

DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshu-ufpi.v7i3.6241>

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DE PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA EM PULSOTERAPIA COM CICLOFOSFAMIDA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFPI ENTRE 2018 E 2023

EVALUATION OF THE RESPONSE TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS UNDER PULSOTHERAPY WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AT THE UFPI UNIVERSITY HOSPITAL BETWEEN 2018 AND 2023

Kelly Josiane Oliveira Lustosa Leite¹, Gabriela Lustosa Said Uchôa², Jesse Nogueira Dantas Júnior³, Luana Maria Araujo Costa⁴

¹ Médica especialista em Clínica Médica no Hospital Universitário da UFPI. Graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Brasil. e-mail: lustosa.kjo@gmail.com 

² Docente de Clínica Médica da Universidade Federal do Piauí – Brasil, e-mail: gabisaid@hotmail.com

³ Médico especialista em Clínica Médica no Hospital Universitário da UFPI. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil. e-mail: jessenogueiradantas@gmail.com  

⁴ Médica especialista em Clínica Médica no Hospital Universitário da UFPI. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão, UFMA, Brasil. e-mail: luanaaraujo.c@hotmail.com  

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença de caráter inflamatório e crônico, multissistêmico, com uma ampla gama de manifestações clínicas e o diagnóstico é realizado através de critérios clínicos e laboratoriais. Em 50% dos casos, a doença afeta os rins, sendo a Nefrite Lúpica (NL) um importante fator de risco para a morbimortalidade na doença. **OBJETIVOS:** Teve como objetivo principal avaliar se houve remissão completa ou parcial da NL, no tempo adequado, com o tratamento com pulsoterapia com Ciclofosfamida no HU-UFPI nos últimos 5 anos. E como objetivos específicos: associar a resposta ao tratamento de pacientes com NL com o tempo médio de intervalo entre pulsoterapias e se houve remissão completa ou parcial após o tratamento; analisar a relação entre a quantidade total de ciclofosfamida administrada para imunossupressão (dose acumulada) e o desfecho renal, considerando o tempo total e se, após a implantação do hospital-dia, o tempo médio entre as pulsoterapias foi de acordo com o protocolo. **METODOLOGIA:** A pesquisa foi realizada, avaliando os prontuários eletrônicos de todos os pacientes acompanhados no HU-UFPI com diagnóstico de Nefrite Lúpica e que realizam tratamento com ciclofosfamida, entre 2018 e 2023. O estudo foi observacional, retrospectivo, longitudinal, descritivo e analítico. Foram avaliadas características clínicas-epidemiológicas dos pacientes, com as variáveis idade, sexo e classificação histológica da NL. As variáveis utilizadas para avaliação da resposta renal foram a creatinina, o cálculo da TFG (CKD-EPI) e a proteinúria de 24h no tempo 0 (quando houve a indicação da pulsoterapia) e após 6 meses a 1 ano depois da última sessão, assim

como, foi avaliada a dose acumulada de ciclofosfamida. Foi analisado, também, o tempo médio entre as pulsoterapias dos pacientes que iniciaram o tratamento após a implantação do serviço de hospital-dia no HU-UFPI. RESULTADOS: Foram analisados 62 prontuários, desses, 30 (48,4%) foram incluídos na análise. O tempo médio entre as pulsoterapias foi de $64,3 \pm 19,2$ dias e a dose acumulada de ciclofosfamida, ao final do tratamento, foi em média $5,6 \pm 1,1$ gramas e a dose/mês, $0,95\text{g}/\text{m}^2/\text{mês}$ naqueles que evoluíram com remissão completa. A média da creatinina basal foi significativamente menor após 6 a 12 meses do tratamento finalizado e houve um aumento significativo na média da Taxa de filtração glomerular (TFG). A Proteinúria/24 horas, teve sua média reduzida de 2968,67g para 537,95g ao final do tratamento, com significância estatística. Dos 30 pacientes incluídos, 24 (80%) completaram o esquema de indução com ciclofosfamida com 6 doses conforme o esquema NIH. Esses tiveram maior percentual de remissão total (95,8%). O Tempo médio entre as pulsoterapias foi maior ainda após a implantação do hospital-dia, em junho de 2022. CONCLUSÃO: Apesar de ter ocorrido atrasados entre as sessões de pulsoterapia em boa parte dos pacientes submetidos ao tratamento no serviço, os mesmos não foram prejudicados quanto à resposta renal, evoluindo com remissão, seja ela total ou parcial. E a implantação do hospital-dia, até agora, não se mostrou efetiva em obedecer ao tempo proposto no protocolo NIH.

Descritores: Nefrite Lúpica; Ciclofosfamida; Indução de Remissão.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an inflammatory and chronic disease, multisystemic, with a wide range of clinical manifestations and diagnosis is made through clinical and laboratory criteria. In 50% of cases, the disease affects the kidneys, with Lupus Nephritis (LN) being an important risk factor for morbidity and mortality in the disease. **OBJECTIVES:** The main objective was to evaluate whether there was complete or partial remission of LN, within the appropriate time, with treatment with pulse therapy with Cyclophosphamide at HU-UFPI in the last 5 years. And as specific objectives: to associate the response to treatment of patients with LN with the average time interval between pulse therapies and whether there was complete or partial remission after treatment; analyze the relationship between the total amount of cyclophosphamide administered for immunosuppression (accumulated dose) and renal outcome, considering the total time and whether, after the implementation of the day hospital, the average time between pulse therapies was in accordance with the protocol. **METHODOLOGY:** A research was carried out, evaluating the electronic medical records of all patients followed up at HU-UFPI with a diagnosis of LN and who underwent treatment with cyclophosphamide, between 2018 and 2023. The study was observational, retrospective, longitudinal, descriptive and analytical. Clinical-epidemiological characteristics of the patients were evaluated, with the variables age, sex and histological classification of LN. The variables used to evaluate renal response were creatinine, GFR calculation (CKD-EPI) and 24-hour proteinuria at time 0 (when pulse therapy was indicated) and after 6 months to 1 year after the last session, as well, an accumulated dose of cyclophosphamide was evaluated. The average time between pulse therapies for patients who started treatment after the implementation of the day hospital service at HU-UFPI was also analyzed. **RESULTS:** 62 medical records were analyzed, of which 30 (48.4%) were included in the analysis. The average time between pulse therapies was 64.3 ± 19.2 days and the accumulated dose of cyclophosphamide, at the end of treatment, was on average 5.6 ± 1.1 grams and the dose/month was $0.95\text{g}/\text{m}^2/\text{month}$ in those who developed complete remission. The mean baseline creatinine was significantly lower after 6 to 12 months of completed treatment and there was a significant increase in the mean glomerular filtration rate (GFR). Proteinuria/24 hours had its average reduced from 2968.67g to 537.95g at the end of treatment, with statistical significance. Of the 30 patients included, 24 (80%) completed the 6-dose cyclophosphamide induction regimen according to the NIH schedule. These had a higher percentage of total remission (95.8%). The average time between pulse therapies was even greater after the implementation of the day hospital, in June 2022. **CONCLUSION:** Although there were delays between pulse therapy sessions in most of the patients

undergoing treatment at the service, they were not harmed regarding renal response, progressing to remission, whether total or partial. And the implementation of the day hospital, so far, has not proven effective in complying with the time proposed in the NIH protocol.

Descriptors: Lupus Nephritis; Cyclophosphamide; Remission Induction.

Correspondência: Kelly Josiane Oliveira Lustosa Leite. Médica especialista em Clínica Médica no Hospital Universitário da UFPI (2022-2024). Bacharel em Medicina pela Universidade Estadual do Maranhão, egressa em 2020. Teresina, Piauí, Brasil. e-mail: lustosa.kjo@gmail.com

Editado por:
Carlos Eduardo Batista de Lima
Marcelo Cunha de Andrade
Revisado/Avaliado por:
Marcelo Cunha de Andrade
Carlos Eduardo Batista de Lima

Como citar este artigo (Vancouver):

Leite KJOL, Uchôa GLS, Dantas Júnior JN, Costa LMA. Avaliação da resposta ao tratamento de pacientes com Nefrite Lúpica em pulsoterapia com ciclofosfamida no Hospital Universitário da UFPI entre 2018 e 2023. J. Ciênc. Saúde [internet]. Set.-Dez. 2024 [acesso em: dia mês abreviado ano]; 7(3): 35-50. DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshu-ufpi.v7i3.6241>

Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* [Atribuição 4.0 Internacional](#)



INTRODUÇÃO

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença de caráter inflamatório e crônico, multisistêmico, com uma ampla gama de manifestações clínicas e que afeta predominantemente mulheres⁽¹⁾. O diagnóstico do LES é realizado através de critérios clínicos e laboratoriais e esses critérios são frequentemente revisados por entidades científicas internacionais em reumatologia. A última atualização foi publicada em 2019 e foi apoiado tanto pela European League Against Rheumatism (Eular), quanto pelo American College of Rheumatology (ACR). Deste modo, os critérios de classificação EULAR/ACR para LES, publicados em 2019, incluem o FAN (Fator antinuclear) positivo pelo menos uma vez, como critério de entrada obrigatório; seguidos por critérios agrupados em 7 domínios clínicos (constitucionais, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutânicos, sorológicos, musculoesqueléticos, renais) e 3 imunológicos (anticorpos antifosfolipídicos, proteínas complementares, anticorpos específicos do LES) e são pontuados de 2 a 10. Os pacientes acumulados ≥ 10 pontos e ≥ 1 critério clínico são classificados como LES⁽²⁾.

A doença afeta os rins em 50% dos casos, sendo a Nefrite Lúpica (NL) um importante fator de risco para morbidade e mortalidade na doença de muitos pacientes, e que apesar da terapêutica instalada, ainda termina evoluindo para Doença Renal Crônica (DRC) ou com a necessidade de terapia de substituição renal (TSR) em 10% dos casos. As manifestações renais podem ser leves, e muitas vezes, o acometimento renal será descoberto através de exames complementares, como o de urina e a Taxa de Filtração Glomerular (TFG), e por isso, os pacientes devem ser reavaliados com frequência. Ademais, ocorrendo a suspeita do envolvimento renal, uma biópsia deve ser considerada, uma vez que o procedimento poderá guiar a melhor a terapêutica e o prognóstico⁽³⁾.

A glomerulonefrite (GN) é a causa, no LES, mais frequente do uso de corticosteroides (CE) e

imunossupressores, além de ser uma das principais causas de hospitalização. Semelhantemente ao acometimento de outros sistemas, a NL apresenta diferentes graus de gravidade, alternando períodos de atividade e remissão, que guia o agente terapêutico a ser instituído, junto com a biópsia renal. Quando não é possível realizá-la, marcadores clínicos e laboratoriais podem ajudar nesta decisão⁽⁴⁾. Os principais objetivos do tratamento da NL são: alcançar a remissão rápida da doença, completa ou parcial; prevenir progressão para DRC; minimizar a toxicidade associada ao tratamento e preservar a fertilidade⁽⁵⁾.

O tratamento para a NL é dividido em duas fases: indução e manutenção, e deve ser realizado no menor tempo possível, de acordo com as recomendações das principais instituições de reumatologia, uma vez que o atraso no diagnóstico e tratamento está relacionado à baixa sobrevida do paciente e progressão para doença renal terminal, com a necessidade de TSR⁽⁵⁾. Ele consiste em medidas específicas para a atividade de doença e outros cuidados, como atualização do calendário vacinal e profilaxias antimicrobianas.

Os atuais protocolos de tratamento amplamente aceitos para NL classes III ou IV, associados ou não à classe V, incorporam altas doses de corticosteroides e o uso de Micofenolato de Mofetila (MMF) ou Ciclofosfamida (CFM) para controlar a inflamação e a autoimunidade (DALL, *et al.*, 2015)⁽⁶⁾. A CFM pode ser administrada por via oral ou intravenosa e, se intravenosa, em dose padrão (designada como regime NIH - 0,5 a 1 g/m² de superfície corpórea a cada mês, por 6 meses) ou em dose baixa (regime euro-lúpus – 500mg, quinzenalmente, por 3 meses). A imunossupressão de alta intensidade é administrada nos primeiros 3-6 meses e depois substituída por MMF ou azatioprina (AZA) para manter a supressão da autoimunidade e inflamação e, assim, prevenir a exacerbação.

Em resumo, o tratamento é iniciado com doses altas de corticosteroides (CE) (associados aos agentes imunossupressores), com Metilprednisolona (MP) na

dose 0,5 a 1 g/dia (E.V), com posterior redução da dose para prednisona 0,5 a 1 g/kg/dia durante três a quatro semanas, progredindo para doses ainda mais baixas, até alcançar algo entre 5 e 10mg/dia. Para a GN mesangial (Classes I e II), basta o CE e a hidroxicloroquina para indução e manutenção, podendo ser associado o micofenolato de mofetila ou a azatioprina se houver uma proteinúria persistente > 1g/24 horas ou Relação Proteinúria/Creatininúria (RAC) > 1. Para as GN proliferativas (Classes III e IV), a Eular recomenda, para indução, a administração de CFM em doses baixas: 500 mg (E.V), a cada duas semanas por três meses – regime euro-lupus; ou sob o regime NIH, na dose de 0,5 a 1 g/m² (E.V) de superfície corpórea, a cada mês, por seis meses; ou, ainda, fazer uso de MMF (2 a 3 g/dia), também por 6 meses; esse último – NIH - é o esquema escolhido pelo serviço do Hospital Universitário da UFPI (HU-UFPI) para indução da remissão; para manutenção, AZA ou MMF. Para a GN membranosa (Classe V), a terapia de indução com CFM é similar à outra classe, embora nessa seja possível utilizar a AZA também na indução. A manutenção também é similar, podendo ser usada o MMF e AZA. É relevante lembrar que o objetivo do tratamento é a remissão parcial ou completa em seis a doze meses.

De acordo com a última atualização de recomendações da EULAR para tratamento da nefrite lúpica, publicada em 2019, a resposta renal completa (ou remissão total) é definida, ao final do tratamento, como: proteinúria <0,5–0,7 g/24 horas em 6 a 12 meses e a resposta (ou remissão) parcial, definida como a redução de pelo menos 50% na proteinúria em 6 meses⁽⁷⁾. Uma atualização de recomendações, também da EULAR, publicada em 2023, diz que a redução da proteinúria ≥25% e 50% aos 3 e 6 meses, respetivamente, e abaixo de 500-700 mg/dia aos 12 meses, todos com TFG dentro de 10% da linha de base se configura como resposta renal, não diferenciando entre os termos parcial e total⁽⁸⁾.

Em junho de 2022 foi implantado no HU-UFPI, o serviço de hospital-dia para os pacientes em pulsoterapia com CFM. O Hospital-Dia é uma

modalidade de assistência médica para pacientes que precisam permanecer sob cuidados por até 12 horas. A legislação que trata de Hospital-dia é a Portaria GM/MS N° 44, de 10 de janeiro de 2001. Não apenas os doentes com acometimento renal poderiam ser beneficiados, mas também, aqueles com outros sistemas afetados, por exemplo, o pulmonar. As vantagens do hospital-dia são inúmeras, dentre elas: maior comodidade do paciente, menor custo para a sociedade e instituições, maior sobre e rotatividade de leitos e menores taxas de complicações relacionadas à uma internação mais prolongada, como intercorrências infecciosas.

O interesse em desenvolver essa pesquisa, ocorreu devido a nefrite lúpica ser uma doença potencialmente grave, de tratamento prolongado, com elevada mortalidade, que pode evoluir para insuficiência renal crônica terminal e com a necessidade de terapia substitutiva renal. Deste modo, reconhecer os desafios enfrentados pela população em pulsoterapia no serviço de referência do Piauí, quanto ao acesso aos serviços de saúde e ao tratamento proposto para a doença traz benefícios diretos, tanto para os pacientes e familiares, como para o serviço, que atualmente é referência no Estado. A partir deste levantamento de dados, foi possível determinar se o serviço de referência para pulsoterapia com ciclofosfamida para nefrite lúpica, no Piauí segue o tempo proposto pelo esquema NIH, regime escolhido pelo serviço e se, após a implantação do Hospital-Dia no HU-UFPI, houve melhorias aos pacientes com NL dependentes do serviço de saúde.

O objetivo geral desta pesquisa é, portanto, avaliar se houve remissão completa ou parcial da NL, no tempo adequado, com o tratamento com pulsoterapia com Ciclofosfamida no Hospital Universitário da UFPI (HU-UFPI) nos últimos 5 anos. E os objetivos específicos são: associar a resposta ao tratamento de pacientes com nefrite lúpica com o tempo médio de intervalo entre pulsoterapias e se houve remissão completa ou parcial após o tratamento; analisar a relação entre a quantidade total de ciclofosfamida administrada para imunossupressão (dose acumulada e média mensal) e o desfecho renal, considerando o tempo total e se após a

implantação do hospital-dia, em junho de 2022, o tempo médio entre as pulsoterapias foi de acordo com o protocolo utilizado no serviço.

METODOS

A presente pesquisa foi realizada, utilizando os dados contidos nos prontuários eletrônicos de todos os pacientes acompanhados na reumatologia do HU-UFPI com diagnóstico de Nefrite Lúpica e que realizam tratamento com ciclofosfamida, no período de 2018 a 2023, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI).

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, longitudinal, descritivo e analítico. Foram avaliados os prontuários dos pacientes que realizaram pulsoterapia com ciclofosfamida por nefrite lúpica, no período de 2018 a 2023, que foram submetidas a pulsoterapia com ciclofosfamida no HU-UFPI, observando os critérios de inclusão e exclusão e mediante revisão de prontuário eletrônico.

Foram incluídos os prontuários de pacientes com diagnóstico de nefrite lúpica, com ou sem biópsia renal, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que foram submetidos a pulsoterapia com ciclofosfamida no HU-UFPI entre 2018 e 2023, sob o esquema NIH, na dose de 0,5 a 1 g/m² (E.V) de superfície corpórea, a cada mês, por seis meses. Foram excluídos do estudo pacientes que não utilizaram o regime NIH; que tiveram o diagnóstico de NL, mas que tenham utilizado outro imunossupressor para indução da remissão; que não têm dados suficientes em prontuário para análise da resposta à terapia de indução da remissão. Aqueles que tiveram a solicitação de dispensa do TCLE por inviabilidade de contato, será incluído na pesquisa. Os pacientes que iniciaram o tratamento após a implantação do serviço de hospital-dia no HU tiveram o tempo médio entre as pulsoterapias analisadas, apesar de não ter sido possível a avaliação da resposta renal por dados insuficientes em prontuário.

A pesquisa foi desenvolvida em conformidade com as normas vigentes expressas na Resolução 466 de dezembro de 2012 e resoluções complementares do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFPI, e no seu desenvolvimento foram observadas as orientações e demais normas e recomendações éticas para a realização de pesquisas no Brasil. Foi entregue uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos participantes que se deslocaram até o HU-UFPI para participar da pesquisa e outra via permanece com o pesquisador. Quando houve inviabilidade de contato para aquisição do TCLE, tendo em vista o desenho retrospectivo, observacional e que envolveu o uso de informações disponíveis em prontuários médicos de pacientes, das mais variadas localidades do estado do Piauí, foi solicitada a dispensa do TCLE. O material foi coletado em conformidade com as orientações da Carta Circular nº 039/2011/CONEP sobre o uso de dados de prontuários para fins de pesquisa. Os dados coletados são de uso exclusivo do pesquisador, sendo utilizado com a única finalidade de fornecer elementos para a realização deste projeto de pesquisa, dos artigos e publicações que dela resultem. Foi assegurada a confidencialidade dos dados e das informações que possibilitem a identificação dos participantes.

Os dados foram submetidos a processo de digitação, utilizando-se planilhas do aplicativo Microsoft Excel, sendo posteriormente exportados e analisados nos softwares Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 29.0 e RStudio, versão 3.3.0.

As características contínuas que se distribuírem de forma normal (Gaussiana) foram expressas por meio da média \pm desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas por meio de frequências e apresentadas em tabelas. Gráficos de barras foram utilizados para apresentar as frequências de remissão, frequências de remissão por esquema de indução completo. A evolução da proteinúria e da TFG ao longo das avaliações foram apresentadas por meio de gráficos de perfis médios. A evolução da frequência de remissão completa ao longo das avaliações foi apresentada por

meio de gráfico de pontos com linha. Para testar o pressuposto de normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk e para o pressuposto de igualdade de variâncias o teste de Bartlett ou de Levene.

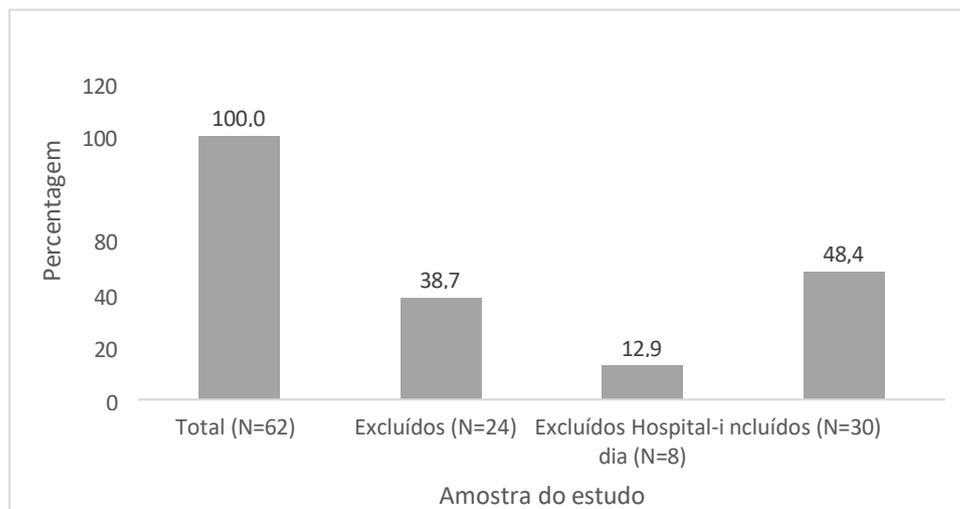
A comparação dos valores quantitativo entre os grupos independentes foram realizadas utilizando-se do teste t-Student ou U Mann-Whitney. Nos grupos dependentes, foi aplicado o teste t pareado. As hipóteses testadas foram todas bilaterais e foi adotado como critério de diferença estatisticamente significativa um valor de p menor do que 0,05 (5%).

RESULTADOS

Foram analisados 62 prontuários de pacientes com Nefrite Lúpica entre o período de 2018 a 2023, desses, 30 (48,4%) foram incluídos na análise. Dos 32 (51,6%)

pacientes excluídos da análise, 1 (1,61%) paciente não completou o tratamento por ter apresentado efeitos adversos da ciclofosfamida e foi mudado o imunossupressor, 1 (1,61%) paciente não apresentava classe histológica da nefrite lúpica que se beneficiaria com imunossupressão, 11 (17,74%) pacientes perderam o seguimento da especialidade, 8 (12,9%) pacientes utilizaram outro imunossupressor para indução da remissão e 3 (4,83%) pacientes utilizaram outro protocolo de tratamento, que não foi o NIH. Além disso, 8 (12,9%) pacientes que iniciaram o tratamento após a implantação do hospital-dia foram excluídos da análise inicial por não terem terminado o tratamento a tempo da avaliação de dados para avaliação da remissão, mas estes tiveram o tempo médio entre as pulsoterapias que realizaram avaliados. (Gráfico 1)

Gráfico 1 - Descrição da amostra do estudo.



Fonte: Autores da pesquisa.

A idade média dos pacientes no início do tratamento, ou seja, na primeira dose de ciclofosfamida foi de $33,7 \pm 8,9$ anos, sendo a idade mínima 23 e a máxima, 52 anos. O sexo predominante foi o feminino, contando com 23 pacientes (76,7%). Houve predominância, também, de pacientes que realizaram biópsia e apenas 4 (13,3%) pacientes não realizaram o procedimento e o tratamento foi realizado de forma

empírica. A classe histológica IV da NL foi predominante entre os pacientes, contando com 14 pacientes (53,8%) e desses, 3 (11,5%) eram associados também à classe V; 11 pacientes (42,3%) eram portadores da classe III e 6 desses (23,1%) tinham associação com a classe V. Houve 1 paciente (3,87%) que realizou a biópsia, mas que apresentou resultado inconclusivo, também sendo realizado o tratamento de forma empírica. O tempo

médio entre as pulsoterapias com ciclofosfamida foi de 64,3 ± 19,2 dias, variando entre 34 e 106 dias e a dose acumulada de ciclofosfamida, ao final do tratamento, foi em média 5,6 ± 1,1 gramas. (Tabela 1)

Tabela 1 - Descrição das variáveis demográficas e histológica.

Variáveis	N	%
Idade (em anos)		
Mínimo - Máximo	23 - 52	-
Mediana	31	-
Média (desvio padrão)	33,7 (8,9)	-
Sexo		
Feminino	23	76,7
Masculino	7	23,3
Total	30	100,0
Biopsia		
Não	4	13,3
Sim	26	86,7
Total	30	100,0
Classe histológica		
Classe III	5	19,2
Classe III/V	6	23,1
Classe IV	11	42,3
Classe IV/V	3	11,5
Inconclusiva (os achados de if não permitem caracterizar, de forma definitivas)	1	3,8
Total	26	100,0
Tempo médio entre as pulsoterapias (em dias)		
Mínimo - Máximo	34 - 106	-
Mediana	67	-
Média (desvio padrão)	64,3 (19,2)	-
Dose de ciclofosfamida acumulada		
Mínimo - Máximo	3 - 8	-
Mediana	6	-
Média (desvio padrão)	5,6 (1,1)	-
Remissão		
Não houve remissão	2	6,7
Parcial	1	3,3
Completa	27	90,0
Total	30	100,0

Fonte: Autores da pesquisa.

Conforme Tabela 2, nos pacientes que apresentaram remissão, a média da creatinina basal foi significativamente (p -valor=0,042) menor no final das pulsoterapias (média inicial=1,58mg/dL; média final=1,25mg/dL) e por consequência, houve um

aumento significativo (p -valor=0,046) na média da Taxa de filtração glomerular (TFG), passando da média 77,25ml/min/1,73m² (inicial) para 86,16ml/min/1,73m² (final). Na Proteinúria de 24 horas, a média reduziu de 2991,74g para 266,41g. Esta redução foi significativa ao

nível de 5% (p-valor<0,001). Já nos pacientes que não apresentaram remissão, a média de creatinina foi de 1,33mg/dL para 1,49mg/dL, ao mesmo tempo que a média da TFG também subiu, de 57,57 ± 22,97 para 69,21 ± 56,96. Quanto à proteinúria de 24 horas, houve

aumento dos valores, de uma média de 1971,05g ± 560,38 para 4252,10g ± 1056,56, entretanto, para os pacientes sem resposta, não houve significância estatística.

Tabela 2 - Comparação dos parâmetros laboratoriais entre o início e o fim das pulsoterapias com ciclofosfamida.

Variáveis	Pulsoterapia		P-valor
	Inicial	Final	
	Média ± DP	Média ± DP	
Não houve remissão			
Creatinina basal (mg/dL)	1,33 ± 0,51	1,49 ± 1,11	0,777
Taxa de filtração glomerular (TFG)	57,57 ± 22,97	69,21 ± 56,96	0,713
Proteinúria de 24 horas (g)	1971,05 ± 560,38	4252,10 ± 1056,56	0,296
Remissão Completa			
Creatinina basal (mg/dL)	1,58 ± 1,39	1,25 ± 1,01	0,043*
Taxa de filtração glomerular (TFG)	77,25 ± 34,00	86,16 ± 27,04	0,046*
Proteinúria de 24 horas (g)	2991,74 ± 1527,32	266,41 ± 176,83	<0,001*

*Significativo ao nível de 5%.

Fonte: Autores da pesquisa.

De acordo com a Tabela 3, houve relação estatística entre Tempo médio entre as pulsoterapias (em dias) e Dose de ciclofosfamida acumulada com a Remissão completa (p-valor<0,05). O tempo médio entre as pulsoterapias foi maior nos pacientes que tiveram remissão total, sendo de 67,1 ± 18,7 dias. Já naqueles que não apresentaram remissão, o tempo médio foi de 40,5 ± 3,5 dias. Já o tempo médio,

independente da resposta renal, foi de 64,1 ± 18,8 dias. Ademais, a dose de ciclofosfamida acumulada média também foi maior nos pacientes com remissão total, sendo de 5,7 ± 1,0 gramas e a dose por mês de 0,95g/m²/mês e naqueles sem resposta, a dose acumulada foi de 4,0 ± 1,4 gramas e por mês, em média 0,66g/m²/mês.

Tabela 3 - Associação da resposta ao tratamento com o tempo médio de intervalo entre pulsoterapias e dose de ciclofosfamida acumulada.

Variáveis	Remissão		P-valor
	Não houve remissão	Completa	
	Média ± DP	Média ± DP	
Tempo médio entre as pulsoterapias (em dias)	40,5 ± 3,5	67,1 ± 18,7	0,048*
Dose de ciclofosfamida acumulada (g)	4,0 ± 1,4	5,7 ± 1,0	0,035*

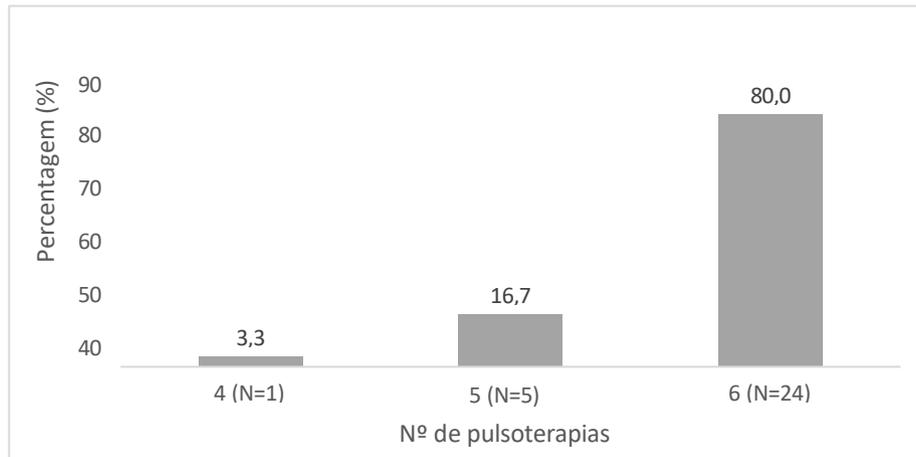
*Significativo ao nível de 5%.

Fonte: Autores da pesquisa.

Nem todos os pacientes completaram o esquema de indução da remissão com ciclofosfamida e o gráfico 2 mostra a distribuição do número de pulsoterapias nos pacientes incluídos no estudo, evidenciando que 1 paciente (3,3%) realizou apenas 4 sessões de

pulsoterapia, 5 pacientes (16,7%) realizaram 5 sessões e 24 pacientes (80%) completaram o esquema de indução com ciclofosfamida com 6 doses conforme o esquema NIH.

Gráfico 2 - Distribuição do número de pulsoterapias



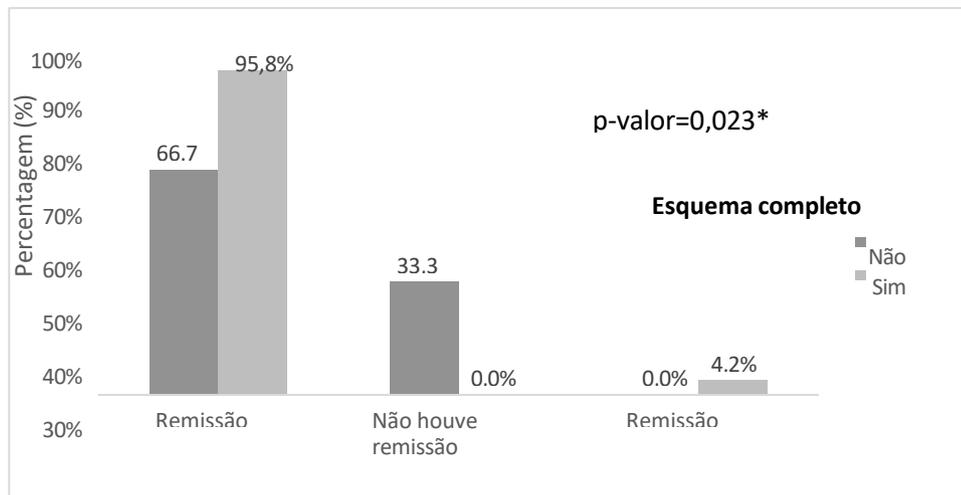
Fonte: Autores da pesquisa.

Conforme Gráfico 3, os pacientes com esquema completo tiveram maior percentual de remissão, apresentando tal resposta em 100% dos casos, sendo que 95,8% tiveram remissão total e 4,2% a remissão

apresentaram o maior percentual de não remissão (33,3%), apesar de 66,7% terem evoluído com remissão total. Este resultado é significativo ao nível de 5% (p-valor=0,023).

Fonte: Autores da pesquisa.

Gráfico 3 - Associação entre esquema completo e remissão

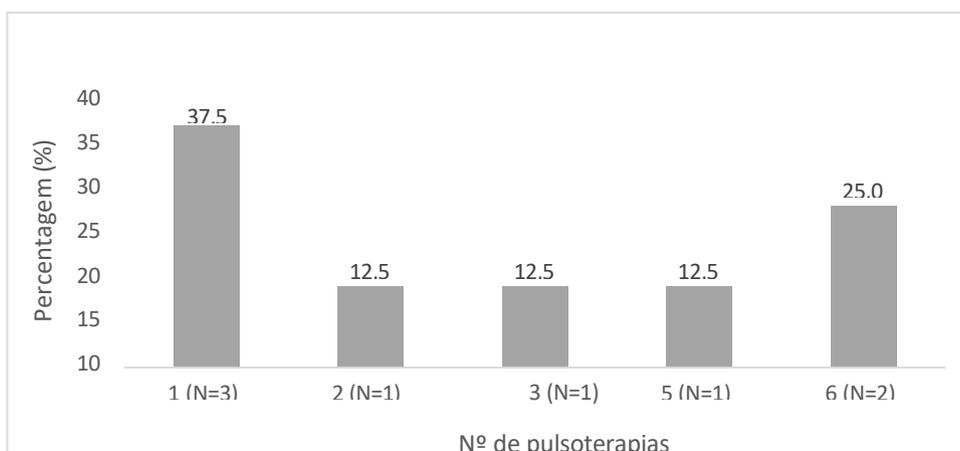


Fonte: Autores da pesquisa

Apesar de não ser possível a análise da resposta de remissão da NL nos 8 pacientes que iniciaram o tratamento após junho de 2022 (implantação do serviço de hospital-dia), por não terem terminado o esquema a tempo da análise de dados desta presente pesquisa, foi possível avaliar o número de sessões e o intervalo médio entre elas. 3 (37,5%) dos 8 que iniciaram após

junho de 2022 foram submetidos a apenas 1 sessão, não sendo possível avaliar tempo médio de intervalo; 1 (12,5%) paciente foi submetido a 2 sessões; 1 (12,5%) paciente a 3 sessões; 1 (12,5%) paciente a 5 sessões e 2 (24%) completaram o esquema de indução, com 6 sessões. Nenhum dos 8 tinham dados suficientes para análise da resposta. (Gráfico 5)

Gráfico 4 - Distribuição do número de pulsoterapias após a implantação do hospital-dia.



Fonte: Autores da pesquisa.

Em média foram realizadas 3,1 pulsoterapias com desvio padrão de 2,1, para o mesmo período de implantação. (Tabela 4).

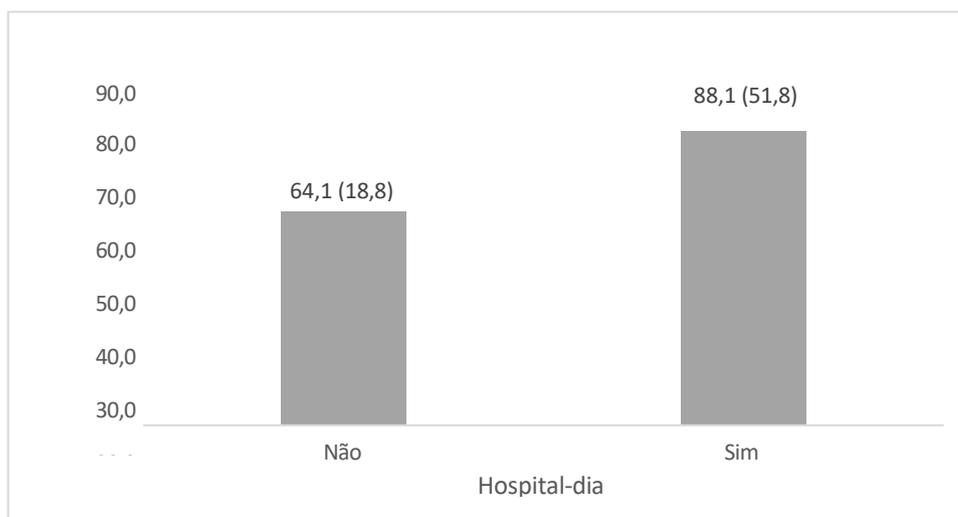
Tabela 4 - Estatísticas descritivas da quantidade de as pulsoterapias após a implantação do hospital-dia.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Pulsoterapias	8	1	6	3,1	2,1

Fonte: Autores da pesquisa

No Gráfico 5, o Tempo médio entre as pulsoterapias (em dias) foi maior após a implantação do hospital-dia (em junho de 2022), sendo de $88,1 \pm 51,8$ dias, entretanto, as médias não diferiram ao nível de 5%

de significância (p -valor=0,383). Isso ocorreu devido ao tamanho da amostra de pacientes após a implantação do hospital-dia ser muito pequena.

Gráfico 5 - Tempo médio de internação entre as pulsoterapias após a implantação do hospital-dia.

Fonte: Autores da pesquisa.

DISCUSSÃO

Dos pacientes com diagnóstico de Nefrite Lúpica, que foram tratados entre 2018 a 2023, 32 foram excluídos da análise, por motivos diversos, entre eles: intolerância à ciclofosfamida – neste caso específico, foi evidenciado alterações cutâneas que dificultavam o prosseguimento terapêutico. Existem descrições na literatura sobre alterações dermatológicas associadas à ciclofosfamida, algumas mais significativas, justificando a mudança terapêutica.

A ciclofosfamida é um agente antimetabólico e citotóxico e é geralmente considerada um medicamento poupador de corticoesteróides. Seus efeitos colaterais cutâneos incluem eflúvio anágeno, faixas pigmentadas nos dentes, eritema acral e hiperpigmentação difusa da pele e unhas⁽⁹⁾, além de poder estar associado a Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tópica (NET). Existem poucas publicações sobre esses efeitos adversos à ciclofosfamida. Assier-Bonnet, et al, relatou 2 casos de Síndrome de Stevens-Johnson associados à ciclofosfamida no *Jornal Britânico de Dermatologia*, em 1996; Em 2016, Sasak, et al.⁽¹⁰⁾ descreveu um caso

de NET associado à Ciclofosfamida (CFM). Esse e outros efeitos colaterais associados à ciclofosfamida são comuns, embora nem sempre tão severos a ponto de descontinuar a terapia, mas podem interferir no desfecho se houver baixa aceitação do paciente. Em um estudo realizado em 2005 na Universidade Federal do Ceará, que tinha como objetivo: “Avaliar os principais efeitos colaterais que ocorrem durante o tratamento com pulsoterapia de ciclofosfamida em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico, bem como analisar quais fatores estariam mais associados com a irregularidade do tratamento”, 60% dos pacientes pensaram em desistir do tratamento por conta dos efeitos colaterais⁽¹¹⁾.

Além disso, pacientes também foram excluídos da análise, por serem portadores de classes histológicas distintas das III e IV, associados ou não à classe V, uma vez que a terapia imunossupressora não é utilizada para tratamento da glomerulonefrite mesangial mínima (classe I), mesangial proliferativa (classe II) ou esclerosante (classe VI)⁽¹²⁾. Também foram excluídos devido a escolha de outro imunossupressor para indução da remissão como o micofenolato de mofetila (MMF) ou, ainda, por escolha de outro protocolo e por último, por perda de

seguimento dos pacientes, assim como por dados incompletos no prontuário. Um ensaio de 24 semanas, publicado em 2005 na *New England Journal of Medicine*, mostrou que o MMF foi mais eficaz que a CFM na indução da remissão, além de ter apresentado um perfil de segurança mais favorável⁽¹³⁾, já em um estudo controlado, randomizado e multicêntrico em Nefrite Lúpica de 2009, não houve superioridade do MMF em relação à CFM quanto ao desfecho renal⁽¹⁴⁾, apesar de outras variáveis serem consideradas ao se escolher um imunossupressor em detrimento do outro. A CFM é a primeira escolha no nosso serviço por ser mais disponível que o MMF. Três, dos 32 pacientes excluídos da análise utilizaram outro protocolo de tratamento, com o uso de doses altas mensais por 12 meses e não existe uma análise comparativa entre esse esquema e o NIH, entretanto, um estudo de 2010 comparou esse primeiro esquema com o esquema Euro-lupus (500 mg de CFM a cada 2 semanas por 3 meses) e depois de 10 anos, não se observou diferença estatística quanto à piora de função renal, evolução para doença renal terminal ou morte⁽¹⁵⁾.

A idade média dos pacientes no início do tratamento, ou seja, na primeira dose de ciclofosfamida foi de $33,7 \pm 8,9$ anos e o sexo predominante no estudo foi o feminino, e isso é corroborado pela literatura, uma vez que o LES é mais prevalente em mulheres do que em homens em todas as faixas etárias e populações; A razão mulher/homem é maior na idade reprodutiva, variando entre 8:1 e 15:1, e é menor em crianças pré-púberes, por volta de 4:3.⁽³⁾ Não foi descrita em nossa pesquisa a presença da doença em pacientes menores que 18 anos, devido ao perfil do nosso serviço.

Houve predominância, também, de pacientes que realizaram biópsia. E para aqueles que não realizaram, o tratamento foi feito de forma empírica. A classe histológica IV da NL foi predominante entre os pacientes, podendo ou não ter associação com a classe V em nossa análise. Em seu trabalho de conclusão de residência em clínica médica do HU-UFPI, de Araújo, *et al.* (2022)⁽¹⁶⁾ concluiu, após análise

dos perfis das biópsias renais dos portadores de Nefrite Lúpica que fizeram seguimento no HU-UFPI, entre 2019 e 2022, que a classe histológica IV é predominante no serviço, preenchendo 53,8% das biópsias renais, compatível com nossa análise, também de 53,8% dos histopatológicos coletados configurando-se como classe IV. Esse dado se assemelha ao estudo de Vila (2016)⁽¹⁸⁾, onde 60,5% tinham nefrite lúpica proliferativa, o estudo citado não fez a diferenciação entre as classes III ou IV, mas há descritos na literatura que a classe IV é mais prevalente que a III, além de ser a forma mais grave¹⁷. Quanto aos pacientes que não realizaram a biópsia e tiveram seu tratamento guiado empiricamente, é possível realizar dessa forma, apesar de não ser ideal, uma vez que marcadores clínicos e laboratoriais podem sugerir a classificação histológica da glomerulonefrite⁽⁴⁾.

O tempo médio entre as pulsoterapias com CFM dos pacientes incluídos no estudo foi de $64,3 \pm 19,2$ dias. Nos pacientes que evoluíram com remissão total, o tempo médio foi maior e nos que não apresentaram remissão, foi menor. Já naqueles pacientes que iniciaram o tratamento após junho de 2022 (implantação do serviço de hospital-dia) foi de ainda maior. Esse resultado não é compatível com o proposto: o protocolo NIH. Porém, o atraso entre as sessões não impediu o resultado positivo quanto ao desfecho renal, desde que os pacientes tenham realizado as 6 doses, uma vez que, independentemente do tempo médio entre as sessões, todos os pacientes que completaram o esquema apresentaram remissão da doença, seja ela parcial ou total. Por outro lado, os pacientes que foram submetidos a menos de 6 doses de ciclofosfamida tiveram uma taxa significativa de refratariedade, em 33,3% dos casos. O atraso é relatado também em outros centros. Na pesquisa de Medeiros, Diógenes e Macedo, foi relatado atraso na administração de Ciclofosfamida em 32,8% das avaliações, tendo como principais razões: infecções e motivos pessoais¹¹. Percebe-se a relevância, para o

desfecho renal, da quantidade de sessões em que o paciente é submetido, uma vez que todos os pacientes que completaram o esquema entraram em remissão, o que não é verdade para aqueles que não completaram o protocolo.

Em relação à dose acumulada da CFM, ao final do tratamento e à dose média por m² de superfície corpórea por mês, para os que apresentaram remissão total foi maior do que naqueles sem resposta. Todavia, a dose utilizada em ambos os cenários está dentro do preconizado no protocolo NIH, que é de 0,5 a 1g/m²/mês. Um estudo multicêntrico e prospectivo publicado em 2002, que comparou a eficácia do curso de CFM em baixas doses e altas doses, concluiu que um regime indutor de remissão de baixas doses atinge resultados clínicos comparáveis aos obtidos por um regime que utiliza doses mais altas⁽¹⁹⁾. No presente estudo, observou-se que a dose foi maior nos pacientes que entraram em remissão clínica da doença. É importante salientar que maiores doses de CFM estão associadas a maior toxicidade e cerca de 25% dos pacientes evoluem com infecção por herpes zoster, 26% com outras infecções graves e, ainda, 52% das mulheres podem apresentar falência ovariana⁽¹⁸⁾. Tais variáveis não foram analisadas nesta pesquisa.

Observou-se que a média da creatinina basal foi menor ao final da fase de indução da remissão, assim como, houve um aumento na média da Taxa de filtração glomerular (TFG), nos pacientes que entraram em remissão da doença. Além de que, a Proteinúria de 24 horas reduziu, com significância estatística. Isso compreende o proposto, uma vez que é esperada a melhora da função renal e a queda da proteinúria em 24 horas e, embora o tratamento para indução da remissão da NL tenha como personagem principal a imunossupressão, outros fatores também devem ser levados em consideração e por certo estão, também, associados à melhora desses parâmetros, como o uso de antimaláricos, droga que todos os pacientes (a menos que haja contraindicação) devem fazer uso, dada a evidência de que a falta de uso desses pode estar associada a um aumento nas falhas

do tratamento de NL, assim como o uso de corticoesteroides para controle rápido da inflamação e outras medidas para o tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico⁽⁶⁾.

CONCLUSÃO

A partir desta pesquisa foi possível avaliar a resposta ao tratamento com ciclofosfamida de pacientes com nefrite lúpica com classificação histológica III e IV, associados ou não à classe V, assim como analisar o tempo médio entre as sessões necessárias para finalizar o tratamento de indução da remissão, antes e depois da implantação do hospital-dia, modalidade de atendimento médico que tem como principal objetivo otimizar o tratamento proposto; assim como, analisar a relação entre a quantidade total de ciclofosfamida administrada para imunossupressão (dose acumulada e média mensal) e o desfecho renal, considerando o tempo total.

Concluimos que as pulsoterapias com ciclofosfamida não seguiram o tempo preconizado no protocolo NIH, que deveria ser de 30 dias entre cada sessão, passando desse tempo nos grupos avaliados. Apesar do tempo médio não obedecer ao proposto, todos os pacientes que completaram as 6 sessões entraram em remissão da doença. Já naqueles que não completaram o esquema, 1/3 deles não apresentaram remissão da doença, sendo necessária a escolha de outra modalidade terapêutica ou, ainda, evoluíram com a necessidade de terapia de substituição renal. A dose acumulada de ciclofosfamida foi maior para os pacientes que tiveram remissão completa, mas dentro da faixa preconizada pelo esquema NIH, que é de 0,5 a 1 g/m²/mês.

A partir de junho de 2022, os pacientes com nefrite lúpica com necessidade de pulsoterapia com ciclofosfamida, teriam suas sessões em uma modalidade diferente de internação – o hospital-dia. Os pacientes que iniciaram nesse período tiveram um

tempo médio entre as sessões maior que o proposto. Conclui-se, portanto, que a implantação do hospital – dia, até o presente momento, não foi efetiva quanto ao cumprimento do tempo médio entre as pulsoterapias com ciclofosfamida, isso pode ser associado, a fatores singulares dos pacientes e não necessariamente ao sistema como um todo, entretanto, por ser uma amostra muito pequena, não é possível, ainda, realizar esta associação.

A Nefrite Lúpica é uma doença potencialmente grave, de tratamento prolongado, com elevada mortalidade, que pode evoluir para insuficiência renal crônica terminal e com a necessidade de terapia substitutiva renal se não for tratada adequadamente. Deste modo, é um desafio para o serviço que é referência na atuação de pacientes com Nefrite Lúpica, no Estado do Piauí encontrar e organizar maneiras em que esses pacientes tenham acesso ao melhor tratamento possível, obedecendo o tempo proposto. A mudança da modalidade de atendimento desse público é, de sobremaneira, recente e com um pequeno número de doentes alcançados por tal, até agora, e, portanto, estudos posteriores devem ser realizados para avaliar a real efetividade do método, uma vez que ele é utilizado em outros centros de referência e é funcionante. Sendo assim, o presente estudo pode servir como base para novas pesquisas, em maiores escalas, a fim de confirmar as hipóteses aqui apresentadas.

REFERÊNCIAS

1. Zucchi D, *et al.* One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 2022;40: 4-14.
2. Aringer M, *et al.* EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400 –21.
3. Almaani S, *et al.* Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12:825–35.
4. Klumb E, *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev. bras. reumatol.*2015; 55(1):1-21.
5. Anders H-A, *et al.* Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6:7.
6. Dall EM, *et al.* Identificação de fatores clínicos e sorológicos durante o tratamento de indução da nefrite lúpica que estão associados ao resultado renal. *Lupus Sci Med*. 2015; 2(89).
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, *et al.* 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:713-23.
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 12 October 2023. doi: 10.1136/ard-2023-224762
9. Lo-Yang, *et al.*, 2019
10. Sasak G, Zemheri E, Ozkok A. Toxic epidermal necrolysis due to cyclophosphamide. *Clin Exp Nephrol*, 2016; 20(4), 660–1. DOI:10.1007/s10157-015-1181-4
11. Medeiros MMC, Diógenes CA, Macedo FDB. Efeitos colaterais da administração da pulsoterapia de ciclofosfamida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e fatores associados a irregularidades no tratamento. *Rev Soc Bras Clin Med [internet]* 2005 [acesso em 30 jan 2023];3(5):126-33.
12. Falk RJ, *et al.* Lupus nephritis: Initial and subsequent therapy for focal or diffuse lupus nephritis. In: *UpToDate [Internet]*, 2021. Acesso em janeiro de 2023.
13. Ginzler EM, *et al.* Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219-2228. Doi: 10.1056/NEJMoa043731

14. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103–12.
15. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Ramon Garrido E, Danieli MG, *et al.* The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):61-4. Doi: 10.1136/ard.2008.102533.
16. Araújo VNPC, *et al.* Perfil das biópsias renais dos portadores de nefrite lúpica e correlações clínico-epidemiológicas. In: Anais da 14. Jornada da Residência Médica da Universidade Federal do Piauí e 3 Jornada Científica da Residência Multiprofissional do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí. 06-10 fev. 2023; Teresina (PI): HU- UFPI; 2023. P. 66. Disponível em Doi: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v6iSupl.1.3056>
17. Bomback A, *et al.* Lupus nephritis: Diagnosis and classification. In: UpToDate [Internet], 2021. Acesso em 25 de julho de 2022.
18. Vila C. J. Estudo retrospectivo de 240 biópsias de Nefrite Lúpica, avaliando doença renal dialítica e morte como desfechos. 2016. 57 f. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo; 2016.
19. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed ER, Danieli MG, *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2121-31. Doi: 10.1002/art.10461.

Fontes de financiamento: Não

Conflito de interesse: Não

Recebido: 25/ 10/2024

Aprovado: 26/11/2024

Publicação: 29/09/2024