



Treat-to-target na **Condução** do **Lúpus** **Eritematoso** **Sistêmico**

Opinião do Autor e Especialista
Dr. Roger A. Levy (CRM: 520910)

Referências Bibliográficas: **1.** PETRI, M. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 353(24): 2550–8, 2005. **2.** VAN VOLLENHOVEN, RF. et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*, 73(6): 958-67, 2014. **3.** GLADMAN, DD. et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40(5): 809-13, 1997.

Material distribuído exclusivamente para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto, antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição sob solicitação ao Departamento de Informação Médica (DDG 0800 701 2233 ou medinfo@gsk.com). Para notificar eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline/Stiefel, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail farmacovigilancia@gsk.com ou através do Representante do Grupo de Empresas GSK.

REPENSE BR/BEL/0046/15 (1474802) - AGO/15

**INFORMAÇÕES
MÉDICAS** | **FARMACO
VIGILÂNCIA**
medinfo@gsk.com | farmacovigilancia@gsk.com

www.gsk.com.br
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 • Jacarepaguá
Rio de Janeiro • RJ • CEP 22783-110
CNPJ: 33247743/0001-10



Treat-to-target na Condução do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Opinião do Especialista

Roger A. Levy
(CRM: 520910)

Professor Associado de Reumatologia
da Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Rio de Janeiro, RJ.



O conceito do *Treat-to-target* (T2T – tratar com um objetivo) já é adotado na conduta de doenças crônicas como hipertensão arterial e diabetes há algum tempo. Recentemente este conceito foi incorporado no manejo de doenças reumatológicas como artrite reumatoide e espondiloartrites. Para que o conceito do T2T seja incorporado na prática, é importante que seja(m) definido(s) o(s) objetivo(s)/alvo(s) do tratamento. Além disso, deve-se lançar mão de instrumentos validados para medir a atividade da doença, que pela objetividade nos permitam reavaliar o paciente a cada visita e, com base nos resultados, decidir

sobre mudanças no tratamento. O SELENA-SLEDAI¹ é o mais amplamente utilizado e pode ser incorporado na prática reumatológica, com a vantagem de auxiliar na tomada de decisão para manter ou trocar o esquema terapêutico.

A concepção de que o paciente deve procurar o médico quando tem dor ou se sente mal, está ultrapassada. Deve-se explicar ao paciente que há um plano de tratamento programado para ele, que é individualizado, e vai ser adaptado a cada consulta, de acordo com a eficácia e as reações adversas do esquema utilizado. Esse plano deve ser

compartilhado e ajustado de acordo com as expectativas do paciente. As consultas devem ser programadas com intervalos menores quando a atividade da doença é maior e pelo menos a cada 4 meses quando a doença está bem controlada, sempre com os exames laboratoriais de rotina e de imagem (quando indicados) para avaliar e prever atividade.

A proposta do T2T para lúpus eritematoso sistêmico (LES) veio de uma iniciativa internacional e multidisciplinar de médicos e representantes de grupos de pacientes. Todas as questões foram analisadas com base em uma revisão sistemática da literatura, sendo formulados princípios gerais e recomendações com um excelente índice de concordância entre os participantes.

Os quatro princípios gerais levam em consideração:

- decisão compartilhada com o paciente adequadamente informado;
- o tratamento do LES deve garantir a maior sobrevida possível, associada a prevenção de dano em órgão nobre e otimização da qualidade de vida com controle da atividade da doença e da toxicidade medicamentosa;
- a abordagem multidisciplinar do paciente;
- o monitoramento regular em longo prazo, com o ajuste da terapia conforme necessário.

Adaptado a partir da referência 2.

Recomendações para o tratamento do LES

sociedade como um todo.

A terceira recomendação resgata um pensamento antigo, o qual diz que não se deve escalonar ou mudar o tratamento em pacientes clinicamente estáveis, que apresentam alterações nos exames tais como anti-dsDNA e complemento. Sabemos que esses marcadores têm valor preditivo e que o paciente deve ser monitorado com maior frequência, porém uma intervenção terapêutica não pode ser indicada simplesmente através da análise destes.

Como dano é preditor de posteriores danos e, subsequentemente, aumenta a mortalidade, a prevenção de acúmulo de danos é um objetivo primordial na terapia do LES, e é a quarta recomendação. O índice de dano, mensurado pelo SLICC (SLICC damage index [SDI])³ é sempre irreversível. Desta forma, a pontuação no SDI pode aumentar ou se manter, jamais diminuir. Mesmo que um dano seja corrigido/tratado, ele sempre pontuará durante a avaliação do índice SDI, como por exemplo uma catarata operada ou uma osteonecrose que foi tratada cirurgicamente.

O paciente que inicia o tratamento já com dano acumulado tem uma maior chance de piorar e acumular mais danos. Mesmo um paciente com uma doença aparentemente leve ou moderada pode acumular danos nos primeiros anos de evolução, se

seu tratamento não for ajustado adequadamente.

De acordo com a quinta recomendação, a fadiga, a dor e a depressão que afetam expressivamente a qualidade de vida do paciente devem ser valorizados durante a escolha do tratamento. Essa recomendação foi uma consideração importante levantada pelos representantes de associações de pacientes. A atenção e o tratamento destas manifestações foram considerados tão importantes quanto o controle da atividade de doença e a prevenção do acúmulo de danos.

A sexta recomendação diz que o reconhecimento precoce do envolvimento renal do LES é de suma importância. Para isso, a busca ativa dessas manifestações é indicada. O atraso no diagnóstico (pela biópsia renal) e consequente retardo no início do tratamento com corticoides e imunossupressores tem associação com pior resposta e perda da função renal. O mesmo tipo de conduta parece também ser indicado em outras formas de manifestações graves do LES.

Ainda no tratamento da nefrite lúpica, a sétima recomendação é de que, após o período de indução de remissão, pelo menos três anos de tratamento de manutenção com imunossupressor deve ser indicado. A escolha do imunossupressor ideal deve levar em consideração as características pessoais de cada paciente.

A oitava recomendação aconselha que o tratamento de manutenção do LES deve ter como alvo a menor dose de corticoide necessária para o controle da atividade da doença, e se possível, esses devem ser retirados por completo. Vários estudos coortes em diferentes partes do mundo demonstraram uma relação dose-dependente de uso de corticoide e dano acumulado. Não existe uma dose

mínima segura de corticoides, portanto devemos sempre ter em mente a sua redução e se possível retirada completa.

A nona recomendação é relacionada à prevenção e tratamento de morbidades ligadas à síndrome do anticorpo antifosfolípídeo (SAF). Sabemos que a SAF pode ser detectada em cerca de 16% dos pacientes com LES e colabora de forma importante com o acúmulo de danos que queremos tanto evitar. Como o ácido acetilsalicílico em baixas doses, a hidroxicloroquina também parece diminuir o risco do primeiro evento trombótico em pacientes com anticorpos antifosfolídeos persistentes.

Naqueles que já tiveram um evento e portanto apresentam SAF, se recomenda, além do controle dos fatores clássicos de trombose como nos portadores assintomáticos, a administração oral de um inibidor da vitamina K (INR 2.1 a 3.0) para aqueles pacientes com passado de trombose venosa e baixo risco de recorrência e anticoagulação de alta intensidade (INR > 3.0) para os pacientes com marcadores de pior prognóstico e passado de evento arterial.

A décima recomendação estabelece que se deve considerar o uso do antimalárico (hidroxicloroquina, por ser mais segura) concomitante a qualquer outro tipo de tratamento usado para o LES. Além de reduzir a atividade do LES, melhorar as manifestações cutâneas e prevenir o acúmulo de danos, a hidroxicloroquina tem outros benefícios conhecidos no LES.

A última recomendação trata da indicação e uso correto de outros medicamentos para tratar as comorbidades dos pacientes com LES, tais como: anti-hipertensivos, hipolipemiantes, anti-hiperglicêmicos, imunizações e protetores ósseos.

A primeira das onze recomendações corresponde ao principal objetivo de tratamento, a remissão da atividade clínica: manifestações sistêmicas e envolvimento de órgãos pela doença, ou pelo menos a menor atividade possível medida por um instrumento validado e marcadores laboratoriais específicos. A remissão completa sem medicação parece ser um alvo muito raro ou impossível em alguns casos.

A segunda indica que a prevenção de exacerbações (*flares*), principalmente os mais graves, é um alvo realista e deve ser um objetivo do tratamento. Sabemos que em cada *flare*, pode haver danos que se acumulam e são irreversíveis, principalmente quando envolvem órgãos nobres. Além disso, os *flares* de reativação estão associados a impacto na qualidade de vida e ao absenteísmo, com perdas econômicas pelo paciente e da

Conclusão

Vários pontos ainda devem ser esclarecidos por estudos bem desenhados. Talvez o ponto mais fraco do T2T para LES seja o número limitado de opções terapêuticas nas classes de antimaláricos, corticoesteroides, imunossupressores e agentes biológicos. Cabe lembrar que entre os biológicos, somente o belimumabe é aprovado para o tratamento do LES.

Como o LES acomete preferencialmente as mulheres em idade fértil, o plano de tratamento deve sempre levar em consideração a intenção de engravidar da paciente. Novos agentes

estão sendo estudados em protocolos de todas as fases. Uma agenda de pesquisa visando colaborar nas evidências de cada recomendação também foi proposta pelo grupo.

Os próximos passos do grupo estão focados em definir a remissão, ou melhor, os estágios de remissão em lúpus da forma mais objetiva possível. Para essa missão que já está em andamento com o nome de DORIS (Definition Of Remission In Systemic Lupus Erythematosus), os investigadores estão avaliando e classificando os seus coortes.

Recomendações para o tratamento do LES

1. Remissão dos sintomas sistêmicos ou a menor atividade possível da doença.
2. Prevenção de *flares*, principalmente os graves.
3. Em pacientes assintomáticos, não se recomenda basear o tratamento unicamente na atividade sorológica.
4. Prevenção do acúmulo de dano, uma vez que dano prediz subsequentes danos e óbito.
5. Abordagem de fatores que influenciam negativamente a qualidade de vida, como fadiga, dor e depressão.
6. Reconhecimento e tratamento precoce do envolvimento renal.
7. Após a indução de tratamento para nefrite lúpica, pelo menos 3 anos de manutenção com imunossupressores.
8. Usar a menor dose possível de corticoides e, se possível, promover sua retirada.
9. Prevenção e tratamento da morbidade relacionada à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF).
10. Deve-se levar em consideração o uso de antimaláricos.
11. Terapias adjuvantes em qualquer imunomodulação devem ser consideradas para controlar comorbidades (como Hipertensão Arterial, Dislipidemia, Diabetes Mellitus, etc.).

Adaptado a partir da referência 2.

