ser uma doença que acomete o sistema imunológico, que é responsável pela produção de anticorpos e pela organização dos mecanismos inflamatórios em todos os órgãos, o paciente com LES pode apresentar diferentes sintomas em vários locais do corpo.⁽⁶⁾ Alguns sintomas são gerais, como febre, emagrecimento, perda de apetite, fraqueza e desânimo, enquanto outros são mais específicos, como o acometimento ocular, que tem sido reportado em mais de um terço dos pacientes com LES.⁽⁷⁾ A doença apresenta patogênese complexa, provavelmente resultante da inter-relação dos fatores imunológicos, genéticos e ambientais.⁽⁸⁾ É mais comum no sexo feminino (com idade entre 20 e 45 anos), acometendo especialmente asiáticos, hispânicos, mestiços e afrodescendentes.⁽⁵⁾

A NL é a mais comum e devastadora manifestação do LES, afetando mais de metade dos pacientes que apresentam a doença em sua forma sistêmica.⁽⁹⁾ A incidência da NL varia entre 25 e 75%, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados para identificá-la.⁽¹⁾ Já a prevalência desta complicação é significativamente alta em populações asiáticas, afro-americanas e hispânicas, além de ser relativamente mais comum em homens.⁽¹⁰⁾ O acometimento nefrológico no LES acarreta significantes morbidade e mortalidade. Mais de 26% dos pacientes com NL proliferativa difusa evoluem para o estágio avançado da doença renal crônica (classe VI). Ainda, a mortalidade aumenta em oito vezes quando comparada à da população geral.⁽²⁾

O estadiamento da NL pode ser feito de modo histológico e/ou clínico. Este se embasa no perfil demográfico dos pacientes, na análise urinária no momento da biópsia renal, na creatinina sérica e na proteinúria de 24 horas;⁽¹¹⁾ o modo histológico, segundo a classificação morfológica de NL da *International Society of Nephrology*, subdivide-se em seis classes: glomérulo normal (classe I), alterações mesangiais puras (classe II), glomerulonefrite segmentar e focal (classe III), glomerulonefrite difusa (classe IV), glomerulonefrite membranosa difusa (classe V) e glomerulonefrite esclerosante avançada (classe VI).⁽¹²⁾

Tratamento da nefrite lúpica

O manejo terapêutico desta complicação ainda é um desafio, devido à apresentação heterogênea da doença e ao seu curso imprevisível.⁽¹⁾

Atualmente, o tratamento padrão da NL é realizado com drogas imunossupressoras, principalmente o uso de ciclofosfamida (CYC) associada a corticosteroides, mas existem outras terapias, como o micofenolato de mofetila (MMF) e a azatioprina (AZA).⁽³⁾ Infelizmente, muitos pacientes ainda experimentam reações adversas com estas drogas, como danos hepáticos, efeitos gastrointestinais, infecções e leucopenia, as quais aumentam a mortalidade.^(1,10) Desse modo, torna-se cada vez mais necessário o surgimento de novos métodos terapêuticos e, consequentemente, mais efetivos, além de drogas que apresentem um perfil

de segurança maior. Por este motivo, uma nova droga ganhou espaço neste cenário e vem sendo testada nos últimos anos: o TAC.

No estudo realizado por Kaballo et al., foram testadas duas drogas utilizadas para o tratamento da NL: AZA e MMF. O MMF apresentou 80,5% de taxa de remissão nos 41 pacientes avaliados (sendo 56,1% remissão completa e 24,4% parcial), enquanto que a AZA teve taxa de remissão de 70% nos 40 pacientes avaliados (52,5% completa e 17,5% parcial). No entanto, ambas as drogas demonstraram efeitos colaterais em altas proporções. De modo geral, foram 70,7% dos pacientes que usaram MMF vs. 75% dos que foram tratados com AZA. Estes efeitos incluem: infecções maiores e menores, leucopenia, efeitos adversos no trato gastrointestinal, amenorreia transitória, perda de cabelo e ganho de peso. Quatro pacientes que receberam MMF e cinco tratados com AZA demonstraram insuficiência renal progressiva durante o seguimento.⁽¹⁾

Além destas drogas, a leflunomida também se revelou eficaz (com efeitos de melhora contra a NL) com base em metanálise que incluiu 11 estudos comparando a eficácia da droga com a CYC. Este estudo demonstrou que a leflunomida foi superior em induzir remissão completa, sendo mais segura quanto às reações adversas, e causando menos dano hepático, alopecia, leucopenia e infecções. Neste caso, a leflunomida apresentou taxa total de remissão de 15 dos 17 pacientes avaliados (sendo nove remissões completas e seis parciais) vs. taxa de remissão de 13 dos 18 pacientes estudados no grupo controle (oito completas e cinco parciais) – que fez uso de CYC. Após o tratamento com leflunomida, a proteinúria de 24 horas caiu significativamente quando comparada àquela observada após o uso de CYC.⁽¹⁰⁾

Por fim, frisa-se que o tratamento da NL deve ser individualizado – considerando perícia médica; idade, etnia e sexo dos pacientes; capacidade financeira; e efeitos adversos das modalidades de tratamento.⁽³⁾

Uso do tacrolimus na nefrite lúpica

Após resultados encorajadores de ensaios clínicos randomizados, houve maior interesse em saber se o uso do TAC (antes conhecido como FK506) poderia ter um papel mais evidente no manejo da NL. Esta droga, que já é utilizada nos transplantes renais prevenindo rejeições, é um inibidor da calcineurina específico de células T.⁽¹³⁾

O TAC atua do mesmo modo que a ciclosporina A, porém estudos farmacológicos mostraram que o TAC é, aproximadamente, 25 vezes mais potente. Ele forma um complexo com a proteína de ligação FKBP-12 (FK506 imunofilina 12), que inibe a atividade da fosfatase da calcineurina e, como resultado, gera redução da transcrição de interleucina 2 (IL-2) e de outras citocinas, como fator de necrose tumoral alfa, interferon gama, IL-6 e IL-10, além de diminuição da ativação de células T.⁽²⁾ Ainda, a droga é metabolizada no fígado pela CYP3A.⁽¹³⁾

O TAC foi superior aos corticosteroides isolados (mais frequentemente prednisona ou prednisolona) na obtenção da remissão/resposta renal (resultado obtido com base na revisão que envolveu 37 estudos e 2.697 pacientes).⁽⁴⁾ Um estudo realizado por Ohe et al., inicialmente com nível sérico de 2,5ng/mL

de TAC, mostrou redução da hematúria, além de diminuição importante da relação proteína urinária/creatinina urinária: de 4,56g/dia para 0,85g/dia em 8 semanas, especialmente após início da claritromicina, na dose de 600mg/dia (droga que é conhecida por aumentar as concentrações de TAC no sangue; neste caso, para 6,1ng/mL de TAC ao dia).⁽¹⁴⁾ Do mesmo modo, a droga se mostrou eficiente na redução da proteinúria de 24 horas.⁽¹³⁾

Para Mok et al., que avaliaram 150 pacientes com NL ativa nas classes histológicas III, IV e V, o TAC apresentou eficácia superior em relação ao MMF (em conjunto com altas doses de corticosteroides) na terapia de indução da NL ativa nos primeiros 6 meses. Dos 76 pacientes tratados com MMF, 59% apresentaram remissão completa e 21%, remissão parcial. Já os 74 pacientes que utilizaram TAC, 62% obtiveram resposta completa e 27%, resposta parcial.⁽²⁾

Ardila et al., por sua vez, concluíram que o TAC é superior, em termos de resposta (remissão completa ou parcial), em relação à CYC, e não foi observada qualquer diferença significativa quanto aos efeitos adversos destas duas terapias, com base em seu estudo, que avaliou 146 pacientes (sendo que 75 utilizaram TAC e 71 CYC).⁽³⁾

Além dos fatores descritos, um aspecto que chama a atenção é que o TAC pode ser usado com segurança em gestantes e crianças – algo importante a ser considerado em pacientes jovens com LES.⁽¹³⁾ Apesar de, atualmente, a AZA ser considerada a primeira escolha no tratamento de pacientes gestantes com NL, os pacientes AZA-resistentes ou AZA-intolerantes podem ter o TAC como opção terapêutica.⁽¹⁵⁾

Em relação aos efeitos adversos, o TAC demonstrou tendência não significativa para menos infecções e episódios de disfunção hepática, além de diminuição significativa da leucopenia, efeitos colaterais gastrointestinais e distúrbios menstruais, quando comparado à CYC.⁽¹³⁾ No estudo realizado por Kraaij et al., a leucopenia foi significativamente menos observada, porém hiperglicemia e infecções severas foram mais comumente reportadas, assim como o aumento da creatinina sérica, quando comparado à AZA. Apesar disto, conclui-se que o uso do TAC em paciente asiáticos está recomendado devido a excelente resposta neste grupo, além do uso em outros dois subgrupos: NL refratária e gestantes.⁽¹⁵⁾

CONCLUSÃO

O tratamento da NL deve considerar, dentre outros fatores, idade, questão socioeconômica, etnia e sexo dos pacientes, além dos efeitos adversos das modalidades terapêuticas. A procura de diferentes abordagens para o tratamento da nefrite lúpica torna-se necessária, visto que alguns dos resultados de estudos recentemente concluídos constituem uma esperança para o futuro do tratamento desta complicação. No entanto, ainda são as primeiras linhas de um longo percurso, que parece ser bastante pro-

missor. Portanto, devemos analisar sistematicamente o potencial papel do TAC como tratamento para a nefrite lúpica e, por conseguinte, estão claramente justificadas novas investigações sobre a eficácia do TAC, do ponto de vista clínico e histopatológico.

REFERÊNCIAS

1. Kaballo BG, Ahmed AE, Nur MM, Khalid IO, Abu-Aisha H. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance treatment of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016; 27(4):717-25.
2. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):30-6.
3. Ardila HA, Suárez LE, Rodríguez VA, Quintana G. Micofenolato o tacrolimus comparado con ciclofosfamida en el tratamiento de nefritis lúpica: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Colomb Reumatol.* 2014;21(4):213-25.
4. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells GA. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev.* 2016;5(1):155.
5. Oon S, Wilson NJ, Wicks I. Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(5):e79.
6. Klarquist J, Zhou Z, Shen N, Janssen EM. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: from pathogenic players to therapeutic tools. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:5045248.
7. Shoughy SS, Tabbara KF. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Saudi J Ophthalmol.* 2016;30(2):117-21.
8. Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P, Ciccacci C, Rufini S, Cipriano E, et al. Genetic factors in systemic lupus erythematosus: contribution to disease phenotype. *J Immunol Res.* 2015;2015: 745647.
9. Haladyj E, Cervera R. Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? *Reumatologia.* 2016;54(2):61-6.
10. Cao H, Rao Y, Liu L, Lin J, Yang H, Zhang X, et al. The efficacy and safety of leflunomide for the treatment of lupus nephritis in chinese patients: systematic Review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited 2017 jan 7];10(12):e0144548. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670616>
11. Mahmood SN, Mukhtar KN, Deen S, Khan FN. Renal biopsy: a much needed tool in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Pak J Med Sci* 2016;32(1):70-4.
12. Sada K-E, Makino H. Usefulness of ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis. *J Korean Med Sci.* 2009;24(Suppl 1):S7-S10.
13. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):93-101.
14. Ohe M, Mukai HK. A case of lupus nephritis treated with clarithromycin, tacrolimus, and glucocorticoids. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(9):484-5.
15. Kraaij T, Bredewold OW, Trompet S, Huizinga TH, Rabelink TJ, Craen AJ, et al. TAC-TIC use of tacrolimus-based regimens in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2016; 3(1):e000169.