



Quais benefícios do rituximabe no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico?

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica com importante participação de linfócitos B autorreativos, principalmente através da produção de autoanticorpos. Nesse sentido, terapias envolvendo a depleção desses linfócitos B, como o que ocorre com o rituximabe (RTX), têm sido estudada para o controle da atividade da doença.

Até o presente momento, não existem evidências claras de que o RTX seja eficaz na indução de remissão em pacientes com nefrite lúpica refratária às terapias habituais ou com moderada à grave em atividade. Os trials LUNAR e EXPLORER falharam em atingir seus desfechos primários.

No entanto, ainda assim a medicação é recomendada por diversos guidelines para tratamento da nefrite lúpica refratária à ciclofosfamida e ao micofenolato mofetil, com bons resultados observados na prática clínica diária. Boas respostas também são observados nas manifestações hematológicas da doença, marcadamente plaquetopenia e anemia hemolítica, bem como em diversas outras manifestações da doença.

Remissão do lúpus eritematoso sistêmico com RTX

Além do seu uso como terapia de indução de remissão, o RTX vem sendo utilizado com sucesso na manutenção de remissão em pacientes com outras doenças reumatológicas sistêmica, especialmente nas vasculites ANCA-associadas, o que nos faz pensar sobre a possibilidade de utilizá-lo como terapia de manutenção em outras doenças autoimunes.

Cassia et al. publicaram recentemente um estudo multicêntrico de coorte retrospectiva acerca do uso do RTX como terapia de manutenção para pacientes com LES, no qual pacientes de três centros da Itália e um centro do Reino Unido foram avaliados.

Os pesquisadores incluíram pacientes que receberam pelo menos uma dose de rituximabe entre 2006 e 2014 e os classificaram de acordo com o número de doses recebidas: o primeiro grupo recebeu curso único de RTX (dose de indução habitual – 1 g nos D0 e D14 ou 375 mg/m² de superfície corporal por

semana por quatro semanas), enquanto que o segundo recebeu doses repetidas de RTX (terapia de manutenção), definidas como pelo menos três cursos consecutivos de RTX com intervalo de quatro a oito meses entre eles.

A atividade de doença foi avaliada conforme o escore do European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) e a avaliação do médico assistente, representado por uma variável categórica ordinal predefinida pelo grupo (0 – sem atividade; 1 – atividade leve; 2 – atividade grave).

Já a resposta ao tratamento foi dividida da seguinte forma: resposta completa (avaliação do médico de 0 ou 1, redução do escore da ECLAM em 50% e redução em 25% da dose de corticoide ou imunomoduladores exceto antimaláricos em relação ao baseline), resposta parcial (avaliação do médico 1 ou 2, redução do ECLAM entre 25 e 50% e redução da dose de imunomodulador entre 0 e 25%) e falha terapêutica (demais casos que não se enquadrassem em resposta completa ou parcial).

Reativação da doença (flare) foi considerada como aumento em pelo menos dois dos três parâmetros avaliados (avaliação médica, ECLAM e número/dose de imunossupressores e corticoide).

Além disso, os pacientes foram divididos em quatro grupos: doença leve, moderada e grave, conforme as diretrizes britânicas, e “poupador” de drogas, referindo-se a pacientes que receberam RTX no intuito de reduzir as doses e/ou número de corticoide ou imunossupressores. Tempo até reativação foi avaliada através da análise de sobrevivência da Kaplan-Meier e log-rank.

Com relação aos 147 pacientes incluídos, a mediana da idade foi acima de 40 anos em todos os grupos avaliados, com longo tempo de doença (mais de nove anos de duração em todos os grupos) e grande predomínio de pacientes brancos (mais de 90% em todos os grupos). A minoria dos pacientes recebeu RTX como primeira linha de tratamento (menos de 6% ao diagnóstico em todos os grupos).

Os resultados foram divididos em vários pontos, a saber:

- Após primeira dose de RTX, 27% dos pacientes apresentaram falha terapêutica, sendo que as taxas foram menores em pacientes com doença grave ou como poupador de imunossupressores/corticoide. Níveis mais elevados de C4 e um maior número de imunossupressores prévios se associaram com um maior risco de reativação da doença;
- Um total de 80 dos 147 pacientes incluídos (54%) receberam tratamento de manutenção com RTX. Nesse grupo, as taxas de resposta completa foram próximas de 50% ao longo de 24 meses e a proporção de pacientes sem corticoide aumentou de 14 para 41%. Desses 80, 65% apresentaram recorrências (1,06 recorrências por paciente); o principal preditor de recorrência foi a presença de artrite. Quando foram analisadas recorrências em órgãos maiores, as taxas aumentaram de 38 para 67% após a suspensão do RTX;
- Quando comparadas as duas estratégias, a taxa de recorrência foi semelhante entre os grupos. Se excluídas as reativações articulares, houve uma tendência a menor recorrência no grupo de manutenção com RTX ($p=0,10$);
- A presença de sintoma articular aumentou a chance de recorrência em 3,55 vezes (IC 95% 1,34-9,37)
- Com relação ao número de eventos adversos, as taxas foram maiores no grupo de dose única de RTX, quando comparado com o esquema de manutenção (53 vs. 24 eventos adversos graves por 100 pacientes-ano). A proporção dos diferentes tipos de eventos não diferiu entre grupos;
- O aumento do dano medido pelo SLICC-DI foi semelhante entre os grupos. O número de pacientes

que morreram durante o tratamento foi maior no grupo de manutenção com RTX (11,3 vs. 3%);

- Dentre os parâmetros laboratoriais avaliados, os níveis de complemento, quando reduzidos, aumentaram e se mantiveram estáveis no grupo de manutenção com RTX. Houve tendência à redução de IgM, com manutenção dos níveis de IgG nesse grupo. Tanto o anti-DNA quanto os níveis de CD19+ caíram no grupo de manutenção.

Com base nesses resultados relatados, podemos sugerir um perfil de paciente que mais se beneficiaria da terapia de manutenção com RTX: menores níveis de C4, curso de doença menos refratária e doença mais grave e ativa.

O uso de RTX como manutenção manteve a atividade de doença sob controle em boa parte dos pacientes e permitiu o desmame de corticoide e imunossupressores em 41% dos casos. No entanto, a recorrência foi frequente, principalmente se houvesse atividade musculoesquelética.

Apesar do bom controle da atividade de doença de maneira geral, o dano acumulado não diferiu entre os grupos. Além disso, o número de pacientes que morreram durante o tratamento foi maior no grupo de manutenção com RTX (11,3 vs. 3%).

Este estudo possui diversas limitações que precisam ser destacadas:

- O desenho retrospectivo implica em diversos vieses, especialmente de registro e de padronização de coleta de dados;
- Diferentes esquemas de RTX foram utilizados, dificultando a interpretação dos resultados;
- Os escores de avaliação de atividade não são os habitualmente utilizados (p.e., SLEDAI-2K) e os parâmetros de resposta não foram validados;
- Número de pacientes é reduzido;
- Há grande predomínio de pacientes brancos, com longa duração de doença e uso prévio de vários imunossupressores, prejudicando sua validade externa;
- Na imensa maioria dos pacientes, o RTX foi utilizado como terapias de resgate em pacientes refratários a outros imunossupressores;
- Por não ser um estudo de intervenção, não é possível comparar essa estratégia com outras já incorporadas na prática clínica.

Desse modo, essa publicação é um estudo original gerador de hipóteses, que precisa ser testado em ensaios com melhor qualidade metodológica para que possamos entender de fato o papel do RTX como terapia de manutenção no LES em atividade. Apesar de todas as limitações, os valores encontrados reforçam a percepção clínica de que o RTX provavelmente é uma terapia de manutenção útil no LES, particularmente no grupo acima descrito.

Conclusão

Os autores concluem que a terapia de manutenção com RTX é uma opção em potencial para pacientes com LES de difícil tratamento. Apesar disso, as recorrências são frequentes, especialmente naqueles com doença articular. O dano acumulado e o risco de recorrência parecem ser semelhantes entre os grupos de RTX dose única e de manutenção, mas estudos de intervenção comparando tais estratégias precisam ser conduzidos.

Não menos importante, é necessário que essa estratégia proposta pelos autores seja, de fato, comparada com os tratamentos de manutenção padrões para o LES, como azatioprina, micofenolato, metotrexato, entre outros, em ensaios clínicos head-to-head.

