

Impacto Clínico da Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico no Dano em Órgãos a Longo Prazo

Opinião do Especialista

Dra. Elaine Lambert,
Stanford University School of Medicine



fazer mais
sentir-se melhor
viver mais



Impacto Clínico da Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico no Dano em Órgãos a Longo Prazo

Especialista em Destaque



**R. ELAINE LAMBERT, MD,
Professora Clínica Adjunta
de Medicina (Reumatologia)**
Stanford University School of
Medicine Stanford, Califórnia
Sports Orthopedic and
Rehabilitation Medicine
Associates Redwood City,
Califórnia

R. Elaine Lambert, MD, é Professora Adjunta na Escola de Medicina da Universidade de Stanford (Stanford University School of Medicine) e também exerce Reumatologia na SOAR – Sports Orthopedic and Rehabilitation Medicine Associates em Redwood City, Califórnia.

A Dra. Lambert concluiu sua graduação em Biologia na Universidade Baylor, em Waco, Texas, e sua graduação em Medicina na Escola da Universidade do Sudoeste do Texas, em Dallas. Concluiu seu estágio e Residência em Medicina Interna, bem como sua bolsa em Reumatologia, no Santa Clara Valley Medical Center em San José, Califórnia. Dra. Lambert também concluiu seu *fellowship* em pesquisa clínica no Centro Médico da Universidade de Stanford. Ela é certificada pelo Comitê Americano de Medicina Interna em Reumatologia e Medicina Interna.

Dra. Lambert publicou diversos artigos e capítulos em livros didáticos, sendo também reconhecida como palestrante em inúmeras conferências médicas relevantes. É membro do American College of Rheumatology e Ex-Presidente (atual membro) do comitê da Arthritis Foundation of Northern Califórnia. Ela trabalhou com atletas de Stanford como médica da equipe de 1992 a 2012. A Dra. Lambert recebeu o maior prêmio dado a um médico em 1994 na Escola Médica de Stanford, o Prêmio Rambar de Excelência em Atendimento ao Paciente, bem como inúmeros prêmios de ensino.

Este programa promocional foi desenvolvido com o patrocínio da GSK, com base na entrevista com R. Elaine Lambert, MD. A Dra. Lambert recebeu honorários pela participação neste programa.

Principais destaques

- Apesar das taxas de sobrevida terem melhorado, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) continua sendo uma doença crônica com taxas de mortalidade maiores que o esperado.¹
- O LES é uma doença crônica, autoimune multissistêmica, com manifestações clínicas diversas que são o resultado de inflamação nos sistemas de órgãos afetados.^{2,3}
- Globalmente, 33% a 50% dos pacientes com LES desenvolvem danos a órgãos nos primeiros 5 anos após o diagnóstico.^{4,5}
- Diversos fatores resultam na desregulação do sistema imunológico levando ao LES. Sua etiologia é desconhecida, mas acredita-se que fatores ambientais, polimorfismos genéticos múltiplos e interações dos hormônios sexuais desempenhem os principais papéis no início da desregulação imunológica que, por sua vez, leva ao LES.⁶
- O diagnóstico é um desafio devido à semelhança e sobreposição entre as manifestações do LES e diversas outras condições.^{3,7} O diagnóstico preciso pode levar vários anos.⁸
- O LES está associado com altas taxas de uso de recursos de saúde, e a perda do emprego é uma consequência comum da doença.^{9,10}
- Uma pesquisa com 957 membros da comunidade do lúpus, incluindo pacientes, membros da família e/ou amigos, e reumatologistas, revelou sérias falhas de comunicação no manejo do LES.¹¹



**R. ELAINE LAMBERT, MD,
Professora Clínica Adjunta
de Medicina (Reumatologia)**
Stanford University School of
Medicine Stanford, Califórnia
Sports Orthopedic and
Rehabilitation Medicine
Associates Redwood City,
Califórnia

Quais são as implicações no risco de mortalidade devido a dano aos órgãos associado com o LES?

Apesar da melhoria nas taxas de sobrevida global, o LES continua sendo uma doença crônica com taxas de mortalidade maiores que o esperado.¹ Embora as taxas de sobrevida tenham melhorado significativamente nos pacientes diagnosticados entre 1980 e 1992 vs pacientes diagnosticados entre 1950 e 1979, essas taxas ainda são significativamente menores para pacientes com LES, assim como a taxa de mortalidade por LES continua alta quando comparada à população em geral (Figura 1).^{1,12} As taxas de mortalidade são mais altas em pacientes mais jovens e também podem diferir significativamente com base na etnia.^{12,13} Uma análise de uma coorte multiétnica, multicêntrica de pacientes com LES relatou que as taxas de sobrevida de 5 anos foram menores para hispânicos texanos (86,9%) e afro-americanos (89,8%) do que para caucasianos (93,6%) e hispânicos porto-riquenhos (97,2%) ($P=0,021$).¹³ Na minha prática clínica, observei mais casos de doença grave em pacientes com descendência asiática, o que é sustentado por relatos na literatura.¹⁴

Uma variedade de etiologias implicam na mortalidade por LES. Em uma análise de dados de mortalidade de 9.547 pacientes acompanhados por um total de 76.948 pessoas-ano entre 1958 e 2001, as taxas de mortalidade relatadas pelo estudo foram significativamente maiores que as observadas na população em geral para causas comuns de morte. Os pacientes com LES tinham probabilidade ~8 vezes maior de morrer por causas renais, ~5 vezes maior de morrer devido a infecções e duas vezes maior de morrer devido à doença cardiovascular.¹² O dano aos órgãos é um dos correlatos mais importantes com esses dados de mortalidade.^{3,4}

Quais sistemas de órgãos estão comumente associados com a atividade da doença no LES? Como a alta atividade de doença pode levar a danos substanciais aos órgãos?

Os sistemas de órgãos comumente envolvidos no LES incluem o sistema nervoso central, rins, olhos, sistema gastrointestinal, membranas mucosas, coração, pele, sistema hematológico, sistema musculoesquelético e os pulmões. O LES é uma doença crônica, autoimune multissistêmica, com diversas manifestações clínicas, que são o resultado da inflamação nos sistemas de órgãos afetados. A doença é potencialmente fatal quando órgãos nobres são afetados.³ O risco de doença cardiovascular, especificamente no LES, é substancial (Tabela 1).¹⁵⁻¹⁸ Notavelmente, há um risco 50 vezes maior de infarto do miocárdio em mulheres com LES com idade entre 35 e 44 anos.¹⁹

Figura 1: Taxa estimada de morte em comparação com a população em geral com idade correspondente¹²

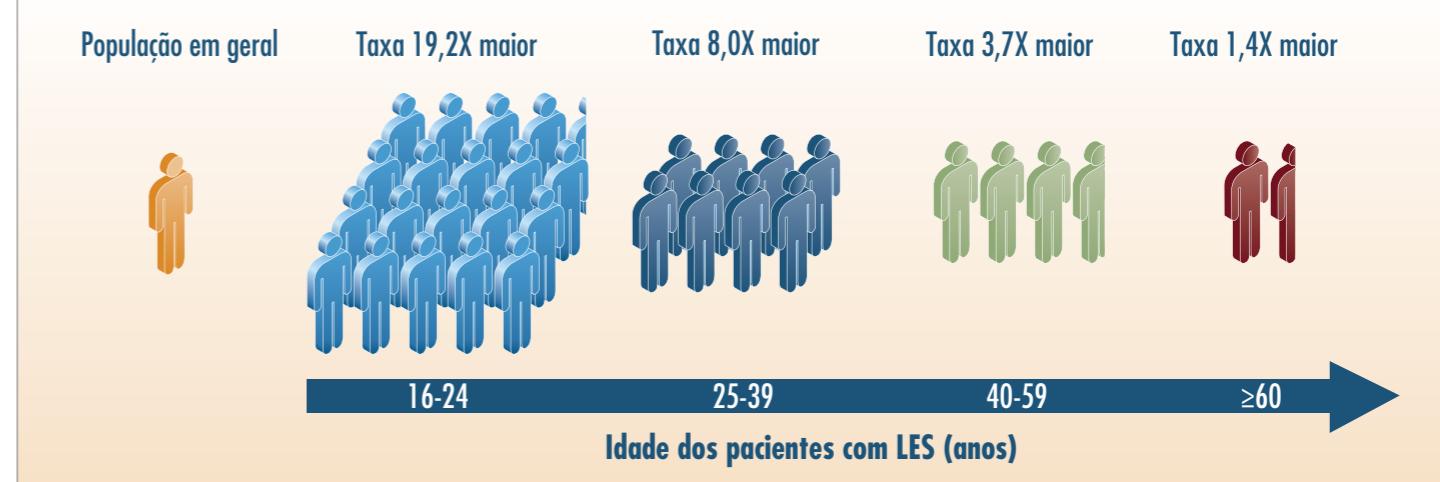


Tabela 1: O risco de doença cardiovascular na doença LES é substancial¹⁵⁻¹⁸

Resultado cardiovascular	Risco elevado
Infarto do miocárdio não fatal	<ul style="list-style-type: none"> Risco 10,1 vezes maior em comparação com as taxas esperadas^a
Doença cardíaca coronariana (DCC)	<ul style="list-style-type: none"> Risco 7,5 vezes maior de DCC em comparação com as taxas esperadas^a Risco 17,0 vezes maior de morte por DCC em comparação com as taxas esperadas^a Pacientes com LES submetidos a cateterismo cardíaco são 20 anos mais jovens que os controles
Insuficiência cardíaca congestiva	<ul style="list-style-type: none"> Risco 2,7 vezes maior de hospitalização em comparação com mulheres sem LES (idade 18-44 anos)
Doença vascular periférica	<ul style="list-style-type: none"> Prevalência maior em LES que nos controles (33% vs 20%)
Doença cerebrovascular	<ul style="list-style-type: none"> Risco 7,9 vezes maior de AVC em comparação com as taxas esperadas^a Risco 2,1 vezes maior de hospitalização por evento cerebrovascular comparado com mulheres sem LES (idade 18-44 anos)

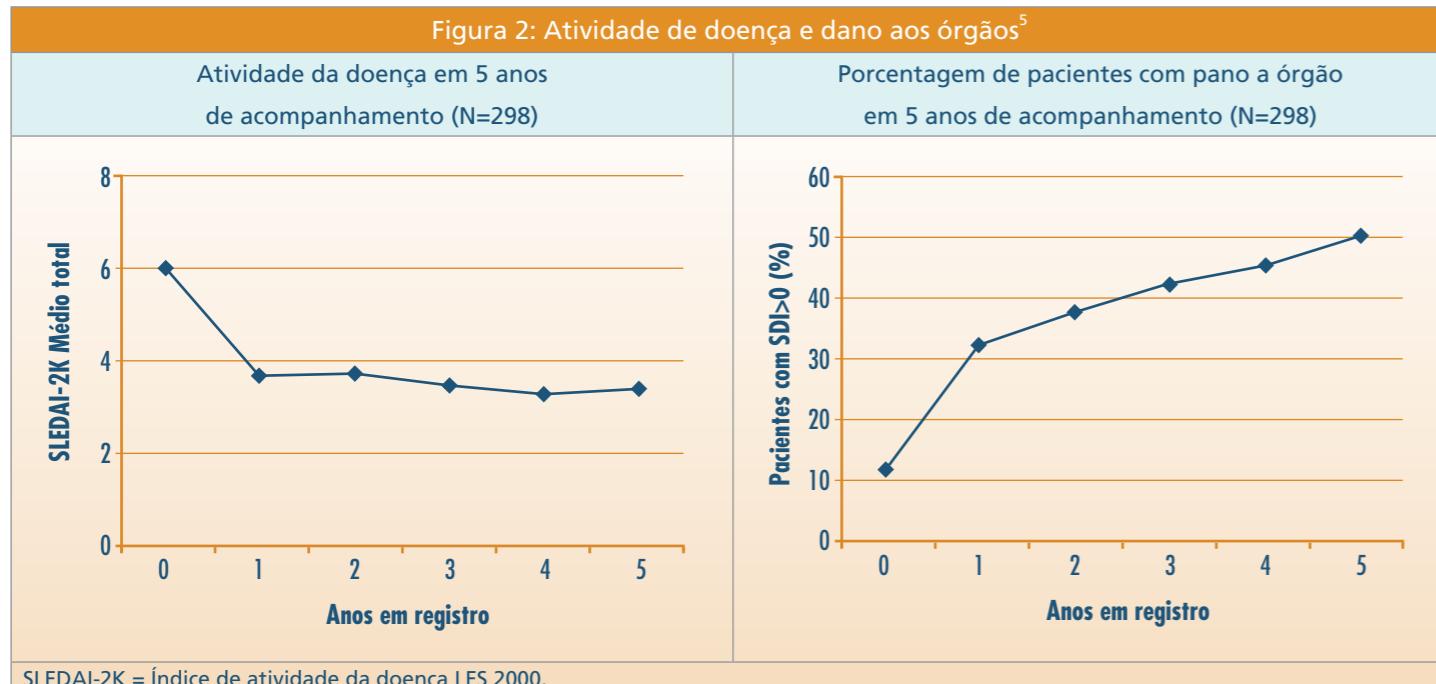
a. Taxas esperadas com base nos modelos de Framingham.

Além disso, a nefrite impacta a maioria dos pacientes à medida que o LES progride.¹⁹ O dano renal é um dos preditores mais importantes de mortalidade para pacientes com LES.²¹ A prevalência de dano renal é maior em pacientes afro-americanos e hispânicos do que em brancos; também é mais alta em homens que em mulheres.^{19,21}

Como o dano renal precoce associado ao LES impacta no risco de morte? Pode ocorrer dano ao órgão mesmo com atividade baixa/moderada da doença?

O dano precoce está associado com uma taxa de sobrevida reduzida de 10 anos. Em um estudo prospectivo de coorte, 25% dos pacientes com dano precoce (definido como SDI ≥ 1 no momento da avaliação inicial)* morreram em 10 anos, em comparação com 7,3% dos pacientes sem dano

precoce (definido como SDI=0) ($P=0,0002$).²³ No geral, de um terço à metade dos pacientes com LES acumularam dano permanente ao órgão em 5 anos do diagnóstico.^{4,5} Na minha opinião, esses dados reforçam a ideia de que, embora os médicos possam acreditar que pacientes com atividade de doença baixa ou moderada sofram menos danos aos órgãos, existe a possibilidade do dano se acumular rapidamente e, portanto, deveríamos reconsiderar o dano acumulado, que pode ocorrer em um curto período de tempo. Dados de uma análise prospectiva da coorte de pacientes da Systemic Lupus International Collaborating Clinics International Research Network relataram que os pacientes ainda acumulavam danos aos órgãos mesmo com atividade baixa/moderada. Apesar do controle precoce da atividade de doença, o dano aos órgãos aumenta com o tempo (Figura 2).⁵



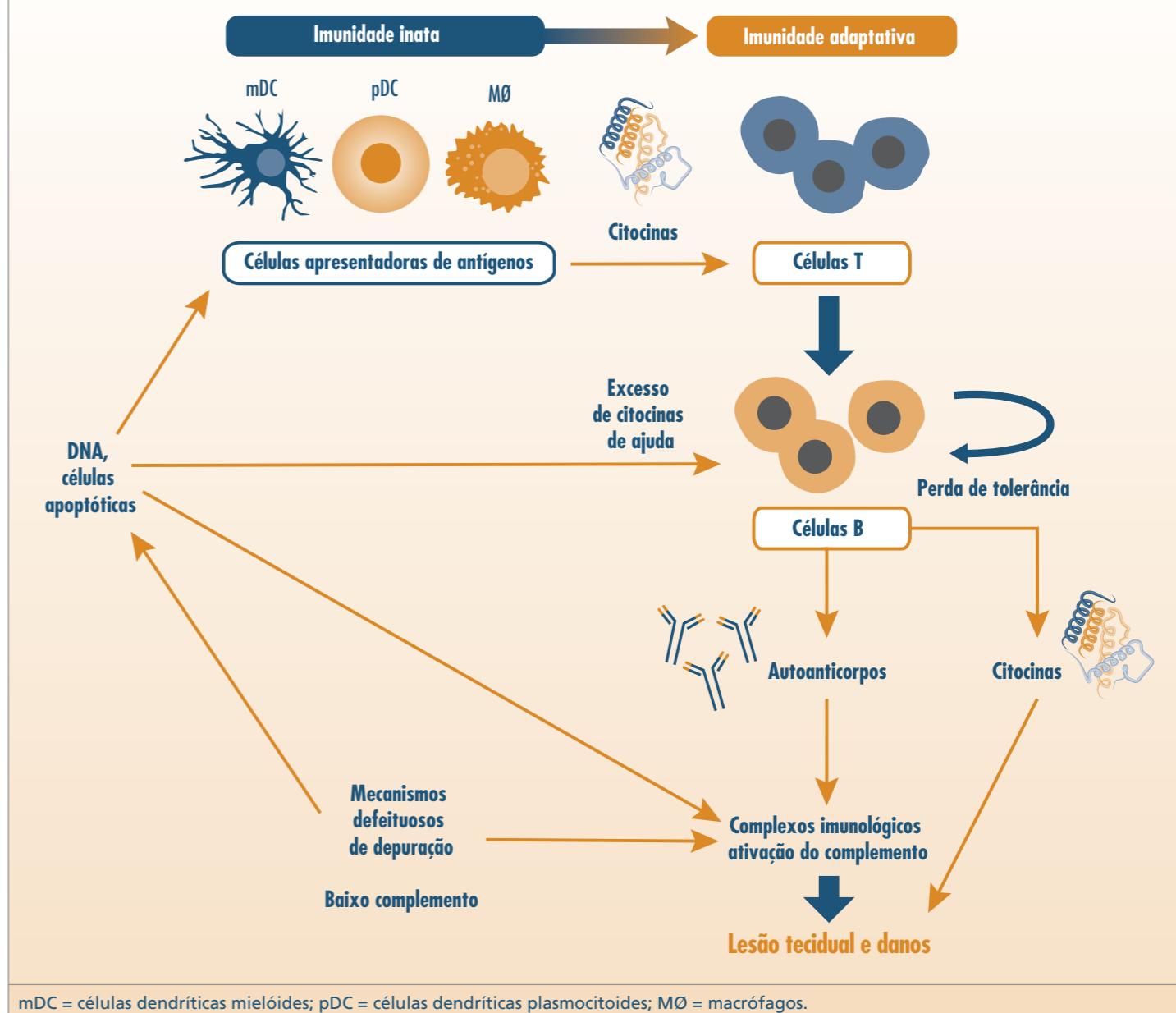
*SDI= The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Índice de Danos do American College of Rheumatology.

Quais fatores podem colaborar para o aumento da atividade de doença e subsequente dano aos órgãos?

Diversos fatores resultam na desregulação imunológica sistêmica que leva ao LES. A etiologia da doença é desconhecida, mas acredita-se que fatores ambientais, como a luz ultravioleta, polimorfismos genéticos múltiplos e interações dos hormônios sexuais, predominantemente em mulheres, desempenham os principais papéis no início da desregulação imunológica que, por sua vez, leva ao LES. A desregulação imunológica pode resultar em uma lesão ao tecido e dano no LES (Figura 3). No LES, mecanismos defeituosos de depuração não conseguem remover o material celular exposto através da apoptose normal.⁶ A falha de checkpoints imunológicos normais leva a perda da autotolerância.²⁴

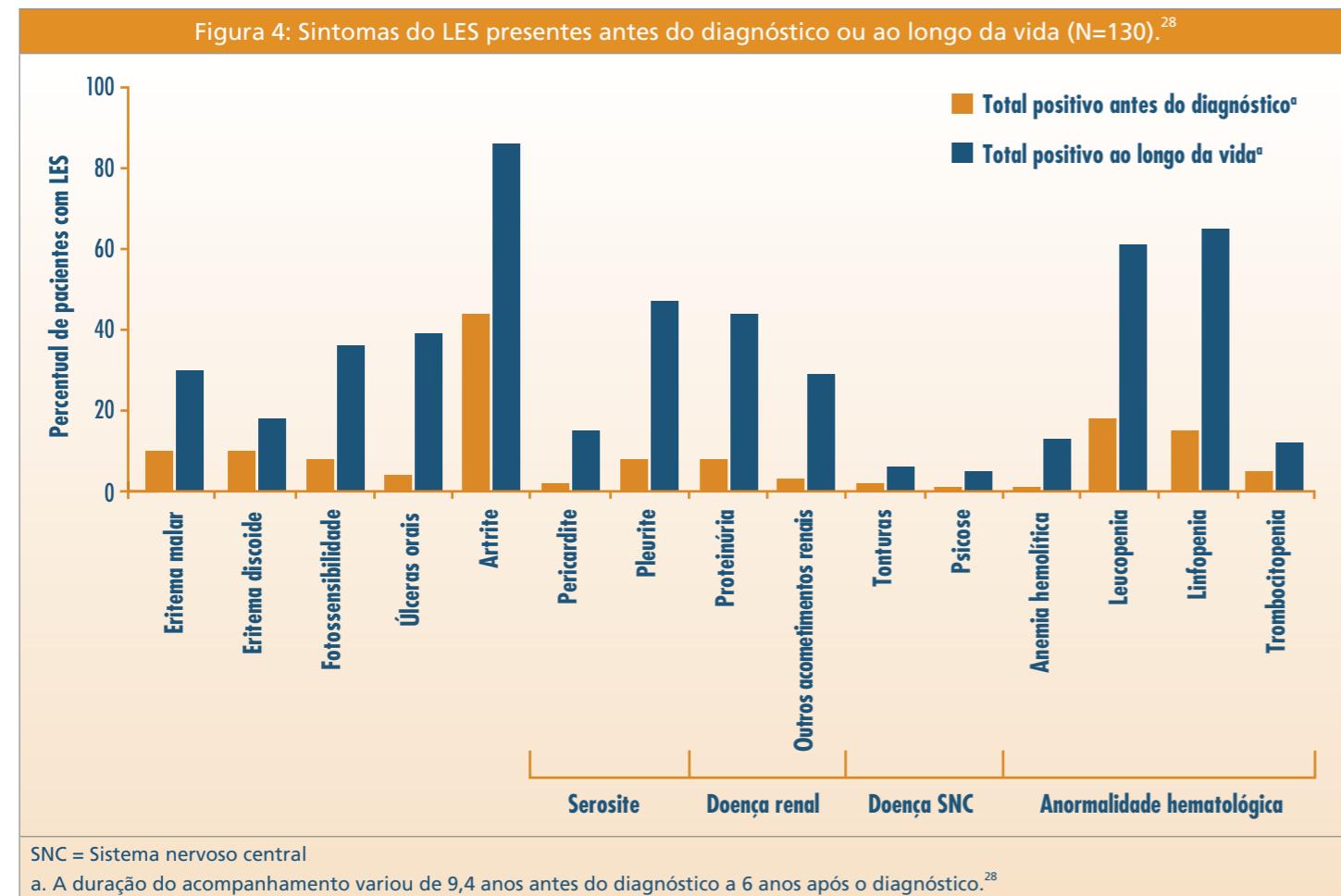
Células imunológicas anormais tratam os componentes celulares do próprio corpo como patógenos estranhos e produzem autoanticorpos.⁶ O LES é caracterizado pela produção patológica de anticorpos direcionados contra autoantígenos. Anticorpos antinucleares são uma marca registrada da doença, assim como a ativação anormal de células B e células T.⁶ Os autoanticorpos formam imunocomplexos com autoantígenos que ficam depositados no tecido, e mecanismos defeituosos de depuração permitem que esses complexos persistam.^{6,24} O depósito de células B autorreativas e complexos autoimunes nos tecidos resultam em inflamação e podem levar ao dano a órgãos.^{6,24,25} As células dendríticas não depuradas do tecido danificado estimulam resposta autoimune adicional e inflamação, criando um ciclo vicioso de superatividade imunológica.^{6,24,26}

Figura 3: Desregulação imunológica no LES^{6,26,27}



Dada a significância das consequências do LES, o diagnóstico precoce e preciso é particularmente importante. Quais fatores clínicos, incluindo o curso variável e manifestações da doença, tornam desafiador o diagnóstico do LES?

A apresentação e os sintomas do LES podem variar e evoluir ao longo do tempo (Figura 4).²⁸



O diagnóstico pode ser um desafio devido à semelhança e sobreposição entre as manifestações do LES e diversas outras condições, podendo levar alguns anos para um diagnóstico preciso.^{3,7,8} Além disso, o LES pode estar presente concomitantemente com outras doenças autoimunes.²⁹ Infelizmente, nenhum teste único é suficiente para estabelecer um diagnóstico.³ O desafio do diagnóstico é evidente nos dados de um estudo de 263 pacientes com suspeita de LES que foram encaminhados a um centro de doenças autoimunes: 48% desses pacientes foram finalmente diagnosticados com um distúrbio diferente.³⁰

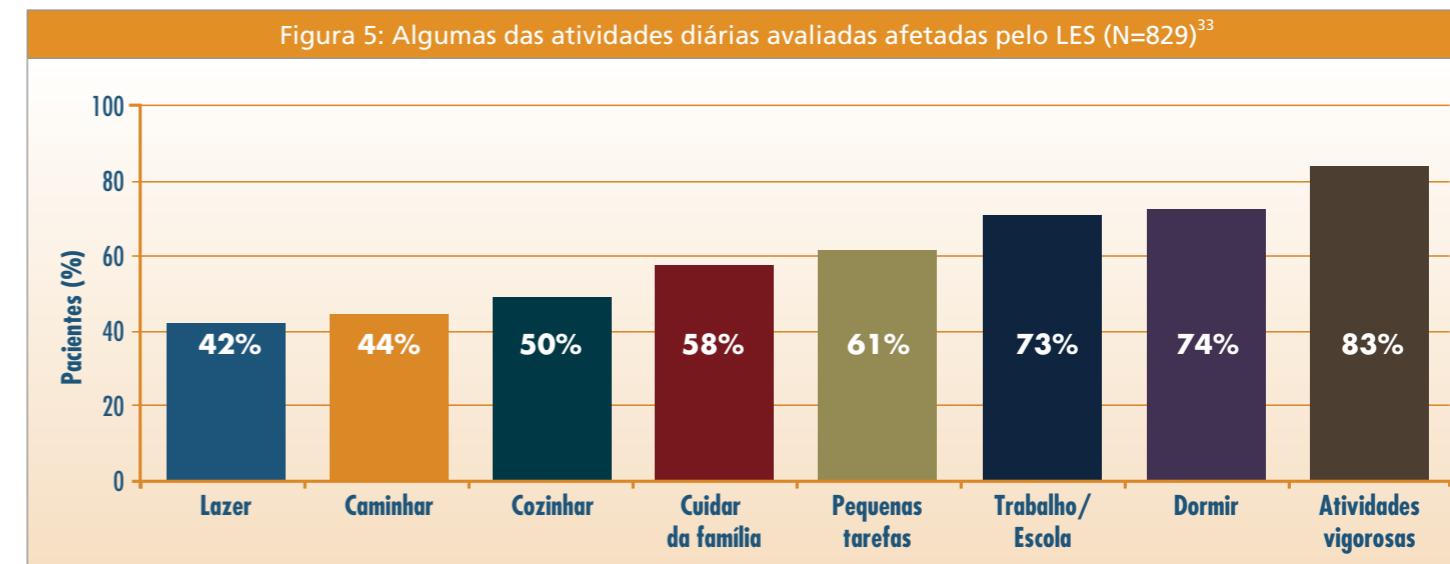
Além do impacto clínico do LES, quais são outras implicações no uso de recursos de saúde e em questões relacionadas aos pacientes, como perda do emprego e funcionalidade prejudicada?

O LES está associado com altas taxas de uso de recursos de saúde.⁹ No entanto, reduções na atividade da doença estão associadas com reduções no uso de serviços de atendimento à saúde e

custos.³¹ Pacientes empregados com LES têm maior absentismo no trabalho, perdas salariais e incapacidade para o trabalho que a população em geral.^{32,33} Em um estudo de 2013, funcionários horistas com LES relataram perder, em média, \$ 346/semana devido à sua condição.³² A perda do emprego é uma consequência comum do LES.¹⁰ Em um estudo cruzado de 143 pacientes ambulatoriais com LES, 42,7% dos pacientes relataram uma incapacidade formal para o trabalho em uma média de 9,2 anos de duração da doença.³³ Em um estudo coorte longitudinal conduzido entre 2002 e 2009, 33% (160/484) dos pacientes pararam de trabalhar durante o período de 4 anos do estudo.¹⁰

Além do aumento do uso dos recursos de sistema de saúde e redução na capacidade para o trabalho, os pacientes com LES têm função prejudicada afetando múltiplos aspectos de seu dia a dia (Figura 5). Em um estudo prospectivo de 829 pacientes com LES, 91% tiveram ≥ 1 atividade diária afetada pelo LES, e 49% não conseguiram realizar ≥ 1 atividade diária.³⁴ Na minha opinião, é importante que os médicos entendam esse impacto devastador no dia a dia dos pacientes.

Figura 5: Algumas das atividades diárias avaliadas afetadas pelo LES (N=829)³³



Quais foram as principais descobertas de uma pesquisa conduzida com pacientes com LES, seus cuidadores, e reumatologistas, que proporcionaram percepções sobre as experiências do paciente com essa condição? Quais oportunidades existem para melhorar a comunicação entre pacientes, cuidadores e profissionais de saúde?

como o lúpus, onde os médicos não podem confiar somente no resultado dos exames; ao invés disso, precisam avaliar continuamente o nível das funções de seus pacientes.³ Eu acredito que seja importante fazer perguntas para criar um diálogo, e algumas ferramentas estão disponíveis para isso. Os médicos também precisam garantir que seus pacientes com LES entendam que podem apresentar sintomas diferentes em momentos diferentes.²⁹ Devido ao fato de que os sintomas e a atividade de doença podem aumentar e diminuir, os pacientes devem ficar cientes de que podem não apresentar melhora linear durante o curso de sua doença.³ No meu consultório, tento deixar a comunicação mais aberta possível no tempo disponível durante as consultas. Recomendo que membros da família participem das consultas, porque podem fornecer informações que o paciente não fornece. Os pacientes também devem ser incentivados a entrar em contato com os consultórios de seus médicos entre as consultas se surgirem preocupações. Além disso, informo os pacientes sobre as associações de pacientes locais e on-line, seminários e palestras educacionais. Acho que pode ser útil usar uma abordagem multidisciplinar no controle de pacientes com LES, o que inclui terapia para pacientes que lidam com questões interpessoais e familiares devido à imprevisibilidade de sua doença ou que se preocupam em passar LES a seus filhos. Também oriento os pacientes sobre exercícios e alimentação.

*Dados da Pesquisa Nacional do Impacto do Lúpus 2011 financiada e desenvolvida pela GSK. Esta pesquisa incluiu 957 pessoas na comunidade com lúpus – 502 pessoas que relataram terem sido diagnosticadas com LES, 204 cuidadores (familiares ou amigos) de pessoas com lúpus e 251 reumatologistas.¹¹

Referências bibliográficas

- 1.** URAMOTO, KM. et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus. 1950-1992. *Arthritis Rheum*, 42(1): 46-50, 1999. **2.** TUTUNCU, ZN. et al. The definition and classification of systemic lupus erythematosus. In: WALLACE, DJ. et al. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007. p. 16-20. **3.** AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AD HOC COMMITTEE ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS GUIDELINES. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum*, 42(9): 1785-1796, 1999. **4.** CHAMBERS, SA. et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology*, 48(6): 673-675, 2009. **5.** UROWITZ, MB. et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res*, 64(1): 132-137, 2012. **6.** MOK, CC. et al. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 56(7): 481-490, 2003. **7.** CERVERA, R. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 46(4): 1019-1027, 2002. **8.** HOPKINSON, ND. et al. Clinical features and race-specific incidence/ prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*, 53(10): 675-680, 1994. **9.** GARRIS, C. et al. Healthcare utilization and cost of systemic lupus erythematosus in a US managed care health plan. *J Med Econ*, 16(5): 667-677, 2013. **10.** YELIN, E. et al. Longitudinal study of the impact of incident organ manifestations and increased disease activity on work loss among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*, 64(2): 169-175, 2012. **11.** GLAXOSMITHKLINE. New survey reveals lupus communication gap as many patients remain silent on true impact of disease, 2012. Disponível em: <<http://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/2012/new-survey-reveals-lupus-communication-gap-as-many-patients-remain-silent-on-true-impact-of-disease/>>. Acesso em: 25 ago. 2015. **12.** BERNATSKY, S. et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 54(8): 2550-2557, 2006. **13.** FERNANDEZ, M. et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum*, 57(4): 576-584, 2007. **14.** GOLDER, V. et al. Association of Asian ethnicity with disease activity in SLE: an observational study from the Monash Lupus Clinic. *Lupus*, 22(13): 1425-1430, 2013. **15.** ESDAILE, JM. et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 44(10): 2331-2337, 2001. **16.** WARD, MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 42(2): 338-346, 1999. **17.** KAUL, MS. et al. Association of systemic lupus erythematosus with angiographically defined coronary artery disease: a retrospective cohort study. *Arthritis Care Res*, 65(2): 266-273, 2013. **18.** JUNE, RR. et al. Peripheral vascular disease in systemic lupus patients. *J Clin Rheumatol*, 19(7): 367-372, 2013. **19.** MANZI, S. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol*, 145(5): 408-415, 1997. **20.** BASTIAN, HM. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*, 11(3): 152-160, 2002. **21.** DANILA, MI. et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology*, 48(5): 542-545, 2009. **22.** TAN, TC. et al. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol*, 39(4): 759-769, 2012. **23.** RAHMAN, P. et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 10(2): 93-96, 2001. **24.** TSOKOS, GC. Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med*, 365(22): 2110-2121, 2011. **25.** CHAN, VS-F. et al. Distinct roles of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 11(12): 890-897, 2012. **26.** CROW, MK. Developments in the clinical understanding of lupus. *Arthritis Res Ther*, 11(5): 245, 2009. **27.** LI, Y. et al. Monocyte and macrophage abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp*, 58(5): 355-364, 2010. **28.** HEINLEN, LD. et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*, 56(7): 2344-2351, 2007. **29.** McDONAGH, JE. et al. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 59(3): 230-232, 2000. **30.** NARAIN, S. et al. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med*, 164(22): 2435-2441, 2004. **31.** KAN, H. et al. A longitudinal analysis of costs associated with change in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Med Econ*, 16(6): 793-800, 2013. **32.** GARRIS, C. et al. Impact of systemic lupus erythematosus on burden of illness and work productivity in the United States. *Lupus*, 22(10): 1077-1086, 2013. **33.** UTSET, TO. et al. Correlates of formal work disability in an urban university systemic lupus erythematosus practice. *J Rheumatol*, 35(6): 1046-1052, 2008. **34.** KATZ, P. Disability in valued life activities among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 59(4): 465-473, 2008.

Este programa promocional foi desenvolvido com o patrocínio da GSK, com base na entrevista com R. Elaine Lambert, MD. A Dra. Lambert recebeu honorários pela participação neste programa.

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/0051/15 (1474823) – SET/15

ClinTopics® é uma marca registrada da BioPharm Communications LLC.

**INFORMAÇÕES
MÉDICAS**
medinfo@gsk.com

**FARMACO
VIGILÂNCIA**
farmacovigilancia@gsk.com

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



fazer mais
sentir-se melhor
viver mais