

# NEWSLETTER PREMIUM

## Tratamento na Nefrite Lúpica o início da era de ouro!!

Por: Gabriel Montezuma



Após décadas sem novas drogas como opção de tratamento na nefrite lúpica (NL), finalmente, nos últimos 2 anos novas opções de tratamento apareceram! A última grande novidade antes de 2020 havia sido o surgimento do esquema multitarget, em 2015, onde associar 2 medicações já utilizadas para nefrite lúpica (iCN – tacrolimus – e micofenolato) conseguiu alcançar resposta melhor que ciclofosfamida na indução.

A busca por novas medicações é fundamental porque, apesar da melhora de prognóstico a partir da década de 80, ainda existe grande morbimortalidade, com taxa de remissão completa < 50% e de DRC estágio terminal de  $\pm$  10% em 5 anos. E também com grande incidência de danos crônicos (como catarata, osteoporose, DRC, infertilidade, obesidade, doença cardiovascular), associadas tanto ao tratamento como a própria doença.

### Destaques + Opinião

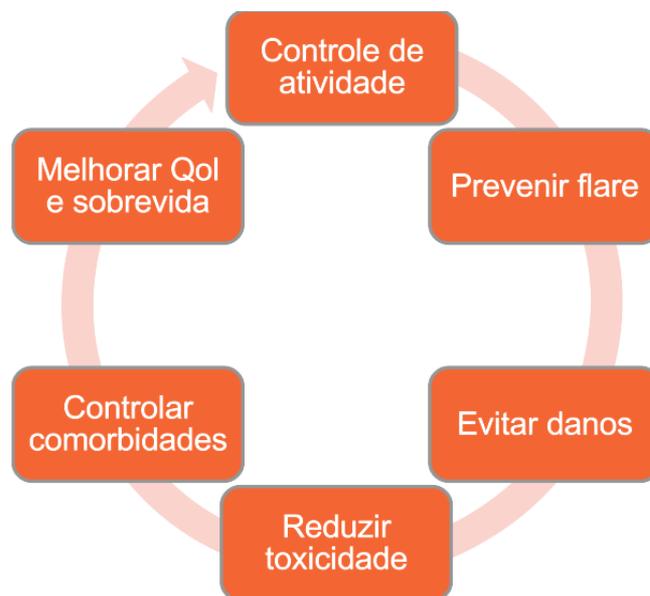
Belimumab, voclosporina e obinutuzumab demonstraram capacidade de aumentarem a taxa de resposta da nefrite lúpica proliferativa quando somados ao esquema padrão!

O aparecimento de novas opções terapêuticas é uma excelente notícia, pois permitirá a evolução do tratamento da NL rumo a individualização, com o foco no tratamento mais adequado para cada perfil de paciente e de doença. Entretanto, de nada adianta isso se não fizermos o básico bem feito: vacinação, protetor solar, HCQ, biópsias precoces (pt24h > 500mg ou qualquer valor + hematuria), dose adequada de corticoide e pelo menor tempo possível, tratamento e prevenção de progressão da DRC.

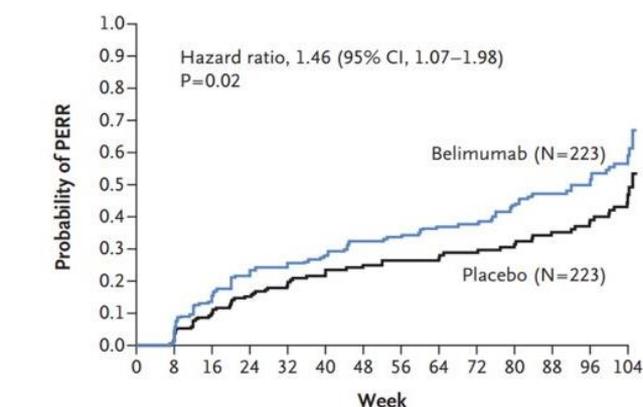
**Objetivos do Tratamento da NL**



**Baixa atividade  
COM prednisona  $\leq$  5 mg/d**



A primeira das nova drogas com evidência de eficácia é o belimumab. Inibidor do BAFF (fator ativador de células B) que já era aprovado para uso no lúpus não grave, e que teve comprovada eficácia na nefrite lúpica demonstrada no **BLISS-LN**, maior trial em pacientes lúpicos até o momento. Seu uso foi feito na modalidade "add-on" (terceira droga + esquema padrão, prednisona + micofenolato ou + ciclofosfamida+AZA), com acompanhamento por 2 anos, e com resposta clínica tanto pelos parâmetros habituais (queda de proteinúria), quanto em desfechos clínicos mais importantes, como perda de função renal, com o grupo placebo apresentando 11,2% de perda > 30% da TFGe vs 3,6% no grupo belimumab, com  $p = 0,0042$ . Não foi observado aumento de eventos adversos (especialmente distúrbios psiquiátricos, grande preocupação de estudos anteriores).



**PERR = Primary efficacy renal response**  
**P/C < 0,7,  $\Delta$ TFGe < 20% (ou > 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e ausência de ISS de resgate**

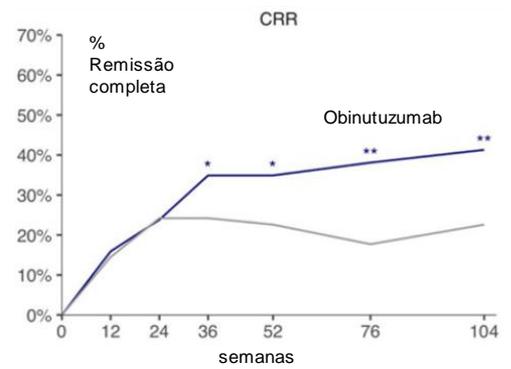
No. at Risk													
Belimumab	211	170	150	128	117	106	102	91	81	72	61	55	33
Placebo	207	182	165	135	120	107	97	93	84	78	68	64	43

Furie R et al. Two year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. N Engl J Med 2020.

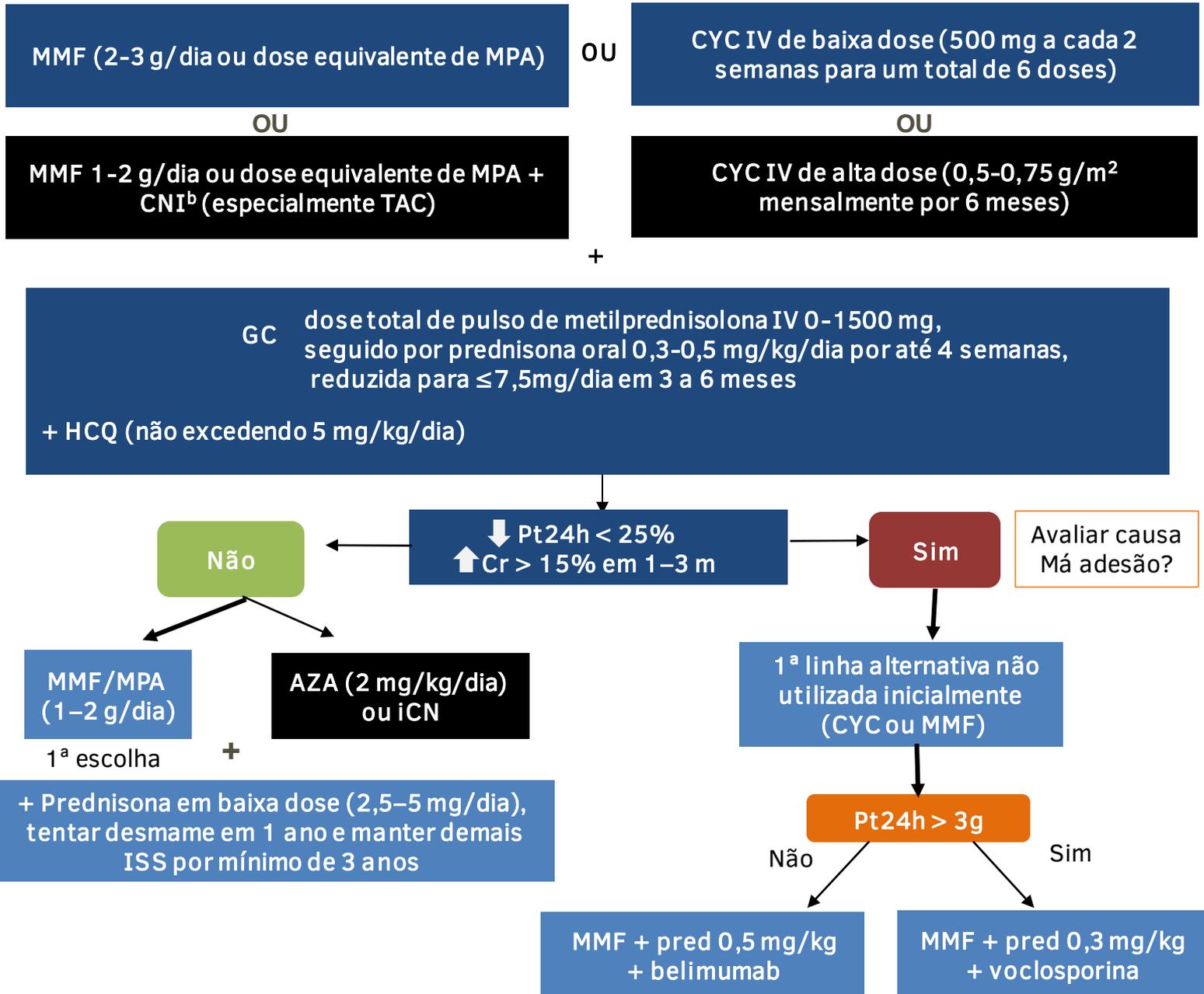
A segunda nova droga é uma velha classe repaginada! A voclosporina é um inibidor de calcineurina mais moderno, com maior estabilidade, não necessitando de acompanhamento de concentração sanguínea e com melhor perfil de efeitos colaterais. No estudo **AURORA 1**, os pacientes também foram randomizados, mas por período de 52 semanas, e ao contrário do BLISS-LN, todos fizeram indução e manutenção com micofenolato + placebo ou voclosporina. A incidência ao fim do estudo do desfecho primário (P/C < 0,5 g/g /  $\Delta$ TFGe < 20% (ou > 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e ausência de ISS de resgate (prednisona apenas até 10mg/d) no grupo controle foi de 23% versus 42% no grupo intervenção, com  $p < 0,0001$ . Não houve aumento de eventos adversos graves.

	BLISS-LN	NOBILITY	AURORA-1
% América Latina	33%	60%	27%
Subgrupos com boa resposta	Pt24h < 3g		Negros, latinos e asiáticos Classe V (tendência)
Pontos positivos	2 anos de estudo n > 200 p/grupo Resposta de pt24h e TFGe Disponível no Brasil	2 anos de estudo  Resposta de pt24h e TFGe	
Limitações	Medicação EV (SC já disponível)	Medicação EV Sem uso de CYC n pequeno	Sem uso de CYC Sem resposta de TFGe 1 ano de seguimento

E agora em 2022, o **NOBILITY trial**, estudo randomizado fase 2, trouxe o obinutuzumab, anti-CD20 humanizado (mesma família do rituximab) como uma nova opção de tratamento na nefrite lúpica. Os pacientes nesse estudo foram acompanhados por 2 anos e com uso da medicação em associação a indução+manutenção com micofenolato e prednisona. Apesar de ter amostra menor, também foi observado aumento na taxa de remissão completa com o uso do obinutuzumab, comparado ao grupo placebo, e também sem aumento de eventos adversos, complementando a tríade de estudos positivos dos últimos anos! E tem ainda mais por vir!!



Furie R et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022



### Artigo de revisão base

1. Mejia-Vilet JM et al. The lupus nephritis management renaissance. *Kidney Int* 2022