



## **Parecer Técnico Nº 23/2015**

### **Uso de micofenolato de mofetila no tratamento de nefrite lúpica.**

#### **RESUMO**

O micofenolato de mofetila é o princípio ativo dos medicamentos de nomes comerciais Cellcept(Roche), Mofilen(Instituto Bioquímico) e micofenolato de mofetila dos fabricantes EMS, FURP e ACCORD. Seu antimetabólito, o éster morfolinoetilo do ácido micofenólico interfere com a síntese de ácidos nucleicos e inibe seletivamente a proliferação de linfócitos T e B. Por esta razão esta droga é indicada formalmente para prevenir a rejeição de alo enxerto renal agudo, cardíaco e hepático em combinação com a ciclosporina e glicocorticóides.

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferta o micofenolato de mofetila, através do componente especializado de assistência farmacêutica para profilaxia de rejeição de enxertos renais, hepáticos e cardíacos, estando o financiamento e a aquisição sob responsabilidade do Ministério da Saúde.

A Associação Matogrossense de Reumatologia reclama a não inclusão do micofenolato de mofetila para tratamento de nefrite lúpica em mulheres na idade fértil na Relação Estadual de Medicamentos (RESME) publicada em 06 de agosto de 2015. O uso de micofenolato de mofetila para tratamento de nefrite lúpica não é garantido pelo SUS; não estando este medicamento nas listas de medicamentos oficiais desse sistema para este fim. Ademais tal indicação não é formal, ou seja, não consta em bula.

Com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia comparativa do micofenolato de mofetila no tratamento de nefrite lúpica frente às opções terapêuticas já consagradas e padronizadas pelo SUS foi construído o presente parecer. Para tanto utilizou-se da medicina baseada em evidência.

O resultado da referida avaliação é que até o momento, com base na melhor evidência científica, não há provas suficientes para assumir o uso do micofenolato de mofetila para tratamento de nefrite lúpica como prática no SUS.

Palavras chave: micofenolato de mofetila; nefrite lúpica.

## **Uso de micofenolato de mofetila no tratamento de nefrite lúpica.**

### **1-Pergunta de avaliação**

O micofenolato de mofetila é mais seguro e eficaz do que as drogas já padronizadas no SUS para o tratamento da nefrite lúpica em mulheres na idade fértil?

### **2- Da tecnologia avaliada**

Micofenolato de mofetila.

### **Grupo Farmacológico: Agente Imunossupressor**

#### **2.1-Descrição**

Os imunossupressores são usados na terapia de doenças autoimunes com o objetivo de prevenir e/ou tratar rejeição de transplantes. O micofenolato de mofetila é um pró-fármaco que suprime a proliferação de linfócitos e a formação de anticorpos pela célula B. Consiste num derivado semissintético de um antibiótico fúngico (isolado a partir de culturas do fungo *Penicillium* sp), usado para evitar rejeição de órgãos. É convertido no organismo em ácido micofenólico (metabólito ativo), que restringe a proliferação de linfócitos T e B e reduz a produção de linfócitos T citotóxicos, por inibição potente, não competitiva e irreversível da enzima inosina monofosfato desidrogenase. Essa enzima é crucial na biossíntese “*de novo*” de purinas, consequentemente na síntese do DNA, nos linfócitos T e B, de modo que o fármaco tem uma ação razoavelmente seletiva, visto que os linfócitos T e B possuem pouca ou nenhuma via de “salvação” para a síntese de purinas que poderia utilizar a hipoxantina, guanina ou fosforibosil transferase. Também pode inibir o recrutamento de leucócitos para locais de inflamação por diminuir os nucleotídeos guanínicos (GMP) do leucócito e inibir a glicosilação das glicoproteínas dos linfócitos que participam na aderência às células endoteliais, inibindo a fixação dos linfócitos no endotélio.

### **3-Da tecnologia alternativa**

Ciclofosfamida

Grupo Farmacológico: Agente Imunossupressor

Classe: Agente alquilante tipo mostarda nitrogenada

### 3.1-Descrição

A ciclofosfamida é um agente imunossupressor que suprime e modula linfócitos por meio da alquilização de compostos celulares. Alquila o DNA, em especial nas células em proliferação (mas também nas células que não estão proliferando), sendo também utilizada como agente anticâncer. As células T e B são afetadas pela ciclofosfamida, com maior toxicidade para linfócitos B. Como consequência, esta droga tem maior efeito através da supressão da imunidade humoral. Por se tratar de um agente alquilante, é capaz de formar ligações Inter filamentosas com o DNA, alquilando principalmente a base nitrogenada guanina na posição N<sub>7</sub>, mas também outras bases podem ser menos extensivamente alquiladas como a adenina nas posições N<sub>1</sub> e N<sub>3</sub>, a citosina em N<sub>3</sub> e guanina em O<sub>6</sub>, assim como grupos fosfatos e proteínas associadas ao DNA.

### 4-Da patologia NEFRITE LÚPICA

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica, caracterizada pela produção de auto anticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação e dano tecidual (Brasil, 2013), cuja etiologia envolve múltiplos genes, fatores hormonais e ambientais (Klumb et al., 2015).

É uma doença que incide mais frequentemente em mulheres jovens, ou seja, na fase reprodutiva, numa proporção de nove a dez mulheres para um homem (Araújo et al., 2015), entretanto, segundo Pons-Estel et al. (2010) e Gurevitz et al. (2013), as formas mais graves são observadas em homens e crianças. A prevalência mundial de LES apresenta taxas que variam de 3 a 207/100.000 habitantes, dependendo da região e da população (Simardi et al., 2014). De acordo com o Ministério da saúde, no Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano (Brasil, 2013).

Em relação à fisiopatologia, a doença se apresenta como síndrome do anticorpo antifosfolípideo e se caracteriza por trombose venosa e/ou arterial, que virtualmente pode ocorrer em qualquer órgão ou sistema, associada à presença de anticorpos anticardiolipina, anti-β<sub>2</sub>glicoproteína e anticoagulante lúpico. O rim pode ser envolvido nesta síndrome, de acordo com a definição, por trombose de diferentes vasos sanguíneos- das artérias renais aos capilares (Cruz, 2008).

Uma das manifestações mais graves e importantes do LES é a nefrite, cuja evolução pode levar à Doença Renal Crônica –DRC (Cunha et al., 2008). O envolvimento renal no LES ocorre clinicamente em 60% dos pacientes e pode determinar alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. O comprometimento do compartimento glomerular é considerado o mais vulnerável e o que determina a maior parte dos sinais e sintomas da Nefrite lúpica (Klumb et al., 2015). Segundo Houssian et al. (2010), a Glomerulonefrite Lúpica (GL), ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com LES.

A GL se caracteriza clinicamente pela presença de edema, hipertensão arterial e ocasionalmente uremia; laboratorialmente por proteinúria (em geral maior que 1g/24 horas), cilindrúria (cilindros granulosos hemáticos), hematúria, elevação da ureia e creatinina, alteração do perfil lipídico, complemento baixo e anti-DNA, nativo, positivo em títulos elevados (Magalhães et al., 2003).

A nefrite lúpica foi classificada, de acordo com o estágio da doença pela *International Society of Nephrology* e pela *Renal Pathology Society*, no ano de 2003 em **Classe I** - nefrite lúpica com mínima alteração mesangial; **classe II**- nefrite lúpica mesangial proliferativa; **classe III**- nefrite lúpica focal; **classe IV**- nefrite lúpica difusa (com subclassificação em segmental (IV-S) e global (IV-G); **classe V**- nefrite lúpica membranosa e **classe VI**- nefrite lúpica esclerosante avançada. Essa classificação foi baseada em espécimes de biópsia renal analisadas pelas técnicas de microscopia óptica e imunofluorescência (Weening et al., 2004).

A nefrite lúpica apresenta graus distintos de gravidade, com períodos de atividade e remissão, que irão determinar a escolha dos agentes terapêuticos adequados (Klumb et al., 2015).

## 5-Metodologia

Para responder a questão proposta neste parecer procurou-se localizar as melhores evidências disponíveis, para tanto foi elaborada uma pergunta de avaliação utilizando a estratégia PICO. Tal estratégia representa um acrônimo para **Paciente**, **Intervenção**, **Comparação** e **“Outcomes”** (desfecho), sendo estes elementos essenciais para nortear a pesquisa. Construída a questão da pesquisa passou-se a busca bibliográfica, fase esta indispensável à recuperação das evidências nas principais bases de dados. Foram utilizados termos de busca controlados (MeSH) conforme detalhamento no anexo I.

Procurou-se por evidências principalmente de eficácia e segurança nas bases: PubMed, Cochrane Library, Micromedex(Drugdex<sup>R</sup> Healthcare Series) com preferência aos estudos de revisões sistemáticas e metanálise por representarem maior grau de evidência.

Quando possível, foi aplicada a ferramenta AMSTAR no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção dos pareceres.

As avaliações e recomendações formuladas pela Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT) consideram também os critérios de seu plano de trabalho, quais sejam:

1. Opção por tecnologias com comprovada eficácia e segurança em seres humanos, devidamente registrada e publicada em literatura fidedigna. Preferencialmente que tenham sido adotados ensaios clínicos controlados, com adequado delineamento experimental e relevância clínica, dentro do paradigma da prática baseada em evidências;

2. Menor custo por tratamento, armazenamento, distribuição e controle resguardada a qualidade;

3. Farmacocinética mais favorável;

4. Facilidade de administração e maior comodidade para o paciente;

5. Disponibilidade no mercado;

6. Preferencialmente, apresentações com um único princípio ativo. As associações de princípios ativos deverão comprovar a utilidade, ou seja, quando a análise de custo-efetividade indicar uma significativa superioridade da associação sobre o uso dos fármacos isolados.

7. Maior estabilidade física e química e facilidade de armazenagem;

8. Suprir necessidades da maioria da população;

9. Medicamentos e fórmulas enterais de igual eficácia, selecionar os de maior efetividade, isto é, aqueles com menor toxicidade relativa e maior comodidade de administração;

10. Limitar o número de apresentações àquelas que contemplam maiores possibilidades de aproveitamento dos medicamentos e das fórmulas enterais;

11. Evitar como critério de inclusão a chamada “experiência pessoal”, pois ela tem reduzido poder em quantificar os benefícios dos medicamentos e das fórmulas enterais;





12. Não deve ser inclusos fármacos ou fórmulas enterais com a finalidade de adquirir experiência local com os mesmos; a pertinente investigação sobre a utilidade desses deve atender aos requisitos estabelecidos na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 publicado em 13/06/2013 do Conselho Nacional de Saúde;

13. Os medicamentos e fórmulas enterais devem ser descritos pelo princípio ativo, conforme Denominação Comum Brasileira (DCB);

14. Os princípios ativos, isolados ou associados, e suas respectivas apresentações deverão estar devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Figuraram como critérios de exclusão e não recomendação de incorporação, segundo o plano de trabalho supracitado, principalmente as tecnologias que se encaixam nos seguintes casos:

- Medicamentos com eficácia e efetividade similares, para evitar duplicação.
- Medicamentos não registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
- Fármacos de descoberta recente e insuficiente experiência clínica.
- Fármacos com benefício desconhecido, sem medida de desfechos de relevância clínica em ensaios clínicos confiáveis.

Todos os técnicos envolvidos na confecção dos pareceres assinaram um Modelo padrão de Declaração Referente à Isenção de Conflito de Interesse.

## 6-Evidências

**Henderson, LK; Masson, P; Craig, JC et al. (2013).**

Trata-se de uma metanálise cujo objetivo foi avaliar os efeitos comparativos de terapias mais recentes na indução e tratamento de manutenção da nefrite lúpica contra terapias imunossupressoras tradicionais. As comparações foram feitas entre micofenolato de mofetila(MMF) e ciclofosfamida oral e injetável; esteróides; azatioprina; tacrolimo; troca de plasma, ciclosporina e rituximabe.

Os desfechos utilizados foram: mortalidade, remissão e recidiva renal, duplicação do nível de creatinina, proteinúria, incidência de doença renal em estágio final, insuficiência ovariana, alopecia, leucopenia, infecções, diarreia, vômito, malignidade, e toxicidade bexiga.

A referida metanálise incluiu 45 estudos da terapia de manutenção, totalizando 2.559 participantes e 6 (514 participantes) da terapia de manutenção. Os resultados apresentados foram:

a) Micofenolato de mofetila (MMF) comparado com ciclofosfamida endovenosa, para os regimes de indução, não apresentaram diferença significativa na mortalidade (7 estudos, 710 pacientes, risco ratio [RR], 1,02; IC 95%, 0,52-1,98), incidência de renal em estágio final doença (3 estudos, 231 pacientes; RR, 0,71; 95% IC, 0,27-1,84), remissão completa renal (6 estudos, 686 pacientes; RR, 1,39; 95% IC, 0,99-1,95), e recaída renal (1 estudo, 140 pacientes; RR, 0,97; IC 95%, 0,39-2,44).

b) Pacientes tratados com MMF tiveram riscos significativamente mais baixos de insuficiência

ovariana (2 estudos, 498 pacientes; RR, 0,15; IC 95%, 0,03-0,80) e alopecia (2 estudos, 522 pacientes; RR, 0,22; 95% IC 0,06-0,86).

c) Na terapia de manutenção quando o MMF foi comparado com azatioprina o resultado aponta risco de recaída na insuficiência renal significativamente maior com azatioprina contra MMF (3 estudos, 371 participantes; RR, 1,83; 95% IC, 1,24-2,71). Não houve diferença na incidência de estágio final da doença renal, duplicação do nível de creatinina, ou qualquer evento adverso, exceto leucopenia (RR, 6,21; IC 95%, 1,69-22,85).

O estudo conclui que o tratamento de pacientes com nefrite lúpica proliferativa com ciclofosfamida é tão eficaz quanto com MMF para induzir a remissão completa em proteinúria e alcançar a função renal estável em 6 meses, sem diferença na mortalidade, em fase terminal doença renal, ou duplicação da creatinina sérica.

MMF também diminui o risco de falha do ovário, alopecia, e leucopenia, mas com um aumento nos casos de diarreia. Não houve evidência de que a adição de rituximab para MMF e corticosteróides melhore as taxas de remissão. Para a terapia de manutenção, o MMF parece ser mais eficaz do que na prevenção da recaída renal quando comparado a azatioprina e com menos leucopenia. Mortalidade, duplicação de soro nível de creatinina, e outros efeitos adversos, incluindo infecção grave não foram diferentes entre as duas terapias.

Segundo esse estudo a eficácia do MMF é comparável a da ciclofosfamida sendo que o primeiro apresenta menos efeito colateral. No entanto a análise dos resultados deve levar em consideração algumas questões antes de tomar como verdade tais resultados pelas seguintes razões: a qualidade dos estudos incluídos foi variável; a validade interna da maioria dos estudos incluídos não pôde ser garantida uma vez que não houve uniformidade clínica nas intervenções, nem tampouco na



definição do que seria remissão, discrepância na dosagem terapêutica, via de administração, e cointervenções entre os estudos; problemas de seguimento; dúvidas na geração da sequência aleatória e na ocultação da alocação. Desta forma os resultados dessa metanálise devem ser interpretados com cautela uma vez que o poder dos estudos incluídos, mesmo associados, é limitado.

### **Rovin, BH (2012).**

Este autor faz uma análise crítica as diretrizes de tratamento da nefrite lúpica das seguintes sociedades médicas: American College of Rheumatology(ACR); grupo de trabalho KDIGO e Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) num artigo intitulado “ Guidelines for lúpus nephritis-more recommendations than data?”

Ao avaliar as referidas diretrizes o autor conclui que o grande número de recomendações das 3 diretrizes são concordantes entre reumatologistas e nefrologistas; havendo algumas divergências; tais como:

a- EULAR/ERA-EDTA recomenda o micofenolato de mofetila (MMF) como droga de escolha para o tratamento de nefrite lúpica proliferativa; a KDIGO recomenda neste caso o uso da ciclofosfamida e a ACR assume como aceitável tanto o MMF quanto a ciclofosfamida. O autor ressalta que a recomendação da EULAR/ERA-EDTA necessita de qualificação.

b- O MMF como terapia de iniciação ainda não demonstrou que preserva a função renal de forma tão eficaz como a ciclofosfamida, a longo prazo e alguns dados sugerem que não pode fazer tão bem quanto a ciclofosfamida.

O autor comenta que o Protocolo Euro-Lupus que sugere ciclofosfamida em doses reduzidas é aceito pela EULAR/ERA-EDTA e que a expansão do uso do MMF para todos os tipos de nefrite lúpica tem dispensado o uso da biopsia renal, instrumento norteador do tratamento, o que segundo o autor, não é recomendável uma vez que a biopsia assegura dados importantes na individualização da terapia, além de fornecer informações imprevisíveis como microangiopatia trombótica.

A conclusão do autor é que as orientações das diretrizes são claras e consistentes. No entanto, muitas delas não são suportadas por dados clínicos de alta qualidade e que as contribuições dessas e de outras novas diretrizes são mais no sentido de levantar o que necessita ser estudado no regime terapêutico da nefrite lúpica do que propriamente as recomendações de conduta clínica e terapêutica para esta condição clínica.



Aduz ainda que são necessários ensaios adicionais na gestão da nefrite lúpica incluindo duração da terapia de manutenção, tratamento de pacientes refratários e se novas terapias como o MMF preservam a função renal tal como a ciclofosfamida.

**Kamanamool, N; McEvoy, M; Attia, J. et al. (2010).**

Esses autores conduziram uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados cujo objetivo foi comparar remissão completa e evento adverso (infecção, leucopenia, e sintomas gastrointestinais) entre o micofenolato de mofetila (MMF) e ciclofosfamida (CYC) para o tratamento de nefrite lúpica (LN).

Os resultados encontrados foram:

**Remissão completa:** Cinco ensaios (n = 638 pacientes) relataram completa remissão entre grupos de MMF (n = 317) e CYC (n = 323 e, assim, foram incluídos na conjugação de efeitos do tratamento. Os efeitos dos tratamentos incluídos (RR) foram heterogêneos ( $I^2 = 59,2\%$ , qui-quadrado = 9,80 Edegree de liberdade  $df \{ \} = ^4$ ,  $p = 0,044$ ), e, assim, o método e Laird foi DerSimonian aplicado para pooling. Os RR reunidos para a remissão completa foi (IC 95%, 0.87-2.93) 1,60, o que favoreceu ligeiramente MMF embora este resultado não tenha atingido significado estatístico.

**Remissão completa ou parcial:** todos os 5 ensaios (n = 638) incluído resultados de remissão completa ou parcial foram incluídos. Houve evidência de heterogeneidade entre estes estudos ( $I^2 = 62,7\%$ , qui-quadrado = 10,72 Edf = 4 ^,  $p = 0,030$ ). A RR combinada foi de 1,20 (95% IC, 0.97-1.48), o que indicou que a remissão completa ou parcial não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

**Efeitos adversos (infecção, os sintomas leucopenia, e gastrointestinal):** os efeitos do tratamento sobre a infecção foram heterogêneos (qui-quadrado = 10,8 Edf = ^4,  $p = 0,029$ ,  $I^2 = 63,0\%$ ), e o RR combinado era 0. (95% IC, 0.39-1.49) 77. O grupo do MMF tendia a ter infecção inferior ao do grupo CYC, mas este efeito não foi significativo. Três ensaios (n = 206 pacientes) foram incluídos no pool para leucopenia. Estes ensaios foram homogêneos (qui-quadrado = 0,38 Edf = ^1,  $p = 0,825$ ,  $Eu\ 2 = 0\%$ ) e o RR combinado foi de 0,65 (IC de 95%, 0.44-0.96). Isto sugere que a leucopenia ocorreu significativamente menos frequentemente em doentes tratados com MMF comparado com CYC.

Quatro ensaios (n = 594) foram incluídos no pool para sintomas gastrointestinais. Sintomas gastrointestinais não foram significativamente diferentes em ambos os grupos (RR reunidas, 1,09; 95% CI, 0.74-1.60). Apenas 2 ensaios (n = 179 pacientes) relataram falhas de ovário, e os dados não foram suficientes para as análises.



**Número necessário para tratar (NNT) / número necessário para causar dano (NNH):** Para remissão completa, o NNT para todos os 5 ensaios foi de 10 (95% CI: J47 = NNH, NNT = 3), indicando que se 100 pacientes forem tratados com MMF em vez de CYC, 10 pacientes extra experimentariam a remissão completa. Excluindo o julgamento por Ginzler et al que causou heterogeneidade e / ou viés de publicação resultou em um NNT de 28 (95% IC: 16 NNH, NNT 5), ou seja, apenas 4 pacientes extras experimentariam remissão completa para cada 100 pacientes tratados com MMF. O NNT para remissão completa ou parcial foi semelhante ao usado para remissão completa isoladamente. O NNH para a infecção e leucopenia foram J15 (IC 95%: NNH J6, NNT 7) e j9 (95% CI: NNH J6, NNH J74), respectivamente. Isto indica que menos de 7 e 11 pacientes sofrem de infecção e leucopenia, respectivamente, para cada 100 doentes tratados com MMF.

**Função renal:** Três ensaios (n = 174) relataram creatinina sérica após terapia de indução. Não houve heterogeneidade entre estes ensaios (I<sup>2</sup> = 0%, qui-quadrado = 0,14, p = 0,933). Aplicando o SMD método de pooling sugeriu um resultado estatisticamente não significativo: SMD pool de 0,21 (95% CI, j0.09 para 0,51). Três ensaios (n = 204) foram incluídos no pool para proteinúria de 24 horas e albumina sérica. Houve evidência de heterogeneidade em proteinúria de 24 horas e albumina do soro; I<sup>2</sup> foi 76,9% e 38,9%, qui-quadrado foi 8,65 (p = 0,013) e 3,27 (p = 0,195), respectivamente. Os SMDs em pool de proteinúria de 24 horas e albumina sérica foram j0.31 (IC 95%, para 0,69 j1.32) e (IC de 95%, j0.92 a 2,45) 0,78, respectivamente, que não eram estatisticamente significativos.

Apresentamos um enxerto da conclusão dos autores: nossos resultados sugerem uma potencial pequena vantagem de MMF sobre CYC em completa remissão ou remissão parcial. No entanto os resultados não são estatisticamente significativos. Apenas um efeito adverso, leucopenia, foi significativamente menos frequente (35% mais baixo) em doentes tratados com MMF, em vez de CYC; infecção e sintomas gastrointestinais foram semelhantes. A função renal (isto é, creatinina do soro, proteínas na urina de 24 horas, e albumina sérica) após a terapia de indução também foi semelhante entre o MMF e CYC grupos.

Embora esse estudo tenha sido bem conduzido destacam-se algumas limitações inerentes aos ensaios clínicos incluídos, quais sejam: não obstante só tenham sido incluídos ensaios controlados randomizados cuja amostra (pacientes) apresentava grande semelhança em suas características basais, definições de remissão completa e parcial, e duração de *follow-up*, apresentaram disparidades importantes com potencial para introduzir viés na análise. Podemos citar as doses de drogas e seus ajustes, bem como as vias de administração (CYC oral versus intravenosa) diferiu

entre alguns ensaios e pode contribuir para a heterogeneidade dos efeitos do tratamento.

Os dados desta metanálise sugerem que até o momento não há evidências suficientes para distinguir uma diferença estatística na eficácia entre MMF e CYC em remissão completa, remissão completa / parcial, infecção e sintomas gastrointestinais, sendo necessários mais estudos com metodologia robusta para confirmar esta possível diferença. No entanto há uma diminuição do risco definitivo de leucopenia com MMF.

**Lee, YH; Woo, JH; Choi, SJ et al. (2010).**

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que incluiu dez ensaios clínicos (n = 891 pacientes) com o objetivo de comparar a eficácia e a toxicidade do micofenolato de mofetila ou uma dose baixa de ciclofosfamida para indução e / ou manutenção versus dose elevada de terapia com ciclofosfamida intravenosa em pacientes com nefrite lúpica.

Os resultados encontrados conforme desfechos utilizados foram:

**Tratamentos de indução (n= 662 pacientes):** não houve diferença estatisticamente significativa entre o micofenolato de mofetila e ciclofosfamida nos regimes de remissão completa; remissão parcial; taxa global de resposta; estágio final da doença renal; morte; infecção por herpes e outros tipos de infecção. O micofenolato de mofetila foi associado a uma tendência não significativa para um menor risco de amenorréia (RR 0,166, IC 95% 0,020-1,343) e leucopenia (RR 0,412, IC 95% 0,149-1,135) quando comparado a ciclofosfamida. A heterogeneidade foi registrada para análises de remissão completa (I<sup>2</sup> = 54%), taxa de resposta (I<sup>2</sup> = 49%) e outras infecções (I<sup>2</sup> = 79%). O teste de Egger apontou evidências de viés de publicação para a resposta à terapia de indução.

**O tratamento de manutenção (n= 91 pacientes):** não houve diferença estatisticamente significativa entre os regimes micofenolato de mofetila e azatioprina considerando a manutenção ou doença renal em fase terminal. Tratamentos baseados em micofenolato de mofetila e azatioprina foram associados a taxas significativamente maiores de seis anos livre de eventos de sobrevivência para a morte (p = 0,05) e insuficiência renal (p = 0,009) do que os regimes de ciclofosfamida. O grupo tratado com micofenolato mofetila apresentou uma sobrevida livre de recidiva maior que o grupo ciclofosfamida (p = 0,002) em um estudo (32 pacientes).

**Baixa dose contra doses elevadas de ciclofosfamida (n=138 pacientes):** Regimes de ciclofosfamida de baixa dose foram associados a uma taxa significativamente reduzida de recaída (RR 0,465, IC 95% 0,261-0,830), uma taxa significativamente reduzida infecção (RR 0,688, 95% IC 0,523-0,905) e uma reduzida taxa de falência de significância (RR 0,451, IC 95% 0,202-1,009). A heterogeneidade foi encontrada para a análise do índice de infecção (I<sup>2</sup> = 54%).

A conclusão dos autores aponta que o micofenolato de mofetila é tão eficaz quanto a ciclofosfamida; no entanto apresenta um perfil de segurança melhor do que a ciclofosfamida para o tratamento de indução de doentes com nefrite. Uma dose baixa de ciclofosfamida intravenosa foi mais eficaz e mais seguro do que com altas doses de ciclofosfamida intravenosa para o tratamento de nefrite lúpica severa.

As conclusões desse estudo devem ser interpretadas com cautela, uma vez que existem limitações importantes permeando os ensaios incluídos no que diz respeito a suas validades internas, tais como: definições divergentes para remissão, recaída e falência de tratamento. Ademais a própria revisão apresenta algumas limitações como: os critérios de inclusão foram demarcados, entretanto não seguidos; não foram feitas tentativas para minimizar o viés de publicação; não houve clareza no que tange a aplicação das restrições de linguagem; muito embora a qualidade dos estudos tenha sido avaliada, apenas a pontuação global foi relatada; a maioria dos estudos parece ser de baixa qualidade.

**Liu, LL; Jiang Y, Wang LN, et. al. (2012).**

Esta metanálise teve como objetivo a investigação da eficácia e da segurança do micofenolato de mofetila em comparação com ciclofosfamida como tratamento de indução para pacientes lúpicos nefróticos. Os comparadores utilizados para eficácia foram: micofenolato X ciclofosfamida e segurança: o menor risco para leucopenia, amenorréia e alopecia. Já os desfechos utilizados foram: remissão completa, remissão parcial, morte, doença renal em fase terminal.

Sete ensaios foram identificados, incluindo 725 pacientes. Foi realizada uma análise de sensibilidade mediante a exclusão do julgamento onde a ciclofosfamida foi administrada por via oral, em vez da via intravenosa, sugerindo que o micofenolato de mofetila foi mais eficaz do que a ciclofosfamida intravenosa para induzir remissão completa (risco relativo [RR] 1,72; IC 95% 1,17, 2,55 ; p = 0,006) e remissão parcial ou completa (RR de 1,18; IC de 95% 1,04, 1,35; p = 0,01). Além disso, o micofenolato de mofetila foi superior à ciclofosfamida para reduzir significativamente a doença renal em fase terminal (ESRD) ou morte (RR de 0,64; IC de 95% 0,41, 0,98;

$p = 0,04$ ). Para a comparação de segurança, o micofenolato de mofetila encontrou menor risco de leucopenia, amenorréia e alopecia, e um maior risco de diarreia do que a ciclofosfamida. No estudo não houve diferença estatística na infecção e sintomas gastrointestinais entre o micofenolato de mofetila e ciclofosfamida.

Os autores concluíram que Micofenolato de mofetila é superior a ciclofosfamida intravenosa para induzir a remissão renal, e tem uma vantagem significativa sobre ciclofosfamida para reduzir a morte ou doença renal terminal.

No entanto, os autores reconhecem a fragilidade das evidências que suportaram as conclusões e afirmam ser necessário mais estudos, com ensaios maiores e bem desenhados. Afirmam ainda que as conclusões necessitam ser interpretadas com cautela, pois o número relativamente pequeno e a forma de rótulo aberto de ensaios clínicos randomizado elegíveis podem limitar o valor da metanálise.

#### **Mak, A, Cheak, JY Tan, HC et. al. (2009).**

Estes autores compararam a eficácia e segurança do micofenolato de mofetila e ciclofosfamida no tratamento da nefrite lúpica proliferativa. O desfecho primário foi a remissão renal completa e parcial em seis meses; sendo os desfechos secundários: mortalidade, insuficiência renal em fase terminal (ESRF) e eventos adversos. Um estudo comparou o micofenolato de mofetila com ciclofosfamida intravenosa em apenas uma fase de indução de 24 semanas. Dois estudos compararam o micofenolato de mofetila e ciclofosfamida oral, em ambas as fases de indução e manutenção, com média de duração tratamento que variou de 48 semanas para 63,9 meses. Outro estudo comparou micofenolato de mofetila e ciclofosfamida na fase de manutenção após uma indução bem sucedida com ciclofosfamida ao longo de um período de tratamento médio de 29 meses.

A revisão incluiu dez ensaios clínicos ( $n = 847$ ). Micofenolato de mofetil não diferiu significativamente da ciclofosfamida em efeitos sobre a remissão renal completa ou parcial em seis meses (RR 1,05, 95% IC 0,95-1,17; oito estudos,  $n = 742$ ), todas as causas de mortalidade (RR 0,71, 95% IC 0,37 a 1,35; oito estudos,  $n = 783$ ) e ESRF (RR 0,45, 95% CI 0,18-1,12; quatro estudos,  $n = 306$ ).

As análises de sensibilidade, que incluiu somente estudos de alta qualidade não alterou significativamente os resultados (três estudos,  $n = 245$ ). Houve evidência de heterogeneidade estatística moderada para remissão renal, mas não heterogeneidade estatística significativa para a mortalidade ou ESRF. Significativamente menos participantes que receberam micofenolato de mofetila desenvolveram amenorréia (RR 0,21, 95% IC 0,09-0,48; seis estudos,  $n = 357$ ),



leucopenia (RR 0,47, 95% IC 0,27-0,83;oito estudos, n =434), herpes infecção (RR 0,7, IC 95% 0,39-1,25; oito estudos, n = 434) ou pneumonia (RR 0,57, 95% CI 0,24-1,36; cinco estudos, n = 329) em comparação com ciclofosfamida. Significativamente mais pacientes que receberam micofenolato de mofetila apresentaram diarreia (RR 2,08, 95% CI 0,98-4,40; cinco estudos, n = 280). Não havia nenhuma evidência de heterogeneidade estatística para todos os eventos adversos exceto diarreia (I = 23%). Em uma metarregressão a proporção de participantes não brancos ou não asiáticos em um estudo foi a única variável para ter um impacto significativo sobre a heterogeneidade (p = 0,05).

O referido estudo concluiu que o micofenolato de mofetila tem eficácia comparável à ciclofosfamida em induzir a remissão completa e parcial renal, impedindo ESRF e reduzir a mortalidade e uma menor incidência de efeitos adversos em pacientes com nefrite lúpica proliferativa.

Os autores afirmaram que são necessários ensaios clínicos randomizados maiores, com maior tempo de seguimento e análise de custo-efetividade. Mais estudos devem ser realizados para investigar se uma dose ou duração menor de ciclofosfamida reduziria a incidência de eventos adversos a um nível comparável com o micofenolato mofetila. Dado o risco de viés de publicação e ao pequeno número de ensaios de alta qualidade disponíveis, as conclusões dos autores devem ser tratadas com cautela.

#### **Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. (2010).**

Este estudo teve como objetivo determinar a eficácia e segurança do ácido micofenólico e micofenolato mofetila (MMF) em comparação com ciclofosfamida (CYC) para o tratamento de indução de remissão de nefrite lúpica (LN). Utilizou como desfecho primário a remissão renal (completa, parcial e geral) e como desfechos secundários: eventos adversos durante o período de estudo e dados de longo prazo de seguimento em comparação com a ciclofosfamida.

Foram incluídos quatro ensaios de um total de 618 pacientes. MMF não foi superior a CYC para a remissão renal (RR parcial 0,94, 95% IC 0,80-1,12; completar RR 0,67, IC 95% 0,35-1,28, e em geral, RR 0,89, 95% IC 0,71-1,10). Houve uma redução significativa na alopecia (RR 5,77, IC de 95% para 1,56- 21.38) e amenorréia (RR de 6,64, IC de 95% para 22.07 2.00) com o uso de MMF comparação com CYC. Não houve diferença significativa para as infecções, leucopenia, sintomas gastrointestinais, herpes zoster, doença renal terminal e morte entre os grupos durante o período de estudo e dados de longo prazo de seguimento.

O estudo não conseguiu mostrar que MMF é superior a CYC para o tratamento de indução de nefrite lúpica(LN). Os doentes tratados com MMF mostraram redução do risco de certos efeitos colaterais. MMF pode ser usado como uma alternativa para CYC para o tratamento de indução de LN. Os resultados devem ser interpretados com cautela dada a largura do intervalo de confiança dos resultados.

**Houssiau, FA; Vasconcelos, C; D'Cruz, D et. al. (2004).**

Este estudo teve como objetivo verificar uma possível diferença entre doses altas e reduzidas de ciclofosfamida intravenosa (IV), ambas seguidas de azatioprina(AZA) visando, ainda identificar fatores prognósticos.

Na nefrite experimental EuroLúpus (ELNT), 90 pacientes com nefrite lúpica foram aleatoriamente atribuídos a um regime (6 pulsos mensais e 2 impulsos trimestral com doses crescentes) de alta dose de ciclofosfamida intravenosa (IV CYC) ou uma dose baixa de IV CYC esquema (6 pulsos de 500 mg administradas em intervalos de 2 semanas), seguida por azatioprina (AZA). Seguimento mediano de 41 meses, não foi observado diferença na eficácia entre os regimes.

O desfecho utilizado foi: nível de creatinina no soro. Já os comparadores foram: alta dose de ciclofosfamida intravenosa (IV CYC) X uma dose baixa de IV CYC, seguida por azatioprina(AZA).

Após um seguimento mediano de 73 meses, não houve diferença significativa na probabilidade cumulativa de doença renal em fase terminal ou duplicação do nível de creatinina no soro em pacientes que receberam a dose baixa de regime IV de CYC versus aqueles que receberam o esquema de dose elevada. No seguimento, a longo prazo, 18 pacientes (8 que receberam baixa dose e 10 receberam tratamento de alta dose) desenvolveram insuficiência renal permanente e foram classificados como tendo resultado renal pobres a longo prazo. A análise multivariada de resposta precoce ao tratamento em 6 meses (definida como uma diminuição do nível de creatinina sérica e proteinúria ) e acompanhamento a longo prazo dos pacientes do ELNT confirma que, na nefrite lúpica, um regime de indução de remissão de baixa dose IV de CYC seguido por AZA alcança resultados clínicos comparáveis com os obtidos com um regime de dose elevada. Resposta inicial à terapia é preditivo do resultado renal bom a longo prazo.



**Zhu,B; Chen, N; Lin,Y et.al. (2007)**

O estudo teve como objetivo avaliar os benefícios e malefícios do micofenolato de mofetila (MMF) na indução e manutenção da terapia nefrite lúpica grave (LN).

Os desfechos utilizados foram: remissão completa, remissão parcial, remissão total e eventos adversos. Foi comparado MMF mais esteróide com outro regime imunossupressor(s) na terapia indução ou de manutenção de LN. Micofenolato X Ciclofosfamida e Micofenolato X Azatioprina

Foram analisados cinco ensaios clínicos randomizados (RCTS) com 307 pacientes e quatro RCTS fornecendo os dados para a comparação de MMF com ciclofosfamida (CYC) para indução terapia e dois ensaios clínicos randomizados que forneceram os dados para comparar com MMF azatioprina (AZA) para a terapia de manutenção da LN grave.

No geral, em comparação com CYC, terapia de indução com MMF reduziu o risco de infecção de forma significativa (RR de 0,65,  $P < 0,001$ ). Também aumentou significativamente a taxa de remissão completa em comparação com CYC intravenosa (RR 3.10,  $P = 0,006$ ). Comparado com CYC intravenosa, a terapia de indução com MMF reduziu a incidência de leucopenia significativa (RR de 0,66,  $P = 0,04$ ). O prognóstico e outros efeitos colaterais não foram significativamente diferentes entre MMF e CYC terapias de indução. Não houve diferença significativa entre os pacientes que receberam MMF e aqueles que receberam AZA para terapia de manutenção no prognóstico ou os riscos de amenorréia e herpes zoster.

As conclusões do estudo foram:

- a) Micofenolato de mofetila tem maior eficácia em induzir a remissão em nefrite lúpica grave do que a terapia intravenosa com ciclofosfamida. Terapia de indução com MMF é também associado a menos efeitos secundários do que a terapia de indução com CYC. Comparado com AZA, o MMF também é uma alternativa para a terapia de manutenção para LN grave sem diferença significativa no prognóstico ou riscos de amenorréia e herpes zoster.
- b) MMF com o seu potencial de indução de remissão completa parece ser superior ao pulso CYC intravenosa para o tratamento de indução de LN grave. A terapia de indução com MMF também está associado a menos efeitos secundários do que a terapia de indução com CYC. MMF é uma escolha alternativa para a terapia de manutenção de LN grave, com nenhuma diferença significativa no prognóstico ou os riscos de amenorréia ou herpes zoster de AZA.

Os autores afirmam ser necessário mais ensaios clínicos randomizados de grande escala para comparar o regime de tratamento a base de MMF com outros regimes de tratamento, quer para a indução ou terapia de manutenção.

## **7-Comentários, com base em evidência sobre protocolos e diretrizes para tratamento de lúpus.**

### **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico – Ministério da Saúde, 2013.**

O Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico, publicado pelo Ministério da Saúde em portaria SAS/MS nº 100 de 07 de fevereiro de 2013 e retificada em 22 de março de 2013, foi avaliada pelo Appraisal of guidelines for research & evaluation – AGREE II, um instrumento de avaliação de normas de orientação Clínica por três avaliadores tendo as seguintes pontuações para os domínios 1,2,3,4,5 e 6, respectivamente, 90,7%; 74%; 73,6%; 92,5%; 55,5%; 100%.

Neste protocolo foi realizada uma revisão de literatura até a data de 15/06/2011, onde se buscou artigos do tipo ensaio clínico randomizado e metanálise em bases de dados internacionalmente recomendada.

Neste protocolo foi avaliado o tratamento para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com diagnóstico confirmado.

Assim de acordo com as evidências clínicas disponíveis na época, conclui-se que o tratamento dos pacientes com LES com manifestações renais serviriam para normalizar ou prevenir a perda de função renal; induzir remissão da atividade renal; prevenir reativações renais e evitar ao máximo a toxicidade do tratamento, seguindo várias medidas dentre elas evitar o uso de medicamentos nefrotóxicos. Assim o uso de Ciclofosfamida (CCF) endovenosa seria de primeira escolha para tratar pacientes com LES e glomerulonefrite (GN), usada inicialmente sob a forma de pulsos mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais durante a fase de manutenção, até 1 ano após a remissão da nefrite, apesar de algumas discordâncias.

Um ensaio clínico randomizado que comparou o uso de CCF endovenosa e oral administrada em forma de pulsoterapia com uso de CCF oral, de forma contínua, em trinta e dois pacientes com GN lúpica, e apesar do número de pacientes ser pequeno, eles foram acompanhados por 42 meses. A conclusão desse estudo aponta para efeitos colaterais da ciclofosfamida semelhantes em ambos os grupos e seguros para o seu uso contínuo.

O protocolo em questão destaca que o tratamento de pacientes com contraindicação ou refratários a CCF ainda é controverso. Destaca que o micofenolato de mofetila (MMF) foi empregado para o tratamento da glomerulonefrite lúpica com relatos de bons resultados, porém revisão do grupo Cochrane e metanálises da época não encontraram evidências da superioridade do uso de MMF em relação ao uso de CCF e consideraram que estudos adicionais eram necessários; sendo, portanto, a falta de evidência o principal motivo para a não inclusão deste medicamento no referido protocolo.

### **American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis**

Essa diretriz realizada pelo colégio americano de reumatologia foi publicada na revista Arthritis Care em junho de 2012, foi avaliada pelo Appraisal of guidelines for research & evaluation – AGREE II, um instrumento de avaliação de normas de orientação Clínica por três avaliadores tendo as seguintes pontuações para os domínios 1,2,3,4,5 e 6, respectivamente, 94%; 55,5%; 76%; 86%; 37,5%; 0%.

Para a criação desta diretriz o método utilizado foi à combinação de uma revisão sistemática da literatura e opinião de especialistas, tendo sido criado um grupo executivo e um grupo de trabalho que revisou as diretrizes existentes, refinou os domínios do projeto, realizou uma revisão sistemática da literatura e desenvolveu cenários clínicos. Essas atividades eram repassadas a um grupo de especialista (Painel força tarefa) que analisavam as demandas e davam os seus votos sobre a adequação das intervenções nos vários cenários. Na sequência se determinou as recomendações. Assim apesar de ser bem formulada e documentada, a opinião de especialistas foi fortemente utilizada na construção dessa diretriz, sendo que este tipo de evidência está sabidamente localizada em última posição na hierarquização das evidências.

As forças de evidências desta diretriz foram classificadas como:

- a) Nível A- Evidência baseada em dados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados (RCT) ou uma metanálise;
- b) Nível B- Evidência baseada em um único RCT ou estudo não randomizado,
- c) Nível C- Evidência baseada em consenso, opinião de especialistas, ou série de casos.

A pesquisa foi realizada na base de dados Pubmed, somente na língua inglesa, considerando o período de 1 de janeiro de 1966 até 22 de janeiro de 2010 e atualizada



8 de agosto de 2010. Ensaios clínicos e metanálises publicados após essa data foram revistos pelo primeiro autor em abril de 2011.

Foram eliminados comentários, artigos de opinião, estudos de coorte que não incluíram pacientes com 18 anos de idade ou mais velhos, coortes ou estudos prospectivos que continham menos de 29 pacientes, estudos que não requereram uma definição preestabelecida de diagnóstico de LES ou lúpus com nefrite, ou estudos com menos de 6 meses de acompanhamento.

Semelhante ao protocolo clínico do Ministério da Saúde, essa diretriz recomendou:

- a) Que todos os pacientes com LES com nefrite devem ser tratados com hidroxicloroquina (HCQ) (nível C), a menos que haja uma contraindicação;
- b) Que todos os pacientes com nefrite lúpica e com proteinúria  $\geq 0,5$  g por 24 horas (ou equivalentes por razões proteína / creatinina na urina spot) deve ter bloqueio do sistema renina-angiotensina, o que leva a pressão intraglomerular (Nível A para a doença renal crônica não diabética);
- c) Que tratamento com inibidores tanto da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) reduz a proteinúria cerca de 30%;
- d) Que tratamentos IECA ou BRA são superiores aos bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos isolados, na preservação da função renal na doença renal crônica;
- e) Que terapia com estatina deve ser introduzido em pacientes com colesterol LDL  $> 100$  mg / dL (Nível C);
- f) Que mulheres com potencial com nefrite lúpica ativa, ou antes, de engravidar deve receber aconselhamento sobre os riscos da gravidez conferidos pela doença e seus tratamentos (Nível C);

Ao contrário do Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, o Colégio de Reumatologia, baseado em evidências da época, concluiu que para indução de melhora dos pacientes com ISN Classe III / IV lúpus com glomerulonefrite, o micofenolato de mofetila (MMF 23 gramas no total diária por via oral) ou ciclofosfamida (CCF), juntamente com glicocorticóides (Nível A) eram consideradas equivalentes com base em estudos de alta qualidade recentes, uma metanálise e opinião de especialistas. No entanto, as referências utilizadas para tal recomendação foram 04 ensaios clínicos (Appel GB et al 2009; Chan TM et al, 2005; Ginzler EM et al 2005 e Ong LM et al, 2005) e uma metanálise de 2011 (Touma Z, et al, 2011), que



englobou em sua pesquisa e avaliação os 04 ensaios clínicos supracitados e todas as outras referências posteriores utilizadas nessa diretriz no que se refere a semelhança de eficácia entre o MMF e a CCF. Esta metanálise apresentou que o MMF não foi superior a CFF na remissão da nefrite lúpica e que os eventos adversos foram semelhantes em ambos os grupos, entretanto, vale ressaltar que este estudo possui várias limitações citadas pelo próprio autor: Segundo critérios de exclusão só restaram 04 Ensaios clínicos para a análise, isso acarretou, heterogeneidade na demografia dos pacientes, diferença clínica nos estudos, falta de um regime padrão, dose e vias de administração diferente de MMF e de CYC nos estudos, heterogeneidade das definições de infecções e leucopenia entre ensaios, dados perdidos na interação entre grupo de tratamento e raça, e falta de dados sobre os efeitos colaterais para grupo de tratamento. As limitações citadas conduzem a uma interpretação cautelosa dos resultados.

Essa diretriz aponta o uso de MMF em relação ao CFF devido a CFF poder causar infertilidade permanente em ambos sexos. Tal afirmação está alicerçada nas referências Touma Z, et al, 2011 e Houssiau et al 2004, ambas as literaturas não tinham como desfecho primário ou secundário estudar a infertilidade ou a supressão gonadal, ademais a referência Touma Z et al, 2011 já teve suas limitações supracitadas. Boumpas et al, 1993 que também foi citado como base de apoio de evidência para justificar o possível efeito de infertilidade causado por CFF, estudou o risco de amenorreia em doentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico ao receber pulsoterapia de ciclofosfamida comparada com controles que receberam metilprednisolona e concluiu que a terapia de ciclofosfamida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico está associada a amenorreia sustentada, que está relacionada com a idade e número de doses de ciclofosfamida. Entretanto, esse estudo foi realizado com um número amostral reduzido (39 mulheres), não apresenta intervalos de confiança, e deixa dúvidas quanto a realização do pareamento, o que enfraquece a aceitação de tal hipótese. Outro estudo para sustentar a infertilidade causada por CFF foi do Austin HA 3rd, et al (1986) concluiu que, em comparação com alta dose oral prednisona, o tratamento de glomerulonefrite lúpica com ciclofosfamida endovenosa reduz o risco de insuficiência renal terminal, com poucas complicações graves, portanto, não estudou a infertilidade ou deficiência gonadal.



## 8-Conclusão

Quanto a eficácia, as evidências atuais sugerem que o micofenolato de mofetila(MMF) não se mostrou superior as terapias já incorporadas no Sistema Único de Saúde para o tratamento de nefrite lúpica na população em geral, bem como não demonstrou preservar a função renal de forma tão eficaz quanto a ciclofosfamida(CFF) a longo prazo.

No que tange a segurança, de uma forma geral, evidências robustas demonstram poucas diferenças significativas entre as terapias (MMF, ciclofosfamida e azatioprina). Na questão específica de uma possível infertilidade permanente provocada pelo uso da ciclofosfamida, até o momento, a medicina baseada em evidência não confirma esta hipótese. Ademais há relatos de que a própria doença pode reduzir a reserva ovariana. Tal afirmação foi testada em pacientes lúpicas sem uso de ciclofosfamida.

A substituição da ciclofosfamida (CFF) pelo MMF para evitar uma possível infertilidade causada pela CFF não possui base científica qualificada. Outrossim, é consenso que a gravidez na paciente lúpica é considerada de risco, sendo recomendado a interrupção de todo o tratamento 6 semanas antes da tentativa de engravidar.

Todos os estudos que chegaram a uma conclusão de não inferioridade do micofenolato de mofetila em relação ao tratamento padrão tiveram suas conclusões sustentadas por ensaios clínicos que apresentaram falhas metodológicas, não podendo, portanto, ter suas validades internas garantidas. Ademais muitos dos resultados quando submetidos a metanálise não obtiveram significância estatística e/ou clínica.

Portanto, até o momento, com base nas evidências devidamente registradas e publicadas em literatura fidedigna, o MMF não comprovou que acrescenta benefícios adicionais, nem se mostra igualmente eficaz ao tratamento da nefrite lúpica frente às opções terapêuticas já disponibilizadas no SUS.

## 9-Recomendação

Com base na literatura especializada e no que mais consta nesse parecer **NÃO RECOMENDAMOS** a incorporação do micofenolato de mofetila para o tratamento de nefrite lúpica na relação estadual de medicamentos (RESME) do estado de Mato Grosso.

## 10-Referências

1. Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. **Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs.** N Engl J Med. 1986 Mar 6;314(10):614-9.
2. Araújo, A.L.P.K.; Paliare, I.C.; Araújo, M.I.P; Novo, N.F.; Cadaval, R.A.M.; Martinez, J.E. **A associação entre fibromialgia e lúpus eritematoso sistêmico altera a apresentação e a gravidade de ambas as doenças?** Rev. Bras. Reumatol, 55(1): 37-42. 2015.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 100, 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico. Acesso 20.11.2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/L--pus-Eritematoso-Sist--mico.pdf>
4. Cunha, B.M.; Klumb, E.M.; Moura, J.Q.; Santos, A.; Pinheiro, G.R.C.; Albuquerque, E.M.N; Levy, R.A. **Frequência de síndrome metabólica em pacientes com nefrite lúpica.** Rev. Bras. Reumatol, 48(5): 267-273. 2008.
5. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. **Treatment for lupus nephritis.** Cochrane Database Syst Rev. 2004 (1):CD002922.
6. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, Frey J, Williamson BA. **Systemic Lupus erythematosus: a review of the disease and treatment options.** Consult Pharm, (2):110-21. 2013.
7. Houssian, F.A; Vasconcelos, C.; D'Cruz, D. 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, 69(1):61-64. 2010.
8. Henderson, LK; Masson, P; Craig, JC et al. **Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** American Journal of Kidney Diseases 2013; 61(1):74-87.
9. Houssiau, FA; Vasconcelos, C. D'Cruz,D et. al. **Initial response to immunosuppressive therapy provides good results in renal lupus nephritis: long-term follow-up of patients in the Lessons Nephritis Trial EuroLupus.** 08 de dezembro de 2004 10.1002 / art.20666.
10. Kamanamool, N; McEvoy, M; Attia, J. et al. **Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of**

- lupus nephritis: systematic review and meta-analysis.** Medicine (Baltimore).2010 Jul;89(4):227-35.
11. Klumb, E.M.; Silva, C.A.; Lanna, C.C.D.; et.al. **Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da Nefrite lúpica.** Rev. Bras Reumatol, 55(1): 1-21. 2015.
  12. Lee, YH; Woo, JH; Choi, SJ et al. **Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis.** 2010 May;19(6):703-10. doi: 10.1177/0961203309357763. Epub 2010 Jan 11. Review.
  13. Lawrenz, B et al. **Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-Muellerian hormone.** Lupus (2011) 20, 1193–1197.
  14. Liu, LL; Jiang Y, Wang LN, et. al. **The efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: A meta-análise of randomized controlled trials.**2012. PMID: 22818016 [PubMed indexada à MEDLINE].
  15. Mak, A, Cheak, JY Tan, HC et. al. **Mycophenolate mofetil is as effective as more safer than cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-análise and meta-regressão.** Rheumatology 2009; 48 (8): 944952. [PubMed]: 19494179 PMID: 19494179.
  16. Magalhães, M.B.; Donadi, E.A.; Louzada Jr, P. **Manifestações clínicas do Lúpus eritematoso sistêmico. Abordagem diagnóstica e terapêutica na sala de urgência.** Medicina, Ribeirão Preto, 36: 409-417. 2003.
  17. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. **Understanding the epidemiology and progression of systemic Lupus erythematosus.** Semin Arthritis Rheum, 39(4): 257-68. 2010.
  18. Rovin, BH. **Guidelines for lúpus nephritis-more recommendations than data?** Nat. Rev. Nephrol. 8, 620-621(2012).
  19. Simardi, J.F.; Sjöwall, L.R.; Jösen, A.; Svenungsson, E.; **Sistemic Lupus erythematosus prevalence in Sweden in 2010: What do National Register Say.** Arthritis care and Research, 66(11): 1710-1717. 2014.
  20. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. **Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis.** J Rheumatol. 2011 Jan;38(1):69-78.
  21. Touma, Z. Gladman, DD, Urowitz,MB et.a l. **Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and**





- Meta-análise.** 15 de outubro de 2010, doi: 10.3899 / jrheum.100130 The Journal of Rheumatology 01 de janeiro de 2011 vol. 38 não. 1 69-78.
22. Weening, J. J.; D'agati, V. D.; Schwartz, M. M.; Seshan, S. V.; Alpers, C. E., Appel, G. B.; Balow, J. E.; Bruijn, J. A.; Cook, T.; Ferrario, F.; Fogo, A. B.; Ginzler, E. M.; Hebert, L.; Hill, G.; Hill, P.; Charles, J. J.; Kong N. C.; Lesavre P.; Lockshin, M.; Looi L.M.; Makino H.; Moura L. A.; Nagata M. **The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.** Kidney International, 65: 521–530. 2004.
23. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. **EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis.** Ann Rheum Dis. 2004 May; 63(5):525-9.
24. Zhu,B; Chen, N; Lin,Y et.al. **Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Nephrol. Dial. Transplante. (2007) 22 (7): 19.331.942. doi: 10.1093 / ndt / gfm066.



### **Conflito de interesse**

A equipe de elaboração deste parecer declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

### **Elaborado por:**

Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Neyres Zínia Taveira de Jesus.





## Anexo I Estratégia de Busca

Base de dados	Descritores	Número de estudos encontrados	Outros filtros e Critérios de exclusão
Pubmed	("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) AND "Cyclophosphamide"[Mesh] Filtro avançado clinical queries	383 ( 344 Ensaios clínicos) 29 revisões sistemática, sendo 11 metanálise e 10 estudos envolvendo a medicina genética	-Estudos disponíveis gratuitamente;  -Preferência por revisão sistemática e metanálise;  -Exclusão de estudos com PICO divergente do assumido neste parecer.  -Exclusão de estudos duplicados.
Pubmed	("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) AND "Infertility"[Mesh]	02 artigos.	
Micromedex	<a href="http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/8426E5/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/2C422A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument">http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/8426E5/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/2C422A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument</a>	Não se aplica	
Pubmed	("Cyclophosphamide"[Mesh]) AND "Infertility"[Mesh]	160 ( 14 ensaios clínicos) 01 revisão sistemática para esclerose	



**Anexo II – Sistematização dos estudos selecionados**

Estudo/Tipo do estudo	Objetivo	Comparadores/ Desfechos	Resultados	Conclusão	Observação
<b>Título e autores:</b> Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. H, LK et. Al. American Journal of Kidney Diseases <b>Ano de publicação:</b> 2013 <b>Tipo do estudo:</b>	O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos relativos de terapias mais recentes na indução e tratamento de manutenção da nefrite lúpica contra terapias imunossupressoras tradicionais.	<b>Desfechos:</b> Mortalidade, remissão e recidiva renal, duplicação do nível de creatinina, proteinúria, incidência de doença renal em estágio final, insuficiência ovariana, alopecia, leucopenia, infecções, diarreia, vômito, malignidade, e toxicidade bexiga. <b>Comparadores para terapia de indução:</b> -1.Terapia de indução em comparação MMF versus outro agente imunossupressor : comparador foi ciclofosfamida ou tacrolimus), 2.Ciclofosfamida versus outro agente imunossupressor: comparador foi azatioprina, tacrolimus, ciclosporina, ou esteróides). 3.Esteróide versus outro Imunossupressor: comparador foi azatioprina, ciclosporina, ou misoprostol). 4.Troca de plasma com ou sem imunossupressão convencional versus imunossupressão	<b>Micofenolato de mofetila (MMF) em comparação com ciclofosfamida</b> 1-Não houve diferença de <b>mortalidade</b> ou qualquer resultado renal entre MMF e ciclofosfamida endovenosa (7 estudos, 710 pacientes, risco ratio [RR], 1,02; IC 95%, 0,52-1,98). 2-Não houve diferenças em <b>remissão completa renal</b> (6 estudos, 686 participantes; RR, 1,39; IC 95%, 0,99-1,95); <b>remissão parcial renal</b> (6 estudos, 686 participantes; RR, 1,04; 95% CI , 0,86-1,25; ou <b>estabilização da função renal</b> (5 estudos, 523 participantes; RR, 1,05; IC 95%, 0,94-1,18) 3-Não houve diferença significativa na incidência de doença renal em fase terminal ou risco de recaída renal. 4-Participantes tratados com MMF tiveram 85%- 90% de <b>redução do risco de falência ovariana</b> em comparação tanto com ciclofosfamida IV (2 estudos, 498 participantes; RR, 0,15; 95% CI, 0,03-0,80) ou ciclofosfamida oral (1 estudo, 53 participantes; RR , 0,10; IC 95%, 0,01-0,73; 5-A <b>incidência de alopecia</b> foi de 95% menos propensos com MMF em comparação com ciclofosfamida oral (1estudo, 62 participantes; RR, 0,05; 95% CI, 0,00-0,81) e 78% menos provável em comparação com ciclofosfamida IV (2 estudos, 522 participantes; RR, 0,22; IC 95%, 0,06-0,86; 6- <b>Leucopenia</b> foi significativamente reduzida em doentes tratados com MMF em comparação com qualquer orais (um	O tratamento de pacientes com nefrite lúpica proliferativa com ciclofosfamida é tão eficaz quanto com MMF para induzir a remissão completa em proteinúria e alcançar a função renal estável em 6 meses, sem diferença na mortalidade, em fase terminal da doença renal, ou duplicação da creatinina sérica. MMF também diminui o risco de falha do ovário, alopecia, e leucopenia, mas com um aumento nos casos de diarreia. Não houve evidência de que a adição de rituximab para MMF e corticosteróides melhora as taxas de remissão. Para a terapia de manutenção, o MMF parece ser mais eficaz do que	Metanálise bem conduzida. No entanto incluiu estudos com problemas na validade interna, o que compromete os resultados.



<b>Metanálise</b>		convencional e rituximab versus outro agente imunossupressor :comparador foi ciclofosfamida ou outra imunossupressão). <b>Comparadores para terapia de manutenção:</b> 1-MMFversus outro é agente(azatioprina ou Ciclofosfamida); 2-Ciclofosfamida versus outro é agente (Ciclosporina, imunoglobulina e azatioprina).	estudo, 62 participantes; RR, 0,06; 95% CI, 0,00-0,92), ou IV, ciclofosfamida (5 estudos, 653 participantes; RR, 0,49; 95% CI, 0,28-0,88). 7-Principais episódios infecciosos foram vistos menos comparando com MMF oral (1 estudo, 62 participantes; RR, 0,21; IC 95%, 0,05-0,89), mas não IV, ciclofosfamida (6 estudos, 683 participantes; RR, 1,11; IC 95%, 0,74-1,68; 8-Infecção por herpes zoster não era menos provável com MMF em comparação com ciclofosfamida IV (4 estudos, 613 participantes; RR, 1,35; IC 95%, 0,71-2,58; A diarreia foi significativamente mais comum com MMF (3 estudos, 569 participantes; RR, 2,53; IC 95%, 1,54-4,16); mas não houve diferença no vômito (2 estudos, 522 participantes; RR, 0,54; 95% CI, 0,24-1,24) com MMF. <b>Terapia de manutenção</b> Azatioprina comparando MMF, o risco de recaída renal foi significativamente maior (3 estudos, 371 pacientes; RR, 1,83; IC 95%, 1,24-2,71).	azatioprina na prevenção da recaída renal e com menos leucopenia.	
<b>Título e autores:</b> Guidelines for lúpus nephritis-more recommendations than data? Autor: R, BH <b>Tipo do estudo:</b> análise crítica de diretrizes para tratamento de nefrite lúpica. <b>Ano de publicação:</b> 2012	Avaliar criticamente as diretrizes de tratamento da nefrite lúpica das seguintes sociedades médicas: American College of Rheumatology( ACR); grupo de trabalho KDIGO e Joint	Não se aplica	a-O grande número de recomendações das 3 diretrizes são concordantes entre reumatologistas e nefrologistas; havendo algumas divergências; as principais são: a EULAR/ERA-EDTA recomenda o micofenolato de mofetila (MMF) como droga de escolha para o tratamento de nefrite lúpica proliferativa; a KDIGO recomenda neste caso o uso da ciclofosfamida e a ACR assume como aceitável tanto o MMF quanto a ciclofosfamida. b-O MMF como terapia de iniciação ainda não demonstrou que preserva a função renal de forma tão eficaz como a ciclofosfamida, a longo prazo e alguns dados sugerem que não pode fazer tão bem quanto a ciclofosfamida. c-Protocolo Euro-Lupus que sugere ciclofosfamida em doses reduzidas é aceito pela EULAR/ERA-EDTA. d-A expansão do uso do MMF para todos os tipos de nefrite	As orientações são claras e consistentes. No entanto, muitas das recomendações não são suportadas por dados clínicos de alta qualidade. As contribuições dessas e de outras novas diretrizes são mais no sentido de levantar o que necessita ser estudado na conduta terapêutica da nefrite lúpica do que propriamente as recomendações de conduta	O manuscrito destaca que os autores não são totalmente independentes.





	European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA)		lúpica tem dispensado o uso da biópsia renal para nortear o tratamento, o que segundo o autor, não é recomendável uma vez que a biópsia assegura dados importantes na individualização da terapia, além de fornecer informações imprevisíveis como microangiopatia trombótica.	clínica e terapêutica. É necessário ensaios adicionais na gestão da nefrite lúpica incluindo duração da terapia de manutenção, tratamento de pacientes refratários e se novas terapias como o MMF preserva a função renal tal como a ciclofosfamida.	
<b>Título e autores:</b> Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamid e for induction therapy of lupus nephritis. Systematic Review and meta-analysis. <b>Autores:</b> K, N et al. <b>Tipo do estudo:</b> Revisão sistemática com metanálise. <b>Ano de publicação:</b>	O objetivo desse estudo foi comparar remissão completa e eventos adversos entre o MMF e ciclofosfamida para tratamento da nefrite lúpica (LN).	<b>Desfecho:</b> creatinina sérica, proteinúria de 24 horas, albumina no soro e efeitos adversos. <b>Comparadores:</b> comparação do MMF com ciclofosfamida.	<b>Remissão completa:</b> Cinco ensaios (n = 638 pacientes) relataram completa remissão entre MMF (n = 317) e CYC (n = 323) grupos e, assim, foram incluídos na conjugação de efeitos do tratamento. Os efeitos do tratamento incluídas (RR) foram heterogêneos (I2 = 59,2%, qui-quadrado = 9,80 Edegree de liberdade df { } = ^ 4, p = 0,044), e, assim, o método e Laird foi DerSimonian aplicado para pooling. A RR reunidas para a remissão completa foi (IC 95%, 0.87-2.93) 1,60, o que favoreceu ligeiramente MMF embora este resultado não tenha atingido significado estatístico. <b>Remissão completa ou parcial:</b> Todos os 5 ensaios (n = 638) incluído completa ou parcial resultados de remissão. Houve evidência de heterogeneidade entre estes estudos (I2 = 62,7%, qui-quadrado = 10,72 Edf = 4 ^, p = 0,030). A RR combinado foi de 1,20 (95% CI, 0.97-1.48), o que indicou que a remissão completa ou parcial não foi significativamente diferente entre os 2 grupos. <b>Efeitos adversos (infecção, os sintomas leucopenia, e gastrointestinal):</b> os efeitos do tratamento sobre a infecção foram heterogênea (qui-quadrado = 10,8 Edf = ^ 4, p = 0,029, I2 = 63,0%), e o RR combinado era 0. (95% CI, 0.39-1.49) 77. O	Pacientes tratados com MMF e ciclofosfamida (CYC) tiveram taxas de remissão similares, mas o grupo MMF teve leucopenia menos freqüente do que o grupo tratado com CYC. Mais estudos de larga escala são necessários para confirmar estes resultados.	Revisão bem conduzida com boa pontuação na ferramenta AMSTAR.



2010.			<p>MMF grupo tendiam a ter infecção inferior ao do grupo CYC, mas este efeito não foi significativo. Três ensaios (n = 206 pacientes) foram incluídos no pool para leucopenia. Estes ensaios foram homogêneos (qui-quadrado = 0,38 Edf = 1, p = 0,825, Eu 2 = 0%) e o RR combinado foi de 0,65 (IC de 95%, 0.44-0.96). Isto sugere que a leucopenia ocorreu significativamente menos frequentemente em doentes tratados com MMF comparado com CYC. Quatro ensaios (n = 594) foram incluídas no pool para sintomas gastrointestinais; Sintomas gastrointestinais não foram significativamente diferentes entre os 2 grupos (RR reunidas, 1,09; 95% CI, 0.74-1.60). Apenas 2 ensaios (n = 179 pacientes) relataram falhas de ovário, e dados não foram suficientes.</p> <p><b>Número necessário para tratar / número necessário para causar dano:</b> Para remissão completa, o NNT para todos os 5 ensaios foi de 10 (95% CI: J47 = NNH, NNT = 3), indicando que se 100 pacientes foram tratados com MMF em vez de CYC, 10 pacientes extra que experimentam a remissão completa. Excluindo o julgamento por Ginzler et al que causou heterogeneidade e / ou publicação viés resultou em um NNT de 28 (95% CI: 16 NNH, NNT 5), ou seja, apenas 4 pacientes extras experimentaria remissão completa para cada 100 pacientes tratados com MMF. O NNT para remissão completa ou parcial foi semelhante ao usado para completa remissão sozinho. O NNH para a infecção e leucopenia foram J15 (IC 95%: NNH J6, NNT 7) e j9 (95% CI: NNH J6, NNH J74), respectivamente. Isto indica que menos de 7 e 11 pacientes sofrem de infecção e leucopenia, respectivamente, para cada 100 doentes tratados com MMF.</p> <p>Função renal</p> <p><b>A função renal:</b> Três ensaios (n = 174) relataram creatinina sérica após terapia de indução. Não houve heterogeneidade entre estes ensaios (I2 = 0%, qui-quadrado = 0,14, p = 0,933).</p>	
-------	--	--	---	--



			Aplicando o SMD método de pooling, sugeriu uma estatisticamente não significativas SMD pool de 0,21 (95% CI, j0.09 para 0,51). Três ensaios (n = 204) foram incluídas no pool para proteinúria de 24 horas e albumina sérica. Houve evidência de heterogeneidade em proteinúria de 24 horas e albumina do soro; I2 foi 76,9% e 38,9%, qui-quadrado foi 8,65 (p = 0,013) e 3,27 (p = 0,195), respectivamente. Os SMDs em pool de proteinúria de 24 horas e albumina sérica foram j0.31 (IC 95%, para 0,69 j1.32) e (IC de 95%, j0.92 a 2,45) 0,78, respectivamente, que não eram estatisticamente significativa.		
<p><b>Título:</b> Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis.</p> <p><b>Autores:</b> YH Lee, JH Woo, SJ Choi, JD Ji, and GG Song.</p> <p><b>Tipo do estudo:</b> Revisão sistemática com metanálise.</p> <p><b>Ano de publicação:</b></p>	<p>O objetivo é comparar a eficácia e a toxicidade do micofenolato de mofetila ou uma dose baixa de ciclofosfamida para indução e / ou manutenção versus dose elevada de terapia com ciclofosfamida intravenosa em pacientes com nefrite lúpica.</p>	<p><b>Comparadores:</b> comparação micofenolato de mofetila ou uma dose baixa de ciclofosfamida endovenosa com altas doses de ciclofosfamida intravenosa para o tratamento de indução ou manutenção; micofenolato de mofetila em comparação com ciclofosfamida ou azatioprina como tratamento de manutenção.</p> <p><b>Desfecho:</b> remissão (parcial, completo e global), a recidiva, a falha do tratamento, a doença renal em estágio terminal, e morte.</p>	<p><b>Tratamentos de indução (n= 662 pacientes):</b> não houve diferença estatisticamente significativa entre o micofenolato de mofetila e ciclofosfamida nos regimes de remissão completa; remissão parcial; taxa global de resposta; estágio final da doença renal; morte; infecção por herpes e outros tipos de infecção. O micofenolato de mofetila foi associada a uma tendência não significativa para um menor risco de amenorréia (RR 0,166, IC 95% 0,020-1,343) e leucopenia (RR 0,412, IC 95% 0,149-1,135) quando comparado a ciclofosfamida. A heterogeneidade foi registrada para análises de remissão completa (I2 = 54%), taxa de resposta (I2 = 49%) e outras infecções (I2 = 79%). O teste de Egger apontou evidências de viés de publicação para a resposta à terapia de indução.</p> <p><b>O tratamento de manutenção (n= 91 pacientes):</b> não houve diferença estatisticamente significativa entre os regimes micofenolato de mofetila e azatioprina considerando a manutenção ou doença renal em fase terminal. Tratamentos baseados em micofenolato de mofetila e azatioprina foram associados a taxas significativamente maiores de seis anos livre de eventos de sobrevivência para a morte (p = 0,05) e insuficiência renal (p = 0,009) do que os regimes de ciclofosfamida. O grupo tratado com micofenolato mofetila</p>	<p><b>Conclusão dos autores:</b> Micofenolato de mofetila foi encontrado para ser tão eficaz como a ciclofosfamida e tendem a ter um perfil de segurança melhor do que a ciclofosfamida para o tratamento de indução de doentes com nefrite. Uma dose baixa de ciclofosfamida intravenosa foi mais eficaz e mais seguro do que com altas doses de ciclofosfamida intravenosa para o tratamento de lúpus nefrite severa.</p>	



2010.			apresentou uma sobrevida livre de recidiva maior que o grupo ciclofosfamida ( $p = 0,002$ ) em um estudo (32 pacientes). <b>Baixa dose contra doses elevadas de ciclofosfamida (n=138 pacientes):</b> Regimes de ciclofosfamida de baixa dose foi associada a uma taxa significativamente reduzida de recaída (RR 0,465, IC 95% 0,261-0,830), uma taxa significativamente reduzida infecção (RR 0,688, 95% IC 0,523-0,905) e uma reduzida taxa de falência de marginalmente significância (RR 0,451, IC 95% 0,202-1,009). A heterogeneidade foi encontrada para a análise do índice de infecção ( $I^2 = 54\%$ ).		
Estudo/Tipo do estudo	Objetivo	Comparadores/ Desfechos	Resultados	Conclusão	Observação
<b>Autores:</b> Liu LL 1, Jiang Y, Wang LN, Yao G, Li ZL. <b>Título:</b> A eficácia e segurança do micofenolato de mofetila contra ciclofosfamida para terapia de indução da nefrite lúpica: uma metaanálise de estudos randomizados controlados. Drogas. <b>Ano de publicação:</b> 2012. <b>Tipo do estudo:</b>	Investigar a eficácia e a segurança do micofenolato de mofetila em comparação com ciclofosfamida como tratamento de indução para pacientes lúpicos nefróticos.	<b>Comparador:</b> Ciclofosfamida <b>Desfechos</b> Remissão completa; Remissão parcial; Morte; Doença Renal em Fase Terminal (ESRD) <b>Segurança</b> Menor risco para leucopenia, amenorréia e alopecia	Foram identificados sete ensaios, incluindo 725 pacientes. Foi realizada uma análise de sensibilidade mediante a exclusão do julgamento em que a ciclofosfamida foi administrada por via oral, em vez da via intravenosa, o que sugere que o micofenolato de mofetila foi mais eficaz do que a ciclofosfamida intravenosa para induzir remissão completa (risco relativo [RR] 1,72; IC 95% 1,17, 2,55 ; $p = 0,006$ ) e remissão parcial ou completa (RR de 1,18; IC de 95% 1,04, 1,35; $p = 0,01$ ). Além disso, micofenolato de mofetila foi superior à ciclofosfamida para reduzir significativamente a doença renal em fase terminal (ESRD) ou morte (RR de 0,64; IC de 95% 0,41, 0,98; $p = 0,04$ ). Para a comparação de segurança, menor risco de leucopenia, amenorréia e alopecia, e um maior risco de diarreia foram encontrados com o micofenolato de mofetila. Não houve diferença estatística na infecção e sintomas gastrointestinais foram distinguidos entre o micofenolato de mofetila e ciclofosfamida.	Micofenolato de mofetila é superior a ciclofosfamida intravenosa para induzir a remissão renal, e tem uma vantagem significativa sobre ciclofosfamida para reduzir a morte ou doença renal terminal. Além disso, micofenolato de mofetila tem riscos menores de leucopenia, amenorréia e alopecia, mas um maior risco de diarreia do que a ciclofosfamida.	As conclusões precisam de ensaios maiores, mais bem desenhados. Segundo autores o número relativamente pequeno e a forma de rótulo aberto de ensaios clínicos randomizados elegíveis podem limitar o valor da meta-análise.



metanálise.		MAT GROSSO. ESTADO DE TRANSFORMAÇÃO.	WWW.MT.GOV.BR		
<p><b>Autores:</b> Mak A, Cheak AA, Tan JY, Su HC, Ho RC, Lau CS.</p> <p><b>Título:</b> O micofenolato de mofetila é tão eficaz quanto, mas mais seguro do que, ciclofosfamida no tratamento da nefrite lúpica proliferativa: a metaanálise e metaregressão.</p> <p><b>Ano de publicação:</b> 2009.</p> <p><b>Tipo do estudo:</b> metanálise.</p>	<p>Comparar a eficácia e segurança do micofenolato de mofetila e ciclofosfamida no tratamento da nefrite lúpica proliferativa.</p>	<p><b>Desfechos:</b> O desfecho primário foi: remissão renal completa e parcial em seis meses. O desfecho secundário foi inclusão de mortalidade, insuficiência renal em fase terminal (ESRF) e eventos adversos.</p> <p><b>Comparadores:</b> micofenolato de mofetila x ciclofosfamida intravenosa em apenas uma fase de indução de 24 semanas. (Dois estudos compararam o micofenolato de mofetila e ciclofosfamida oral, em ambas as fases de indução e manutenção, com média de duração tratamento que variou de 48 semanas para 63,9 meses. Um estudo micofenolato de mofetila e ciclofosfamida comparado na fase de manutenção após uma indução bem sucedida com ciclofosfamida ao longo de um período de tratamento médio de 29 meses).</p>	<p>Dez ensaios clínicos foram incluídos para a revisão (n = 847). Micofenolato de mofetil não diferiu significativamente da ciclofosfamida em efeitos sobre a remissão renal completa ou parcial em seis meses (RR 1,05, 95% IC 0,95-1,17; oito estudos, n = 742), todas as causas de mortalidade (RR 0,71, 95% IC 0,37 a 1,35; oito estudos, n = 783) e ESRF (RR 0,45, 95% IC 0,18-1,12;quatro estudos, n = 306).</p> <p>As análises de sensibilidade, que incluiu somente estudos de alta qualidade não alterou significativamente os resultados (três estudos, n = 245). Houve evidência de heterogeneidade estatística moderada para remissão renal, mas não heterogeneidade estatística significativa para a mortalidade ou ESRF.</p> <p>Significativamente menos participantes que receberam micofenolato mofetila desenvolveram amenorréia (RR 0,21, 95% IC 0,09-0,48; seis estudos, n = 357), leucopenia (RR 0,47, 95% IC 0,27-0,83; oito estudos, n =434), herpes infecção (RR 0,7, IC 95% 0,39-1,25; oito estudos, n = 434) ou pneumonia (RR 0,57, 95% IC 0,24-1,36; cinco estudos, n = 329) em comparação com ciclofosfamida. Significativamente mais pacientes que receberam micofenolato de mofetila experientes diarreia (RR 2,08, 95% IC 0,98-4,40; cinco estudos, n =280). Não havia nenhuma evidência de heterogeneidade estatística para todos os eventos adversos exceto diarreia (I = 23%). Em uma metaregressão a proporção de participantes não brancos ou não asiáticos em um estudo foi a única variável para ter um impacto significativo sobre a heterogeneidade (p = 0,05).</p>	<p>Micofenolato de mofetila tem eficácia comparável à ciclofosfamida em induzir a remissão completa e parcial renal, impedindo ESRF e reduzir a mortalidade e uma menor incidência de efeitos adversos em pacientes com nefrite lúpica proliferativa.</p>	<p>Os autores afirmaram que ensaios clínicos randomizados maiores, com maior tempo de seguimento e eficácia de custo eram necessários.</p> <p>Mais estudos devem ser realizados para investigar se uma dose ou duração menor de ciclofosfamida reduziria a incidência de eventos adversos a um nível comparável com o micofenolato mofetila.</p>
<p><b>Autores:</b> Zahi TOUMA, DAFNA D. Gladman, MURRAY B. Urowitz,</p>	<p>Determinar a eficácia e segurança do ácido micofenólico e micofenolato</p>	<p><b>Desfecho primário</b> foi remissão renal (completa, parcial e, em geral) e os <b>Desfechos secundários:</b> : eventos adversos durante o período de estudo e dados de longo prazo de seguimento</p> <p><b>Comparador:</b> Ciclofosfamida.</p>	<p>Quatro ensaios de um total de 618 pacientes foram incluídos. MMF não foi superior a CYC para a remissão renal (RR parcial 0,94, 95% CI 0,80-1,12; completar RR 0,67, IC 95% 0,35-1,28, e em geral, RR 0,89, 95% IC 0,71-1,10). Houve uma redução significativa na alopecia (RR 5,77, IC de 95% para 1,56- 21.38) e amenorréia (RR de 6,64, IC de 95% para 22.07 2.00) com o uso</p>	<p>O estudo não conseguiu mostrar que MMF é superior a CYC para o tratamento de indução de nefrite lúpica. Os doentes tratados com MMF</p>	<p>Os resultados devem ser interpretados com cautela dada a largura do intervalo de</p>





JOSEPH Beyene, ELIZABETH M. ULERYK e Prakesh S. SHAH <b>Título:</b> Micofenolato de mofetila para tratamento de indução da nefrite lúpica: meta-análise e revisão sistemática. <b>Ano de publicação:</b> 2010 <b>Tipo do estudo:</b> metanálise.	mofetila (MMF) em comparação com ciclofosfamida (CYC) para o tratamento de indução de remissão de nefrite lúpica (LN).		de MMF comparação com CYC. Estes resultados devem ser interpretados com cautela dada a largura do IC. Não houve diferença significativa para as infecções, leucopenia, sintomas gastrointestinais, herpes zoster, doença renal terminal e morte entre os grupos durante o período de estudo e dados de longo prazo de seguimento.	mostraram redução do risco de certos efeitos colaterais. MMF pode ser usado como uma alternativa para CYC para o tratamento de indução de LN.	confiança(IC). Não houve diferença significativa para as infecções, leucopenia, sintomas gastrointestinais, herpes zoster, doença renal terminal e morte entre os grupos durante o período de estudo e dados de longo prazo de seguimento.
<b>Autores:</b> Frédéric A. Houssiau, Carlos Vasconcelos, David D'Cruz, Gian Domenico Sebastiani, et al. <b>Título:</b> Resposta inicial à terapia imunossupressora prevê o resultado renal bom na nefrite lúpica: Lições do acompanhamento a longo prazo dos pacientes no	Verificar uma possível diferença entre doses altas e reduzidas de ciclofosfamida intravenosa(IV), ambas seguidas de azatioprina(AZ A) visando, ainda identificar fatores prognósticos.	<b>Desfechos:</b> nível de creatinina no soro  <b>Comparadores:</b> alta dose de ciclofosfamida intravenosa (IV CYC) X uma dose baixa de IV CYC, seguida por azatioprina (AZA).	Após um seguimento mediano de 73 meses, não houve diferença significativa na probabilidade cumulativa de doença renal em fase terminal ou duplicação do nível de creatinina no soro em pacientes que receberam a dose baixa de regime IV de ciclofosfamida(CYC) versus aqueles que receberam o esquema de dose elevada. No seguimento em longo prazo, 18 pacientes (8 que receberam baixa dose e 10 receberam tratamento de alta dose) desenvolveram insuficiência renal permanente e foram classificados como tendo resultado renal pobres a longo prazo. Foi demonstrado pela análise multivariada que resposta precoce ao tratamento em 6 meses (definida como uma diminuição do nível de creatinina sérica e proteinúria).	Acompanhamento a longo prazo dos pacientes do nefrite experimental Euro Lupus(ELNT) confirma que, na nefrite lúpica, um regime de indução de remissão de baixa dose IV CYC seguido por azatioprina(AZA) alcança resultados clínicos comparáveis com os obtidos com um regime de dose elevada. Resposta inicial à terapia é preditivo do resultado renal bom a longo prazo.	



<p>Nephritis Julgamento Euro- Lupus. <b>Ano de publicação:</b> 2004</p>		<p>MAT O GROSSO . E S T A D O D E T R A N S F O R M A Ç Ã O .</p>	<p>W W W . M T . G O V . B R</p>		
<p><b>Autores:</b> Bin Zhu , Nan Chen , Yi Lin , Hong Ren , Wen Zhang , Weiming Wang , Xiaoxia Pan e Haijin Yu1 <b>Título:</b> Micofenolato de mofetila em indução e terapia de manutenção da nefrite lúpica grave: meta-análise de ensaios clínicos randomizados. <b>Ano de publicação:</b> 2007 <b>Tipo do estudo:</b> metanálise.</p>	<p>Avaliar os benefícios e malefícios do micofenolato de mofetila(MMF) na indução e manutenção da terapia nefrite lúpica grave.</p>	<p><b>Desfecho:</b> remissão completa, remissão parcial, remissão total e eventos adversos.  <b>Comparadores:</b> MMF mais esteróide com outro regime imunossupressor(s) na terapia indução ou de manutenção de nefrite lúpica (LN). Micofenolato X Ciclofosfamida e Micofenolato X Azatioprina</p>	<p>Foram analisados cinco ensaios clínicos randomizados com 307 pacientes e quatro RCTS fornecendo os dados para a comparação de MMF com ciclofosfamida (CYC) para indução terapia e dois ensaios clínicos randomizados que fornecem os dados para comparar com MMF azatioprina (AZA) para a terapia de manutenção da LN grave. No geral, em comparação com CYC, terapia de indução com MMF reduziu o risco de infecção de forma significativa (RR de 0,65, P &lt;0,001). Também aumentou significativamente a taxa de remissão completa em comparação com CYC intravenosa (RR 3.10, P = 0,006). Comparado com CYC intravenosa, a terapia de indução com MMF reduziu a incidência de leucopenia significativa (RR de 0,66, P = 0,04). O prognóstico e outros efeitos colaterais não foram significativamente diferentes entre MMF e CYC terapias de indução. Não houve diferença significativa entre os pacientes que receberam MMF e aqueles que receberam AZA para terapia de manutenção no prognóstico ou os riscos de amenorréia e herpes zoster.</p>	<p>O Micofenolato de mofetila tem maior eficácia em induzir a remissão em nefrite lúpica grave do que a terapia intravenosa por pulsos com Ciclofosfamida. Terapia de indução com MMF é também associada a menos efeitos secundários do que a terapia de indução com CYC. Comparado com AZA, o MMF também é uma alternativa para a terapia de manutenção LN grave sem diferença significativa no prognóstico ou riscos de amenorréia e herpes zoster. MMF com o seu potencial de indução de remissão completa aparece ser superior a CYC intravenosa para o tratamento de indução de LN grave. A terapia de indução com MMF também está associado a menos efeitos</p>	<p>Apenas um estudo comparou os efeitos do regime MMF e o regime de CYC. Portanto, mais ensaios clínicos randomizados de grande escala são necessários para comparar o MMF regime com outros regimes, quer para a indução ou terapia de manutenção. Mais ensaios clínicos randomizados de grande escala são necessários para comparar o MMF regime com outros</p>



		MAT O	GROSSO . E S T A D O D E T R A N S F O R M A Ç Ã O	secundários do que a terapia de indução com CYC. O MMF é uma escolha alternativa para a terapia de manutenção de LN grave, com nenhuma diferença significativa no prognóstico ou os riscos de amenorréia ou herpes zoster de AZA.	regimes, quer para a indução ou terapia de manutenção.
			WWW.MT.GOV.BR		



MATO GROSSO. ESTADO DE TRANSFORMAÇÃO.

[WWW.MT.GOV.BR](http://WWW.MT.GOV.BR)

