

NOTA TÉCNICA PARA USO DO BELIMUMABE (BENLYSTA®) NO TRATAMENTO DO LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

O Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e a Sociedade de Reumatologia de Pernambuco (SRPE) vem por meio da elaboração desta nota técnica, solicitar a Farmácia do Estado de Pernambuco a dispensação do Belimumabe para os pacientes que se enquadrem na indicação deste fármaco, baseado nos dados de literatura.

Angela Luzia Branco Pinto Duarte

Profa. Titular de Reumatologia

Chefe do Serviço de Reumatologia

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE)

Presidente da Sociedade de Reumatologia de Pernambuco (SRPE)

1. TEMA:

Uso do Belimumabe (BENLYSTA®) para o tratamento da doença codificada por CID 10 M32.1, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

2. CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS:

Trata-se de nota técnica para dispensação do Belimumabe (BENLYSTA®) no arsenal terapêutico do LES, com base nos estudos e prática médica estabelecidos na literatura. O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, manutenção, em intervalos de 4 semanas. Benlysta® frasco-ampolas com 120mg e 400mg.

3. BELIMUMABE:

BAFF e APRIL são importantes fatores de condicionamento e sobrevivência para células B e células plasmáticas na periferia. Eles exercem sua função através de diferentes receptores: BAFFR (receptor BAFF, TNFRSF13A) que se liga apenas ao BAFF, o TACI (TNFRSF13B) que se liga ao BAFF e ao APRIL, e o BCMA (TNFRSF17) que também se liga a BAFF e ao APRIL. Em relação ao BAFF, os níveis circulantes estão elevados em doenças com envolvimento de células B autoreativas, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico (LES) [1].

O belimumabe (BLM), um anticorpo monoclonal (IgG1 λ) totalmente humanizado, é o primeiro agente biológico aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de LES ativo e refratário [2].

O BLM é um anticorpo monoclonal IgG1 λ totalmente humanizado direcionado ao fator de sobrevivência de células B, que não apenas diminui o número de células B, mas também modula a função dessas células. O estimulador de linfócitos B (BLyS, também chamado de BAFF e TNFSF13) é um superligante da família do fator de necrose tumoral (TNF) que é extremamente importante no desenvolvimento e na homeostase das células B. O BLM não se liga diretamente às células B, mas, pela ligação ao BLyS, inibe a sobrevivência das células B, inclusive as autoreativas, e assim reduz a diferenciação das células B em plasmócitos produtores de imunoglobulina (autoanticorpos), bem como o desenvolvimento de células plasmáticas de vida longa e células de memória de alta afinidade e a proliferação de células T. O tratamento com BLM, também pode resultar em apoptose de células B autoreativas [3, 4].

A ação do BLM sobre populações de células T reguladoras (Treg) e interleucina (IL)-17A T (Th17) secretora, ainda permanece em grande parte inexplorado. Sabe-se que Treg e Th17 desempenham um papel crucial na patogênese do LES, e um desequilíbrio da relação Treg/Th17, favorecendo o lado pró-inflamatório Th17, foi descrito em vários estudos. Os mecanismos subjacentes a esse desequilíbrio envolvem citocinas como IL-21, cuja atividade desloca o destino das células T de Treg para a diferenciação inflamatória de células T em um alvo mecanicista da rapamicina (mTOR) - de maneira dependente. Sabe-se que a IL-21 é produzida em grande parte por células T foliculares auxiliares (Tfh) que também expressam o receptor BLyS / BAFF [4, 5].

4. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um distúrbio autoimune multissistêmico crônico e potencialmente fatal. Defeitos podem ocorrer em muitas partes da cascata imune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos, resultando em uma impressionante heterogeneidade das apresentações clínicas. Atraso no diagnóstico está associado a aumento de danos aos sistemas vitais dos órgãos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões [6, 7].

De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado a predisposição genética e fatores ambientais.

Alguns dos vínculos genéticos mais fortes com o LES são os defeitos raros de um único componente do complemento C1q e C4. Na maioria dos pacientes, o LES tem uma característica quantitativa de vários genes que contribuem para o risco de desenvolver a doença. Associação incluem o fator regulador 5 do interferon (IFN) (IRF5), e mutações nas quais estão associadas a aumentos nos níveis da família de moléculas IFN do tipo 1 em pacientes com LES [8].

Os fatores de risco ambientais candidatos incluem exposição à luz UV, infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), sequências retrovirais endógenas, fumo e vários medicamentos (procainamida, hidralazina, minociclina, betabloqueadores, alfa-metildopa, clorpromazina, isoniazida e, mais recentemente, agentes biológicos). A preponderância feminina no LES sugere que fatores endócrinos são importantes. De fato, quando pacientes com LES recebem terapia de reposição hormonal com estrogênio e progesterona, seu risco de surto/recidiva de LES é 1,34 vezes maior que o das mulheres que receberam placebo [6, 7].

A complexidade do LES é indicada pela diversidade fenotípica que incluem artrite, manifestações neurológicas, renais, cutâneas, cardíacas, pulmonares e gastrointestinais; e anormalidades laboratoriais caracterizada por alterações hematológicas e sorológicas, como diminuição dos níveis de complemento e aumento dos níveis de autoanticorpos. As comorbidades também aumentam a complexidade da doença, podem estar associados em aproximadamente 15% desses pacientes à síndrome antifosfolípido, que se apresenta como perda recorrente na gravidez e/ou trombose arterial e/ou venosa. Além disso, pacientes com LES tem risco de doença cardiovascular acelerada (DCV), o que também contribui para a acumulação de danos e mortalidade [6, 7].

O LES é uma doença universal associada ao aumento de risco de morte prematura. Geralmente acomete mulheres entre a puberdade e a menopausa, especialmente na fase reprodutiva, na proporção de nove a dez mulheres para um homem, e com prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, em estudos norte-americanos A doença pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo [6, 7].

Indivíduos de origem africana, chinesa e hispânica com LES têm uma frequência aumentada de complicações renais associadas ao LES (nefrite lúpica) - um dos preditores mais fortes de um aumento risco de mortalidade. Como resultado, o risco de mortalidade por LES ativo e doença renal associada é mais alto em pacientes dessas etnias e/ou de baixo nível socioeconômico. Outras explicações para a variabilidade no risco de mortalidade entre diferentes populações são diferentes de crenças e percepções sobre a

condição, bem como a disponibilidade e adesão a tratamentos. Além disso, a infecção constitui outra causa importante e comum de morte em pacientes com LES em todo o mundo. As DCVs estão fortemente associadas à morte prematura num curso mais tardio da doença e naqueles que desenvolvem a doença em idade mais avançada (> 40 anos) [9-11].

Na patogênese do LES, temos disfunção do sistema imune inato e adaptativo. Vários fatores ambientais podem desencadear o início da doença e podem ser potencializados por características poligênicas ou monogênicas, que conferem um risco aumentado de doença. Os gatilhos da ativação do sistema imunológico inato podem incluir ácidos nucleicos (RNA e DNA) que ativam sensores citoplasmáticos ou infecção microbiana, ou detritos celulares apoptótico ou necrótico. Esses gatilhos podem interagir com os receptores do tipo Toll (TLRs) nas células dendríticas plasmocitoides (PDCs). Além disso, mecanismos aberrantes de detecção de ácido nucleico citoplasmático em outras células, possivelmente células epiteliais, podem permitir a estimulação direta da liberação de interferon tipo I (IFN-1), permitindo a estimulação imune, e as armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) que, também podem ter papel na patogênese. Os IFNs do tipo I são centrais para a ativação do sistema imunológico inato em muitos pacientes lúpicos. A interação dos IFNs do tipo I com seus receptores induz a sinalização através da via ativadora do transdutor de transcrição (STAT) da Janus quinase (JAK) e transcrição de centenas de genes responsivos ao IFN alfa - 'assinatura de interferon' - que codificam proteínas que estão envolvidas na regulação da função imune. A ativação de células dendríticas (DCs) apresentadoras de antígenos pelos IFNs do tipo I promove capacidade de apresentar efetivamente antígenos (incluindo autoantígenos) às células T. A geração de células efetoras T resulta na produção de citocinas e na expressão de moléculas da superfície celular que suportam a amplificação de uma resposta imune autodirigida, bem como de inflamação. Com um suprimento constante de material apoptótico ligado a fatores (incluindo nucleossomos), as células B são acionadas para produzir autoanticorpos facilitados pelas interações CD40 (também conhecido como TNFR5) – CD40 ligante (CD40L). As interações das células T são importantes na condução da diferenciação das células B e na produção de autoanticorpos, assim como o estimulador de linfócitos B, os ligantes TLR e o fator de necrose tumoral (TNF) secretados pelas DCs. Respostas anérgicas normais (ou seja, processos que suprimem uma resposta imune contra auto-antígenos) são perdidas, levando à falha na exclusão de clones autoreativos de células T e células B. A geração de complexos imunes - contendo ácidos nucleicos, proteínas de ligação a ácidos e autoanticorpos direcionados contra esses componentes - prepara o terreno para a inflamação e danos nos órgãos. A perpetuação do dano ocorre quando os complexos imunes são depositados no tecido alvo, com amplificação da ativação do sistema imunológico após acessar os TLR endossômicos e disparar sinais que induzem o IFN e outros mediadores pró-inflamatórios [6, 12-16].

O LES é uma doença autoimune heterogênea, com grande variabilidade nas manifestações clínicas e na gravidade da doença, que pode variar desde formas leve a moderada e grave, com desfecho fatal. O diagnóstico do LES é feito com base em manifestações clínicas e exames laboratoriais, incluindo a detecção de autoanticorpos, e exames de imagem.

Para identificar na prática clínica, pacientes com LES, tem-se utilizado os critérios de classificação do ACR/SLICC (2012) que têm uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 93%. São 11 critérios clínicos e 6 imunológicos. São classificados com

tendo LES quando preenchem pelo 4 dos 17 critérios (incluindo pelo menos um critério clínico e um imunológico) ou nefrite por lúpus comprovada por biópsia na presença de FAN ou de anti-DNAs [17, 18].

A avaliação da atividade da doença é desafiadora pelo fato da complexidade multifacetada das apresentações clínicas e sua variação ao longo do tempo. A capacidade de medir a atividade da doença também facilita o manejo da doença nos pacientes. Também é conhecido atividade grave da doença na apresentação de um SLEDAI-2K ≥ 20 como sendo um fator prognóstico associado à mortalidade. Definições padronizadas de mudança clinicamente significativa na atividade da doença (isto é, remissão, piora ou surto, melhora e doença ativa persistente) foram desenvolvidas e validadas. Atualmente tende-se a utilizar < 6 , para remissão. Mais recentemente, tem-se adotado o SLEDAI-2KG, que incorpora no cálculo a dose de corticoide que o paciente está usando. A remissão prolongada (doença inativa) é um resultado pouco frequente e ocorre apenas em aproximadamente 2,4% dos pacientes com LES sem tratamento [18-21].

O SLICC/ACR Damage Index (SDI) é um índice que mede o acúmulo de danos nos órgãos ocorridos desde o início do LES. O SDI mostrou-se válido e confiável, e é aceito como uma medida de resultado independente. O dano no LES prevê o acúmulo e a mortalidade de danos futuros [22].

O diagnóstico precoce do LES é importante para iniciar tratamento adequado e para evitar danos, bem como identificar surtos. Além da avaliação da atividade da doença do LES, o atendimento ideal para pacientes com LES deve incorporar vigilância para o desenvolvimento de comorbidades e danos nos tecidos. Essas comorbidades podem ser consequência direta do LES (especialmente doença renal crônica e aterosclerose) ou podem ser consequências de medicamentos para o LES, especialmente glicocorticoides, que podem resultar em catarata, baixa densidade óssea, osteonecrose e diabetes e/ou imunossupressores, que pode levar a infecções recorrentes, menopausa prematura e hospitalizações. Um grande progresso foi alcançado na conscientização da aterosclerose acelerada em pacientes com LES. A prevalência de doença arterial coronariana em diferentes coortes, varia de 6 a 11% e o desenvolvimento da placa carótida subclínica foi relatado em 30 a 50% dos pacientes com LES. Há também um risco aumentado de neoplasias, particularmente as hematológicas, câncer cervical, de mama e de pulmão. Pacientes com LES apresentam alto risco de desenvolver osteonecrose, o que pode resultar em dor e incapacidade funcional. A osteopenia foi relatada em 25-74% e a osteoporose em 1,4-68%. O comprometimento cognitivo é uma das manifestações mais comuns do LES neuropsiquiátrico com frequências de até 80% [6, 7, 18].

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – EFICÁCIA DO USO DO BELIMUMABE

O BLM foi testado em dois grandes ensaios clínicos randomizados de fase III (BLISS-52 e BLISS-76) e, em seguida, aprovado em 2011 pelo FDA e pela EMA como o primeiro medicamento biológico aprovado para pacientes com LES. No BLISS-52 e o BLISS-76 BLM 10 mg/kg foi administrado por via intravenosa e (desde o segundo mês) uma vez por mês para pacientes com LES sem envolvimento renal ativo ou no SNC. Alcançaram maior taxa de SRI (índice de resposta ao LES) que combina dados do Índice das Ilhas Britânicas de Lúpus (BILAG), pontuação no SELENA/SLEDAI e PGA (Avaliação Global do Médico) na semana 52 em comparação com o placebo. Os dados subsequentes

do estudo de extensão aberto por sete anos demonstraram eficácia e segurança mantidas do BLM [3, 23-29].

Assim, em 2011, o BLM IV tornou-se a primeira nova droga nos últimos 50 anos aprovada para tratamento do LES. O BLM 10 mg/kg por via intravenosa (IV) foi o primeiro e até o momento único medicamento biológico aprovado para o tratamento de pacientes adultos com LES ativo. Desde sua aprovação, evidências da prática clínica tem demonstrado que o BLM está associado com melhoria no controle da atividade da doença, redução na fadiga e melhora na habilidade ao trabalho. Portanto, o BLM é econômico tanto em termos de emprego quanto na diminuição da utilização de recursos de saúde [4, 29-32].

Nos ensaios de fase III BLISS-52 e 76, o tratamento com BLM IV foi associado à normalização de IgG em pacientes com hipergamaglobulinemia, reversão da positividade do DNAs em pacientes com anticorpos anti-dsDNA positivos e normalização de C3 e C4 em pacientes com baixos níveis de complemento [23, 24, 28, 33]

Embora a aprovação do BLM IV tenha sido um passo significativo na melhoria das opções de tratamento para pacientes com LES, a via de administração IV pode representar um desafio para alguns pacientes. O BLM IV deve ser administrado em uma clínica ou centro de infusão, que consome muitos recursos do sistema de saúde e consome tempo dos pacientes. Portanto, para melhorar a viabilidade, uma nova formulação subcutânea (SC) de BLM foi desenvolvida [4, 34, 35].

O BLM IV e SC reduziram significativamente os níveis de células B CD19+ circulantes, células B CD20+, células B naives CD20+/CD27, células B ativadas CD20 +/CD69+ e células B plasmocitóides CD20+/CD138+ em um ensaio de fase II nos ensaios BLISS de fase III [4, 36].

Em pacientes com LES, o BLM IV exibe farmacocinética linear em uma faixa de doses de 1 a 20 mg / kg e a concentração sérica máxima (C_{max}) é atingida no momento ou logo após a conclusão da infusão. Após a administração do SC, o tempo em estado estacionário até C_{max} é de 2,6 dias. A biodisponibilidade do BLM SC é de 74%. Após 4 semanas de administração de SC, a concentração simulada de BLM excedeu a concentração mínima em estado estacionário de BLM IV, indicando que não é necessária uma dose de carga para a formulação de SC. A meia-vida de distribuição do BLM IV é de 1,75 dias, a meia-vida terminal é de 19,4 dias. O BLM SC tem uma meia-vida de distribuição de 1,1 dias, uma meia-vida terminal de 18 dias [4, 37].

Nos dois estudos, o BLM reduziu a incidência e a gravidade dos surtos. No BLISS-52, o risco de surto grave de doença foi significativamente menor com BLM 10mg/kg do que com placebo. O tempo médio para o primeiro surto de doença durante 52 semanas foi significativamente mais longo com BLM 10mg/kg do que com placebo. No BLISS-76, embora tenham sido observadas diferenças numéricas na taxa de surto de doença a favor de BLM 10 mg/kg versus placebo em 52 semanas, porém sem significância estatística. A proporção de pacientes com surto grave de doença entre a semana 24 e a semana 76 foi de 16% com BLM 10 mg/kg e 22% com placebo. O BLM demonstrou efeitos poupadores de corticosteroide (CE) em ambos os ensaios. Entre os pacientes que receberam > 7,5 mg/dia de prednisona na linha de base, > de 25% reduziram as doses de CE em relação a 13% dos placebos, com diferença estatística. Resultados semelhantes foram observados

entre as semanas 64 e 76 no BLISS-76 (24 vs 8%). As melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), avaliadas pela alteração da linha de base nos escores do SF-36 PCS, não foram significativamente diferentes entre BLM 10 mg/kg e placebo na semana 24 no BLISS-52 ou no BLISS-76. Na semana 52, melhorias significativas foram observadas no BLISS-52, mas não no BLISS-76. Análises *post hoc* uni e multivariadas dos dados combinados do BLISS-52 e BLISS-76 demonstraram que o BLM foi eficaz (avaliado pela resposta nas semanas 52 e 76) em subgrupos de pacientes com doença mais grave, incluindo aqueles com maior atividade inicial da doença (SELENA-SLEDAI), baixos níveis de complemento, positividade para o anti-DNAs e uso de CE, na linha de base em comparação com o placebo. O BLM 10 mg/kg foi associado a melhoria estatisticamente significativas na QV-FC e fadiga [3, 4, 23, 24, 28, 29, 33].

Na semana 52, os pacientes que usaram BLM 10mg/kg tiveram melhorias ($p<0,05$) significativamente maiores em relação aos pacientes do placebo no SF-36 PCS, no domínio da vitalidade do SF-36 e nos escores de fadiga da Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica (FACIT). O controle sustentado da doença foi mantido por até 10 anos com BLM, de acordo com os resultados finais de um estudo de extensão em aberto. Os pacientes tratados com BLM a longo prazo tiveram uma baixa incidência de acúmulo ou progressão de danos nos órgãos. Melhorias no HR-QOL e fadiga observadas durante o BLISS-76 foram mantidas a longo prazo. Entre os pacientes que receberam BLM a longo prazo, as alterações médias da linha de base no SF-36 PCS, no SF-36 Mental Component Summary e no FACIT-Fatigue score excederam a diferença clinicamente importante (MCID) mínima em cada avaliação anual até o sexto ano [4, 24, 33].

Uma análise *post-hoc* para alterações no BILAG e SELENASLEDAI escores do domínio de órgão que combinam os resultados dos estudos BLISS-52 e BLISS-76 foram publicados. Com o BLM, melhora clínica associada ao tratamento foi mais pronunciada nos domínios musculoesquelético e mucocutâneo. Houve piora da atividade da doença na terapia com BLM nos domínios hematológico, imunológico e renal [38].

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – SEGURANÇA DO USO DO BELIMUMABE

Durante as 52 semanas do estudo BLISS-52 e oito semanas adicionais de acompanhamento, a ocorrência de eventos adversos, eventos adversos graves e as taxas de descontinuação foram semelhantes nos pacientes que receberam BLM e placebo. A frequência das reações à infusão foi semelhante nos grupos de tratamento e do placebo. Três reações anafiláticas foram relatadas no estudo BLISS-52, duas com administração de BLM 1mg/kg e uma com BLM 10 mg/kg. Houve seis mortes nos grupos de tratamento combinado com BLM e três no grupo placebo. Nenhuma malignidade foi relatada durante o estudo. A redução nos níveis de IgG, IgM e IgA da linha de base foi significativamente maior nos pacientes tratados com BLM 1 e 10 mg/kg do que no grupo placebo; no entanto, nenhuma infecção grave foi associada à hipogamaglobulinemia [24, 28, 29, 33, 38].

No estudo BLISS-76, não houve diferenças significativas na frequência de eventos adversos, incluindo infecções, malignidades e mortes, entre BLM e placebo. As reações à infusão foram mais comuns em pacientes tratados com BLM do que naqueles que receberam placebo; no entanto, elas eram incomuns em geral e responderam ao atendimento médico padrão. Não foram relatados casos de anafilaxia. Foram relatadas malignidades em seis pacientes que receberam BLM, incluindo quatro neoplasias de órgãos sólidos e dois cânceres de pele não melanoma [24, 28, 33, 38].

Combinando dados de segurança dos estudos de Fase III, os eventos psiquiátricos foram relatados com mais frequência em pacientes tratados com BLM do que no placebo, incluindo depressão, insônia e ansiedade. Eventos psiquiátricos graves foram relatados em 0,8% dos pacientes tratados com BLM em comparação com 0,4% no placebo. Dois suicídios (0,1%) foram relatados em pacientes que receberam BLM. A maioria desses pacientes tinha histórico conhecido de depressão ou distúrbio psiquiátrico significativo, e ainda não está claro se o BLM está associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de tais eventos [24, 29, 33, 38].

Após sete anos de exposição ao BLM, a frequência geral de eventos adversos, determinada anualmente, mostrou-se estável. Infecções leves a moderadas foram os eventos adversos mais comuns, principalmente infecções do trato respiratório superior. A taxa de reações à infusão atingiu o pico no primeiro ano. Foram relatadas sete mortes durante 7 anos de exposição ao BLM, resultando em uma taxa de mortalidade de 0,4/100 pacientes-ano, que é menor que a taxa de 1,63 relatada para o LES. Ocorreram malignidades a uma taxa de 0,7/100 pacientes/ano, que é comparável à taxa de malignidade relatada em pacientes com LES de 0,53/100 pacientes/ano. Atualmente, o BLM não é recomendado na gravidez, pois os dados de segurança não estão disponíveis, e não se sabe se o BLM é excretado no leite materno e, portanto, não é recomendado em mães que amamentam. Em relação à imunização, recomenda-se que as vacinas vivas não sejam administradas dentro de 30 dias após o início ou concomitantemente com o BLM, pois os dados de segurança não estão disponíveis. A leucoencefalopatia multifocal progressiva foi relatada em três casos em paciente com LES tratado com BLM. Embora raro, dada a gravidade desse evento adverso, é aconselhável que os pacientes sejam informados desse risco potencial antes de iniciar o BLM [27, 28, 39-42].

Em uma recente revisão, publicada em 2019 [43], os autores chamam atenção que como com todos os medicamentos imunomoduladores, os benefícios devem ser pesados contra os efeitos adversos. Isso é especialmente pertinente para os pacientes com LES, dada a natureza crônica de sua doença e a necessidade de tratamento a longo prazo. Os dados de segurança das fases I, II e III, ensaios abertos de extensão e estudos observacionais do mundo real do BLM foram revisados e discutidos. Foram avaliados mortalidade, infecções sérias e oportunistas, infecções não sérias, malignidade, anormalidades imunológicas, outros eventos sérios (reação infusional, alterações psiquiátricas e suicídio e leucoencefalopatia multifocal progressiva), vacinação, gestação, amamentação, pacientes pediátricos e pacientes sem LES, mas com síndrome de Sjogren. Após 8 anos de aprovação do BLM pela FDA, dados consideráveis indicam que o BLM é muito bem tolerado e possui um perfil de segurança geral tranquilizador. Infecções graves, infecções oportunistas e mortalidade não aumentam. No entanto, o aumento da incidência de neoplasias malignas em alguns dos braços do tratamento com BLM em relação ao placebo é uma questão que requer muita atenção, tanto a curto como a longo prazo. Os efeitos adversos permanecem estáveis ou diminuem com o tempo; no entanto, isso pode refletir um efeito de sobrevivência. É importante ressaltar que a mortalidade por todas as causas em pacientes com LES é mais alta do que em controles. Além disso, é sabido que o LES, têm efeitos negativos incontestáveis no sistema cardiovascular que aumentam a morbimortalidade dos pacientes com LES. Ainda, o BLM tem capacidade de tratar uma doença tornando possível diminuir a exposição geral dos pacientes a corticosteroides sistêmicos. Uma ressalva importante é que os ensaios clínicos com BLM e suas extensões excluíram pacientes com nefrite lúpica ativa ou lúpus no SNC. Mesmo entre pacientes sem lúpus manifesto no SNC, foram observados efeitos colaterais psiquiátricos graves, incluindo suicídio, com uma frequência aumentada (embora ainda baixa) em pacientes

tratados com BLM. Isso pode ser particularmente importante, na avaliação do histórico de doença mental, antes de seu uso no paciente com LES.

7. BELIMUMABE NO CENÁRIO DE VIDA REAL

Há uma experiência da vida real se acumulando lentamente com o tratamento de pacientes com LES com BLM. OBSErve (avaliação do uso de BLM na prática clínica SETtings) é um programa de estudo de coorte multinacional projetado para descrever os resultados clínicos após a terapia com BLM em um ambiente da vida real. Os resultados desses estudos observacionais foram relatados nos EUA, Espanha, Itália, Canadá e Alemanha [44, 45].

O estudo OBSErve US foi realizado nos EUA em uma coorte de 501 pacientes com LES ao longo de 24 meses no cenário da prática clínica. O estudo foi realizado em duas etapas, de 6 meses antes da primeira infusão de BLM (linha de base) a 12 meses após a linha de base. Os dados foram coletados retrospectivamente (com exceção de 284 pacientes para os quais os dados do mês 12 foram coletados prospectivamente). Subsequentemente (18-24 meses), os pacientes foram acompanhados prospectivamente. Todos os pacientes receberam BLM por pelo menos 6 meses. De acordo com a avaliação médica, em 6 meses, 251 pacientes (88,4%) alcançaram uma melhoria $\geq 20\%$ e 134 pacientes (48,7%) alcançaram uma melhoria $\geq 50\%$ na resposta clínica geral ao BLM. Não foram notificados surtos de doença nos meses 12, 18 e 24 em mais de 99% dos respondedores. Notavelmente, foi observada uma redução na dose concomitante de corticosteroide oral, ou seja, de 19,9 para 6,8 mg/dia no mês 6. Os exames laboratoriais mostraram que pacientes com níveis normais de contagem de glóbulos brancos, contagem de plaquetas, hemoglobina, C3, C4, VHS e PCR no início do BLM permaneceu normal durante todo o estudo, enquanto os pacientes que apresentaram níveis anormais no início do estudo melhoraram para níveis normais. A proporção de pacientes com positividade para anticorpo anti-DNAs diminuiu ao longo dos 24 meses. No mês 24, 112 (22,4%) pacientes foram perdidos no seguimento e 112 (22,4%) interromperam o tratamento com BLM. Os motivos mais comuns de descontinuação foram solicitação do paciente (40,2%) e medicação ineficaz (29,5%); 14 pacientes descontinuados devido a eventos adversos (EAs). Uma análise de sensibilidade mostrou que os pacientes que não concluíram o seguimento de 24 meses menos comumente exibiram positividade anti-DNAs e baixo complemento na linha de base em comparação com os outros que completaram 24 meses [46].

OBSErve Spain foi um estudo multicêntrico retrospectivo de revisão de prontuários médicos que incluiu 64 pacientes. A melhora clínica geral no mês 6 foi ≥ 80 , ≥ 50 e $\geq 20\%$ em 27, 52 e 72% dos pacientes, respectivamente; a dose diária média de corticoide diminuiu de 14,8 para 6,8 mg ($p < 0,001$). Houve uma diminuição significativa nas consultas de emergência (1,65 a 0,41; $p = 0,001$), visitas não agendadas ao médico (1,02 a 0,03; $p < 0,001$), visitas a outros especialistas (1,64 a 1,06; $p = 0,017$) e absenteísmo no trabalho (25,6 a 5,7 dias; $p = 0,025$) entre os períodos pré e pós uso do BLM [47].

OBSErve Germany foi o primeiro estudo observacional do BLM como tratamento complementar para o LES em acompanhamento clínico de rotina na Alemanha, coletando retrospectivamente dados de 102 pacientes, 6 meses antes e após o início do BLM. A maioria dos pacientes apresentava LES moderado ou grave e várias manifestações de LES. Após 6 meses de tratamento com BLM, 78% dos pacientes apresentaram uma

melhora na atividade geral da doença de pelo menos 20% no julgamento do médico e para 42% dos pacientes a melhora foi de pelo menos 50%. Resultados semelhantes foram observados para as manifestações mais comuns: artrite, fadiga, erupção cutânea, alopecia, aumento dos níveis de anticorpos anti-DNAs e baixo complemento. O Índice de Atividade de Doença do LES (SLEDAI / SELENA-SLEDAI) diminuiu de 10,6 para 5,6 (n = 65). Foi observada uma redução notável da dose dos CE orais concomitantes, de 13,7 para 7,6 mg/dia no geral (n = 91) e de 17,5 para 8,6 mg/dia em pacientes com alta dose de CE no início do BLM ($\geq 7,5$ mg; n = 63). Seis pacientes interromperam o tratamento com BLM em 6 meses. No geral, o BLM mostrou resultados promissores para pacientes com LES em contextos do mundo real. Após 6 meses de tratamento com BLM, a atividade da doença e o uso de corticosteroide foram reduzidos. A taxa de descontinuação foi baixa e o BLM pareceu ser bem tolerado [48].

OBSErve Canada foi um estudo retrospectivo multicêntrico de revisão de prontuários de 52 pacientes com LES que receberam pelo menos oito infusões ou 6 meses de tratamento com BLM. No mês 6 após a primeira infusão de BLM, a melhora clínica determinada pelo médico foi de $\geq 20\%$ em 80,8% dos pacientes, $\geq 50\%$ em 57,7% dos pacientes e $\geq 80\%$ em 17,3% dos pacientes. A resposta foi considerada inadequada em 19,2% dos pacientes: nove pacientes apresentaram melhora clínica $<20\%$ e um paciente não teve melhora; nenhum paciente relatou ter uma doença agravada. A dose média de CE diminuiu de $13,6 \pm 10$ para $7,8 \pm 5,8$ mg/dia. Efeitos adversos (EAs) foram relatados em 12 pacientes; os que ocorreram em mais de um paciente foram sinusite (n = 3), diarreia (n = 2) e dor de cabeça (n = 2) [49].

OBSErve Italian teve como objetivo investigar a eficácia e a segurança do BLM em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ativo (LES) em um cenário de prática clínica. Sessenta e sete pacientes com LES ativo, média \pm DP, idade $39,3 \pm 10,2$ anos, de duas coortes prospectivas italianas foram tratados com BLM (10 mg / kg nos dias 0, 14, 28 e depois a cada 28 dias) adicionados a terapia clássica. Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico 2000 (SLEDAI-2K), Clínicas Colaboradoras Internacionais do Lúpus Sistêmico / Índice de Danos do Colégio Americano de Reumatologia, Índice de Atividade da Doença em 28 articulações (DAS28), proteinúria de 24 horas, Área de Doença do Lúpus Eritematoso Cutâneo e escore de atividade do Índice de Gravidade (CLASI), anti-DNAs, níveis de C3 e C4 e dose diária de prednisona foram registrados no início, nos meses 3, 6, 9, 12, 18 e 24. As principais manifestações refratárias tratadas com BLM foram músculo-esqueléticas (37,3%), mucocutâneas (22,4%) e renais (23,9%). SLEDAI-2K, dose diária de prednisona, anti-DNAs, DAS28, CLASI e proteinúria de 24 horas diminuíram durante o tratamento. O BLM foi bem tolerado e não foi observado acúmulo de danos após o início. Concluíram os autores, ser o BLM eficaz e seguro em um cenário de prática clínica; por diminuir o número de crises e dificultar a progressão dos danos em pacientes com LES ativo [50].

Um estudo brasileiro de vida real, com 48 pacientes com LES ativo em uso de BLM, por um ano foi realizado. Trinta e oito pacientes, ainda estavam em tratamento no final de 1 ano, e foi possível observar melhora clínica significativa no escore do Índice de Atividade da Doença de Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI), com uma diminuição de $12 \pm 3,0$ para $2,5 \pm 2,5$, houve, também um diminuição da dose diária de CE de $30 \pm 12,5$ para $7,5 \pm 5,0$ mg e melhora parcial na sorologia. Esse estudo, mostrou que o BLM está associado a benefícios reais na maioria dos pacientes que mantêm a doença ativa, apesar de continuar com os cuidados padrão [51].

Pesquisa recente também forneceu algumas dicas sobre o uso e a eficácia do BLM nas práticas acadêmicas dos EUA. Dos 195 pacientes tratados em 10 centros acadêmicos, as principais indicações para iniciar o BLM foram artrite, erupção cutânea e/ou agravamento da atividade sorológica e incapacidade de diminuir a dose de corticosteroide. Resposta clínica e pelo menos 25% de melhora nos valores laboratoriais foram relatadas em 51% e 67% dos pacientes tratados com BLM por pelo menos 6 meses, respectivamente [52].

Trentin et al (2018) [53] compararam e analisaram criticamente os resultados de 11 estudos observacionais baseados na prática clínica, realizados em centros de referência para tratamento do LES. Apesar das diferenças nos desfechos e na duração do acompanhamento, todos os estudos observaram que o BLM oferece benefícios adicionais quando usado como complemento do tratamento existente, permitindo que uma maior taxa de pacientes atinja a remissão e/ou diminua o uso de CE. Chama atenção que nos estudos da OBSERVE, 2 a 9,6% dos pacientes descontinuaram CE, e 72 a 88,4% alcançaram uma melhoria de $\geq 20\%$ pelo julgamento do médico em 6 meses. No estudo de Hui-Yuen et al [52], 51% dos pacientes obtiveram resposta por SRI simplificado no mês 6. No estudo de Sthoeger et al [54], 72,3% dos pacientes interromperam CE e 69,4% alcançaram remissão clínica por PGA após um acompanhamento médio de 2,3 anos. No estudo italiano multicêntrico [50], 77 e 68,7% dos pacientes atingiram a resposta ao SRI-4 nos meses 6 e 12, respectivamente. Em todos os estudos, os índices de atividade da doença diminuíram com o tempo. As taxas de retenção aos 6, 9 e 12 meses foram 82-94,1, 61,2-83,3 e 56,7-79,2%, respectivamente [50]. Referem os autores que as principais limitações desses estudos foram a falta de um grupo controle, o curto período de observação (6 a 24 meses) e a falta de restrições precisas sobre o manejo concomitante de medicamentos. Entretanto, ressaltam que essas experiências fornecem uma imagem mais realista da eficácia na vida real do medicamento em comparação com os ensaios clínicos controlados e randomizados, nos quais critérios rigorosos de inclusão/exclusão e mudanças na terapia de fundo podem limitar a inferência de dados aos cuidados clínicos de rotina [53].

Wallace et al (2019) [55] investigaram a segurança e eficácia a longo prazo da terapia intravenosa (IV) de BLM associado ao tratamento padrão em pacientes com LES ativo e autoanticorpo positivo. O estudo foi desenvolvido como um estudo multicêntrico, aberto, de continuação de BLM administrado a cada 4 semanas em conjunto com a terapia padrão em pacientes com LES que completaram um estudo de fase II, duplo-cego. Os eventos adversos (EAs) e os dados laboratoriais foram monitorados desde a primeira dose de BLM (em ambos os estudos) até 24 semanas após a dose final. As avaliações de eficácia incluíram o Índice de Resposta ao LES (SRI) e as pontuações no índice de *flare* (cada uma avaliada em intervalos de 16 semanas) e uso de CE (avaliado em intervalos de 4 semanas). Dos 476 pacientes, 298 (62,6%) entraram no estudo de continuação, dos quais 96 (32,2%) permaneceram no estudo. Os pacientes receberam BLM por até 13 anos, a exposição total ao BLM foi de 2.294 pacientes-ano e o número médio de infusões de 115,5. A porcentagem de pacientes com EAs a cada ano permaneceu estável ou diminuiu. Os níveis séricos normais de IgG foram mantidos na maioria dos pacientes durante o estudo, e a taxa de infecções permaneceu estável. A porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta de SRI aumentou de 32,8% (ano 1) para 75,6% daqueles que permaneceram em tratamento no ano 12. A dose de CE diminuiu nos pacientes que estavam recebendo $>7,5$ mg/dia no início do estudo. Este estudo é o mais longo até o momento para avaliar o tratamento com BLM em pacientes com LES em ensaios clínicos. O BLM foi bem tolerado, sem novas preocupações de segurança, e a eficácia foi mantida

nos que continuaram no estudo. Para pacientes que inicialmente exibiram uma resposta satisfatória ao BLM, o tratamento continua a ser bem tolerado e fornece controle a longo prazo da doença

8. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PADRÃO NO LES

A heterogeneidade do LES exige individualização de estratégias de tratamento. Medicina personalizada e tratamento-alvo são adições relativamente novas, que são altamente relevantes para o atendimento de pacientes com LES. O uso ideal de intervenções medicamentosas requer avaliação de riscos e benefícios em cada paciente e acompanhamento longitudinal para determinar respostas e fazer correções durante seguimento.

Os corticoides (CE) ainda são as opções de tratamento de primeira linha para o LES. Devido aos seus extensos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, o CE desempenha um papel insubstituível no tratamento do LES envolvendo órgãos vitais e doenças agudas. No entanto, a dose necessária pode ser alta o suficiente para causar efeitos adversos. Além disso, a doença tem curso de recidiva e remissão, o que exige que o paciente permaneça em terapia de manutenção por um longo período. Esta pode ser a razão pela qual os CEs, ainda não alcançaram um protocolo padrão para o tratamento do LES. A manifestação clínica de diferentes graus de LES e sua estratégia individualizada de terapia com CE é que define a dose a ser utilizada [18, 56].

A escolha dos agentes imunossupressores deve basear-se nos dados disponíveis em evidências e dependendo da atividade do LES e dos órgãos envolvidos. Por exemplo, a ciclofosfamida (CF) e o micofenolato de mofetila (MFM) são úteis para a nefrite lúpica e outros lúpus graves, metotrexato (MTX) e azatioprina (AZA) para LES e artrite moderadamente ativos, hidroxicloroquina (HCQ) para lúpus leve, lesões cutâneas lúpicas e pacientes com síndrome dos fosfolípidios. Atualmente preconiza-se que todo paciente com LES, desde que não contraindicado, deve usar HCQ. Além disso, cada vez mais novos agentes imunossupressores estão sendo introduzidos para o tratamento do LES, como leflunomida (LEF), ciclosporina e tacrolimus, que oferecem mais opções para o tratamento. Também devemos considerar a tolerância do paciente e os efeitos colaterais de cada imunossupressor ao escolher estes agentes. Estudos mostram que a combinação de agentes imunossupressores e CE pode reduzir a dose de CE [18, 56].

Tentativas de alcançar uma maior compreensão da patogênese resultaram na investigação de terapias biológicas direcionadas a mediadores moleculares cruciais do LES. A terapia biológica está emergindo como um tratamento cada vez mais importante para doenças autoimunes, incluindo LES [57].

Até o momento, a maioria dos estudos concentrou-se em terapias alvo de células B. Dentre eles, temos rituximabe, belimumabe, atacicepte, Blisibimode, tabalumabe, ocrelizumabe, epratuzumabe e Obinutuzumabe. As células T desempenham um papel central na maturação das células B, diferenciação, produção de anticorpos e troca de classe. Novas terapias biológicas de células T, incluindo modulação da produção de citocinas e efeitos mediados por células T nas células B, representam uma nova estratégia terapêutica para pacientes com LES. A destacar, temos abatacepte, laquinimode, edratide e rigerimode. Terapias imunorreguladoras para direcionamento de moléculas, também têm sido avaliadas, entre elas inibidores de proteossomos (bortezomibe) e da anti IL-6

(tocilizumabe e sirukumabe). Estudos recentes trouxeram à tona o papel da ativação da via IFN tipo I nas células de pacientes com LES, são terapias que tem como alvo o interferon (INF)- α e INF- γ . O papel do TNF mudou recentemente de ser um citocina pró-inflamatória a uma molécula imunorreguladora que podem alterar o equilíbrio das células T reguladoras, são os anti-TNF, em especial o etanercepte e o infliximabe. Finalmente os inibidores de JAK [18, 56, 57].

Em uma revisão sistemática avaliando a eficácia e a segurança das terapias biológicas em comparação com o placebo no tratamento de pacientes adultos com LES, na avaliação dos resultados da eficácia foram incluídos o SELENA-SLEDAI, o SRI (Índice de resposta sistêmica ao lúpus eritematoso sistêmico), normalização de C3, negatividade para o anti DNAs e nenhum novo surgimento de BILAG (índice do Grupo de Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas) 1A ou 2B. Os dados sobre o perfil de segurança incluíram eventos adversos, eventos adversos graves e graves, morte, malignidade, infecções e reações à infusão. Também, foram avaliadas as retiradas do tratamento devido à falta de eficácia ou eventos adversos. O Belimumab foi mais eficaz que o placebo na maioria dos resultados avaliados. Nenhuma diferença significativa os dados de segurança e tolerabilidade foram observados entre os grupos de belimumab e placebo. O belimumab exibiu um perfil satisfatório em relação à eficácia, segurança e tolerabilidade [58].

O tratamento do BLM associado à terapia padrão em pacientes com LES tem sido extensivamente estudado nos últimos anos. Numa avaliação com 4 estudos, foi encontrada uma taxa significativamente maior do Índice de Resposta do LES nas semanas 52 no grupo BLM mais terapia padrão em comparação com o grupo placebo mais terapia padrão em todos os estudos. Quando avaliados a incidência de eventos adversos graves, os dados revelaram que não houve diferença significativa entre os dois grupos. Os resultados sugerem que o tratamento com BLM em adição a terapia padrão é mais eficaz que o placebo mais terapia padrão em pacientes com LES [59].

9. RECOMENDAÇÕES/GUIDELINES PARA TRATAMENTO DO LES

A Sociedade Espanhola de Reumatologia (SER), publicou em 2013, um consenso sobre o uso da terapia biológica (TB) no LES, na qual as recomendações foram emitidas com base nas melhores evidências disponíveis e na opinião de especialistas. O painel recomendou o uso de BLM em pacientes adultos com LES ativo, com autoanticorpos positivos e alto nível de atividade da doença apesar do tratamento padrão. Pacientes sem grandes manifestações clínicas (como artrite ou envolvimento da pele) refratários e com atividade analítica, os dados parecem ser o cenário clínico mais apropriado para o uso deste agente. Ainda, que o uso de BLM não pode ser recomendado em pacientes com LES e envolvimento grave do sistema nervoso central (SNC) e / ou nefrite lúpica grave. Recomendam, também, que antes de iniciar o tratamento com BLM, avaliar de uma possível existência de infecções, câncer, insuficiência cardíaca, citopenias ou qualquer outra comorbidade deve ser considerada relevante e ser monitorada, ou uma contraindicação para iniciar tratamento. O uso de BLM não é recomendado em pacientes > 65 anos, a menos que os benefícios esperados superam os riscos. Também não é recomendado para uso em pacientes com manifestações do SNC, nefrite lúpica ativa grave, HIV, história ou infecção ativa por HBV ou HCV, hipogamaglobulinemia (IgG <400 mg / dl) ou deficiência de IgA (IgA <10 mg / dl), histórico de transplante de órgãos importantes ou transplante de células-tronco hematopoiéticas/medula óssea ou transplante renal, não tendo sido utilizado nessas situações. A administração de BLM não

é recomendada juntamente com outros tratamentos que atuam na célula B ou com ciclofosfamida. O BLM não requer ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal, no entanto, devido à falta de dados, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência renal grave. A gravidez deve ser evitada durante o período de tratamento com BLM e 4 meses após o seu término. Em relação à amamentação, deve-se considerar o benefício do mesmo para a criança e o benefício do tratamento com BLM para a mãe e decidir. Em pacientes que serão submetidos à cirurgia, como não há experiência suficiente até o momento, o painel recomenda suspender o BLM dentro de 2 semanas antes da intervenção e retomá-lo após 2-4 semanas após a cirurgia, dado o aumento do risco de infecções, citopenias e distúrbios da coagulação nesse período. Durante o acompanhamento, realizar uma avaliação clínica e analítica do paciente, com periodicidade de visitas mensais no início e, posteriormente, entre 1 e 3 meses, dependendo da evolução do paciente [60].

Em 2015, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) publicou consenso para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Em relação ao BLM referem que o mesmo não foi avaliado especificamente em pacientes com nefrite lúpica (NL), mas nos dois estudos principais estudos (BLISS 52 e 76), 10% dos pacientes apresentavam glomerulonefrite com proteinúria de até 6g/dia. Na análise desse subgrupo, o BLM se mostrou eficaz em reduzir os níveis da proteinúria. Os autores entretanto, sugerem que mais estudos são necessários para definir sua eficácia nessa condição [61].

A Sociedade Britânica de Reumatologia (BSR), em 2017, publicou um *guideline* para manejo do LES em adultos. O Belimumabe é licenciado e aprovado pelo NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Na visão geral do manejo do lúpus moderado as evidências apoiam o uso do MTX, CEs, AZA, MFM, inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e leflunomida. Para pacientes que não respondem a esses medicamentos, drogas biológicas como RTX e BLM podem ser consideradas. No fluxograma do uso dos biológicos, existem dois braços uma para o BLM e outro para o RTX. Critério de entrada: doença ativa com 4 ou mais critérios ACR/SLICC 2010 e deseja considerar um biológico, se SLEDAI ≥ 10 , anti-DNAs positivo, Complemento baixo e necessita de terapia adicional usar BLM. Após 4 meses de uso de BLM na dose 10mg/kg/dose, se SLEDAI cai para ≥ 4 , continuar o BLM, se não retirá-lo. Se para a condição de entrada a resposta é não, o paciente deveria ter SLEDAI ≥ 4 e/ou ≥ 1 BILAG A ou ≥ 2 BILAG B, *flare* predominantemente com lesão renal e neurológica e já tenha usado pelo menos dois imunossupressores (MFN e ciclofosfamida) e necessite de altas doses de CE por tempo prolongado para manter doença em mínima atividade, este iria para o braço do RTX endovenoso [62].

O primeiro guia prático clínico Latino Americano, foi publicado em 2018 pelos GLADEL (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) e pelo PANLAR (Pan-American League of Associations of Rheumatology). Neste guia o BLM faz parte das recomendações de tratamento para manifestações musculoesquelética (ME) e cutâneas. O painel sugere terapia padrão (TP) com HCQ e CE em doses $<7,5$ mg/dia de prednisona ou equivalente sobre a adição de outro imunossupressor (IS) em pacientes adultos com LES com manifestações de ME (recomendação fraca com base na baixa certeza das evidências). Também sugere a adição de MTX, LFN, BEL ou ABT (abatacepte) àqueles que não respondem ao TP (recomendação fraca com base na certeza baixa a moderada das evidências). Custo e disponibilidade podem favorecer o MTX. O painel sugere TP sobre a adição de outros SI em pacientes adultos com LES com manifestações cutâneas

(recomendação fraca com base na baixa certeza das evidências). Também sugere a adição de MTX, AZA, MMF, CSA (ciclosporina), CF (ciclofosfamida) ou BLM ao pacientes que não respondem a TP (recomendação fraca baseada certeza baixa a moderada das evidências). Custo e disponibilidade podem favorecer MTX e AZA. O RTX, é um usado no LES, sem aprovação pelo FDA. Neste guia o RTX é recomendado no LES mais grave e refratário, com manifestações renais, neuropsiquiátricas, cardíacas, pulmonares e hematológicas [63].

Recentemente, em 2019 foi publicado as recomendações do EULAR. Quanto ao uso de biológicos recomendam: (1) em pacientes com resposta inadequada ao padrão de atendimento (combinações de HCQ e CE com ou sem agentes imunossuppressores), definida como atividade residual da doença que não permite a redução gradual de glicocorticoides e/ou recidivas frequentes, deve-se considerar o tratamento complementar com BLM (1a/A). Nível de concordância 9,20 (0,81); (2) em doenças com risco de órgão refratárias ou com intolerância / contraindicações a agentes imunossuppressores padrão, o RTX pode ser considerado (2b/C). Nível de concordância 9,85 (0,48). Na recomendação fazem referencias que existem evidências para apoiar os efeitos benéficos dos agentes de direcionamento de células B no LES. O BLM deve ser considerado na doença extrarrenal com controle inadequado (atividade contínua da doença ou crises frequentes) para tratamentos de primeira linha (geralmente incluindo combinação de HCQ e prednisona com ou sem agentes IS) e incapacidade de diminuir gradualmente a dose diária de CE para níveis aceitáveis (ie , máximo de 7,5 mg / dia). Pacientes com doença persistente podem se beneficiar do BLM; mais propensos a responder são pacientes com alta atividade da doença (por exemplo, SLEDAI>10), dose de prednisona >7,5 mg/dia e atividade sorológica (baixos níveis de C3/C4 e altos níveis de anti-DNAs), com manifestações cutâneas, musculoesqueléticas e sorológicas são os que respondem mais [64].

10. PREDITORES DE RESPOSTA AO BELIMUMABE

Várias necessidades não atendidas ainda estão presentes entre os pacientes com LES, como os que tem deterioração da qualidade de vida, transtornos do humor, diminuição da produtividade do trabalho, necessidade de assistência médica não programada, visitas devido a atividade não controlada da doença e aumento da mortalidade. Todas essas necessidades não atendidas dependem de um terreno comum, que é o aumento de danos nos órgãos proporcionados aos pacientes com LES por atividade persistente da doença e efeitos colaterais relacionados a medicamentos, especialmente aqueles relacionados à ingestão crônica de corticoide. Além disso, não existe um protocolo de tratamento compartilhado no LES em relação ao gerenciamento a longo prazo, que geralmente depende da experiência de um único médico. Assim a necessidade de novas estratégias terapêuticas poupadoras de corticoide e a confiança em sua administração são fundamentais [30].

São considerados os melhores respondedores ao BLM, baseado nos ensaios clínicos randomizados e experiência de vida real, os pacientes com as seguintes características [30]:

- Doença ativa
- Uso de altas doses de prednisona ($\geq 7,5$ mg/dia) para controle da doença
- Fenótipos clínicos: musculoesquelético e/ou mucocutâneo
- Perfil de atividade-doença remittente-recorrente

Pacientes com perfil ativo de atividade da doença crônica também podem se beneficiar do BLM, mas para maximizar a eficácia, deve ser iniciado o mais cedo possível [30].

11. BELIMUMABE NA NEFRITE LÚPICA

Com base em evidências provenientes de modelos animais e casos anedotais, recentemente foi sugerido que o uso combinado dos dois medicamentos direcionados às células B (rituximabe como indução) e belimumab (como terapia de manutenção) pode ser mais eficaz do que usar os medicamentos individualmente.

A justificativa para o uso de duas terapias consecutivas direcionadas às células B reside na observação de que os níveis séricos de BLYS são significativamente mais altos e promovem surtos de doenças durante o repovoamento de células B após a terapia com rituximabe (RTX) [65, 66]. Isso pode se correlacionar com o controle incompleto da doença, associado ao alto risco de crises ou requerendo altas doses de esteroides. Foi sugerido que altos níveis de BLYS após o RTX estão associados a uma expansão paradoxal de células B patogênicas, possivelmente explicando a falta de eficácia do RTX em ensaios clínicos [65]. Por outro lado, o aumento dos níveis de BLYS pode ser simplesmente a consequência da redução de receptores específicos expressos nas células B e capaz de envolvê-lo. No entanto, são necessários mais estudos para abordar essa questão específica [13]. Os surtos geralmente ocorrem dois meses após tratamento com RTX, quando os níveis de células B aumentaram para $> 0,01 \times 10^9$ células/l [67].

Gualtierotti et al (2018) [68] relataram uma série de casos de três pacientes com LES ativo refratário às terapias convencionais, que foram tratados com RTX seguido de BLM como terapia de manutenção. Todos os casos apresentaram doença clínica e sorologicamente ativa (SLEDAI > 4) refratária a tratamentos padrão e alcançaram remissão clínica com corticosteroides em baixas doses. Observaram um efeito benéfico após tratamento sequencial com RTX e BLM. Todos os pacientes alcançaram remissão de longa data e pode reduzir ou interromper corticosteroides. Concomitantemente, após administração do rituximabe verificaram um aumento nos níveis do BLYS, que foram drasticamente reduzido após a introdução de BLM. Concluem que a modulação plasmática do BLYS em pacientes submetidos ao tratamento sequencial com RTX e BLM pode representar uma possível lógica por trás da eficácia desta terapia combinada.

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), observa-se formação excessiva de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) e sua degradação está prejudicada. *In vitro*, os imunes complexos (ICs) desencadeiam formação de NET enquanto o DNA derivado de NET é um autoantígeno importantes para os autoanticorpos antinucleares (ANAs), encontrado no LES. Com base nesses mecanismos de autopropagação no LES, este estudo investiga se a combinação de RTX com BLM poderia diminuir a formação de NET e melhorar a doença. Foi realizado um estudo de fase IIA, aberto, à prova de conceito, de braço único, em que 16 pacientes com LES com doença refratária grave foram tratados com uma combinação de depleção de células B mediada por CD20 com RTX. Os desfechos do estudo foram escolhidos para abordar o conceito de autoanticorpos em relação à formação excessiva de NET. Os autores demonstram um aumento dos níveis de BlyS após a depleção de células B mediada por RTX que foi revertida pelo tratamento subsequente com BLM. Como tal, a intervenção terapêutica com RTX e BLM levou a reduções dos ANAs e regressão da formação excessiva de NET.

O RTX e BLM pareceu ser seguro e obteve respostas clinicamente significativas: o estado de baixa atividade da doença lúpica foi alcançado em 10 pacientes, as respostas renais em 11 pacientes e a medicação imunossupressora concomitante foi reduzida em 14 dos 16 pacientes. Este estudo fornece novas ideias sobre a benefício clínico da redução da formação excessiva de NET no LES por direcionamento terapêutico à produção de ANA com RTX e BLM [69].

Atualmente, dois ensaios clínicos abertos de terapia sequencial com RTX seguidos por BLM estão em andamento, o estudo CALIBRATE (Rituximabe e Belimumabe para Nefrite Lúpica) e o Estudo SYNBIoSe (Immodulação sinérgica de células B no LES).

O estudo CALIBRATE é um estudo experimental, que como objetivo descobrir se no tratamento da nefrite lúpica a combinação de RTX e CF ou a combinação de RTX e CF seguido de tratamento com BLM é seguro, e se essa combinação de drogas pode bloquear a agressão do sistema imunológico (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260934>, 2015).

O estudo SYNBIoSe investiga o potencial de uma nova abordagem terapêutica na nefrite lúpica combinando RTX (anti-CD20) e BLM (anti-BAFF). O principal objetivo do estudo é avaliar a redução (e soroconversão) de autoanticorpos patogênicos, avaliar a melhora clínica e segurança e, a viabilidade da depleção de células B a longo prazo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02284984>, 2015).

O estudo BEAT-Lupus, é um ensaio clínico de fase II, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de 52 semanas, tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia de BLM após RTX em pacientes com LES. Após um ciclo padrão de tratamento de RTX (duas infusões de 1g, com 2 semanas de intervalo) os pacientes serão randomizados para receber BLM ou placebo, 4 a 8 semanas após a primeira infusão de RTX. O desfecho primário será medir os níveis séricos do anti-DNAs na semana 52. Eventos adversos, atividade da doença e dose cumulativa de CE serão desfechos secundários. A cinética do repovoamento de células B, também será avaliada e os níveis de anti-DNAs [70].

O estudo BLISS-BELIEVE, pressupõe que a combinação de BLM e RTX pode ser um tratamento altamente eficaz do LES. Este estudo tem como objetivo avaliar e comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade do BLM SC e um único ciclo de RTX em pacientes com LES e com BLM isolado. É um estudo de superioridade com três braços, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com duração de 104 semanas. Duzentos adultos com LES serão randomizados. A eficácia primária é a proporção de pacientes com controle da doença (Índice de Atividade da Doença do LES (SLEDAI) $2K \leq 2$, sem imunossupressores e com um equivalente de prednisona ≤ 5 mg / dia) na semana 52. O maior parâmetros de eficácia é a proporção de pacientes em remissão clínica (definida como SLEDAI-2K = 0, sem imunossupressores e CE) na semana 64 e a proporção de pacientes com controle da doença na semana 104. Os objetivos de segurança incluem a incidência de efeitos adversos (EA), EA graves e EA de interesse especial [71].

12. TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS PELO SUS

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico, estabelecido pelo Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, PORTARIA Nº 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013, recomenda as seguintes medicações para o

tratamento de LES, as quais são disponibilizadas pelo SUS:

Cloroquina ou hidroxicloroquina, utilizada em todos os pacientes, exceto nos casos de contraindicações ou efeitos colaterais significativos; tem efeito no controle das manifestações clínicas, prevenção de recidivas e melhora no prognóstico dos pacientes.

Dexametasona e betametasona, estratégia empregada principalmente no tratamento do lúpus neonatal devido sua passagem placentária.

Metilprednisolona e prednisona, terapia com potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor empregada no tratamento de praticamente todas as formas de apresentação clínica da doença, nas fases agudas e subagudas.

Azatioprina, tratamento imunossupressor utilizado como poupador de glicocorticoide no controle da atividade de doença; Ciclosporina: tratamento utilizado principalmente no controle da doença renal associada ao LES, especialmente na nefrite lúpica classe V;

Ciclofosfamida: tratamento imunossupressor com efeito mais potente dentre os medicamentos incluídos no PCDT; está reservado para controle de formas graves de doença, geralmente com envolvimento renal, cerebral ou de qualquer órgão nobre sujeito a grave lesão pela atividade inflamatória da doença.

Danazol, eficaz no tratamento da plaquetopenia córtico-dependente e refratária ao emprego de imunossupressores.

Metotrexato, terapia imunossupressora utilizada como poupador de glicocorticoide empregada em formas leves a moderadas de doença, geralmente com envolvimento cutâneo, articular e de serosas.

Talidomida: terapia reservada para tratamento de formas refratárias de lúpus cutâneo crônico e subagudo, especialmente na sua forma discoide.

13. SOBRE A LIBERAÇÃO PELA ANVISA

O belimumabe foi aprovado e liberado pela ANVISA, em 2011, para uso nas seguintes condições: Como terapia adjuvante em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (anti-DNA positivo e níveis baixos de complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos ou outros imunossupressores.

14. DO FORNECIMENTO DA MEDICAÇÃO PELO SUS

Esse medicamento não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME e está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Entretanto uma análise com parâmetros bem definidos, poderia beneficiar pacientes com LES, encurtando o tempo para a liberação do BLM, sem a necessidade da judicialização.

15. SOBRE A INCORPORAÇÃO PELA CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

A CONITEC emitiu relatório de recomendação sobre o tema, em Setembro/2017, o qual conclui que há evidência fraca (em virtude da perda da eficácia em 76 semanas e

segurança de longo prazo) para sugerir a incorporação do BLM como terapia adjunta no tratamento de pacientes com LES.

Ressaltamos que com o conhecimento adquirido nos diversos artigos publicados, especialmente os de vida real e nas revisões sistemáticas, acreditamos que existe dentro do planejamento terapêutico de pacientes com LES, oportunidade do uso do BLM, como droga adjuvante a terapia padrão. Na ausência de uma padronização terapêutica de uma doença grave e fatal, deveríamos ter a flexibilidade de opções que possam beneficiar o paciente por reduzir os eventos imunológicos, os *flares*, melhorar a qualidade de vida devastada pelo envolvimento cutâneo (pele e fâneros), além da redução da dose dos corticosteroide, droga responsável pela presença de importantes efeitos adversos.

16. EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HC/UFPE

O ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do HC/UFPE coordenado pelos professores doutores Angela Pinto Duarte e Henrique de Ataíde Mariz, tem atualmente cadastrado 635 pacientes, que são atendidos regularmente a cada três meses. Nosso serviço é referência para o estado de Pernambuco e região Nordeste, com uma demanda mensal de aproximadamente 200 pacientes com LES.

Temos uma demanda constante de pacientes que se enquadram dentro dos requisitos para o uso do BLM segundo aprovação da ANVISA, entretanto por não fazer parte do rol das medicações do SUS e pela morosidade da justiça, o paciente termina desistindo e abandona o processo, impactando nas esferas psicossocial, econômica e funcional com prejuízo para os mesmos.

Pacientes com LES tem manifestações mucocutâneas de difícil controle, até mesmo com as drogas disponibilizadas pelo SUS, com danos extremamente importantes por serem lesões fotossensíveis, muitas vezes extensas, em áreas expostas como couro cabeludo, face, braços e pernas, além da intensa queda de cabelo (alopecia).

Dada a intensidade dos sintomas mucocutâneos, ressaltando, que as vezes se torna necessário usar altas doses de CEs bem como alguns imunossuppressores, tais como azatioprina e metotrexato, com efeitos adversos indesejáveis. A hidroxicloroquina, dispensada pelo SUS, nem sempre resolve os problemas mucocutâneos e articulares. A talidomida, uma droga excelente para as manifestações mucocutâneas, tem a restrição por sua contraindicação para pacientes em fase reprodutiva, faixa etária de maior prevalência do LES.

A aprovação desta solicitação, uma vez que o BLM é eficaz e seguro para esse tipo de paciente, sem dúvida determinará um maior bem estar para a paciente, melhor qualidade de vida, resolução da fadiga, da depressão, tristeza consequentes a sua imagem corpórea, com consequente menor problema social de absenteísmo e aposentadoria.

1.7 CONCLUSÕES

A introdução de BLM abriu um novo caminho de tratamento farmacológico para pacientes com LES. A fisiopatologia multifacetada do LES ainda contém muito a ser entendido, mas é claro que a via BAFF é uma importante via na patogênese do LES.

Embora efeitos colaterais sejam raros (especialmente as preocupações relacionadas ao risco de malignidade, depressão e ideação suicida) estes não devem ser descartados. O LES descontrolado tem um impacto indiscutivelmente significativo na morbidade e mortalidade, portanto, é altamente provável que os benefícios do BLM superem os riscos potenciais para qualquer paciente.

O tratamento padrão do LES geralmente inclui corticosteroides, que podem levar a vários efeitos colaterais, incluindo um risco aumentado de infecção, alterações estéticas desagradáveis, ganho de peso, osteoporose, diabetes e catarata. O BLM, também, pode levar a reduções dessas toxicidades.

O BLM não é o único medicamento aprovado pela FDA que tem como alvo as células B. O RTX, um anticorpo monoclonal anti-CD20, também é frequentemente prescrito para pacientes com LES (embora não seja aprovado pela FDA para LES). Uma vantagem que o BLM pode ter sobre o RTX é que não causa o grau de imunossupressão prolongada (depleção de células B e hipogamaglobulinemia) que o RTX pode causar. Além disso, o RTX é comumente associado a reações à infusão e reações de hipersensibilidade, algo que não é comumente associado ao BLM. No entanto, deve-se reconhecer que o RTX é frequentemente usado em pacientes muito doentes com doença grave que ameaça órgãos e teve falha as outras modalidades de tratamento, enquanto o BLM não foi rigorosamente estudado em pacientes com doença grave, como naqueles com nefrite lúpica ou envolvimento do SNC. Assim, esses dois medicamentos podem, em última análise, ser direcionados a diferentes populações de LES.

Em resumo, fica claro que existem evidências na revisão de literatura com ensaios randomizados e cenário de vida real que o BELIMUNABE é sem dúvida uma droga que deve fazer parte como terapia adjuvante ao arsenal terapêutico padronizado do LES.

REFERÊNCIAS

1. Kowalczyk-Quintas, C., et al., *Inhibition of Membrane-Bound BAFF by the Anti-BAFF Antibody Belimumab*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 2698.
2. Stohl, W. and D.M. Hilbert, *The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection*. *Nat Biotechnol*, 2012. **30**(1): p. 69-77.
3. Tesar, V. and Z. Hruskova, *Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus - an update*. *Expert Opin Biol Ther*, 2017. **17**(7): p. 901-908.
4. Blair, H.A. and S.T. Duggan, *Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus*. *Drugs*, 2018. **78**(3): p. 355-366.
5. Prete, M., et al., *Belimumab restores Treg/Th17 balance in patients with refractory systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2018. **27**(12): p. 1926-1935.
6. Kaul, A., et al., *Systemic lupus erythematosus*. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. **2**: p. 16039.
7. Tsokos, G.C., *Systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(22): p. 2110-21.
8. Deng, Y. and B.P. Tsao, *Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era*. *Nat Rev Rheumatol*, 2010. **6**(12): p. 683-92.
9. Yurkovich, M., et al., *Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(4): p. 608-16.
10. Gonzalez, L.A., S.M. Toloza, and G.S. Alarcon, *Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014. **40**(3): p. 433-54, vii-viii.
11. Gustafsson, J.T., et al., *Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study*. *Arthritis Res Ther*, 2012. **14**(2): p. R46.

12. Konya, C., Z. Paz, and G.C. Tsokos, *The role of T cells in systemic lupus erythematosus: an update*. *Curr Opin Rheumatol*, 2014. **26**(5): p. 493-501.
13. Tsokos, G.C., et al., *New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus*. *Nat Rev Rheumatol*, 2016. **12**(12): p. 716-730.
14. Jacob, N. and W. Stohl, *Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Res Ther*, 2011. **13**(4): p. 228.
15. Ghodke-Puranik, Y. and T.B. Niewold, *Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review*. *J Autoimmun*, 2015. **64**: p. 125-36.
16. Moulton, V.R., et al., *Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective*. *Trends Mol Med*, 2017. **23**(7): p. 615-635.
17. Petri, M., et al., *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(8): p. 2677-86.
18. Thong, B. and N.J. Olsen, *Systemic lupus erythematosus diagnosis and management*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017. **56**(suppl_1): p. i3-i13.
19. Touma, Z., et al., *A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids: SLEDAI-2K glucocorticoid index*. *Rheumatology (Oxford)*, 2018. **57**(8): p. 1370-1376.
20. Steiman, A.J., et al., *Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 2014. **41**(9): p. 1808-16.
21. Gladman, D.D., D. Ibanez, and M.B. Urowitz, *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(2): p. 288-91.
22. Gladman, D., et al., *The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(3): p. 363-9.
23. Navarra, S.V., et al., *Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2011. **377**(9767): p. 721-31.
24. Furie, R., et al., *A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(12): p. 3918-30.
25. Chiche, L., et al., *New treatment options for lupus - a focus on belimumab*. *Ther Clin Risk Manag*, 2012. **8**: p. 33-43.
26. Luijten, K.M., et al., *The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment*. *Autoimmun Rev*, 2012. **11**(5): p. 326-9.
27. Ginzler, E.M., et al., *Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 2014. **41**(2): p. 300-9.
28. Guerreiro Castro, S. and D.A. Isenberg, *Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2017. **9**(3): p. 75-85.
29. Boyce, E.G. and B.E. Fusco, *Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus*. *Clin Ther*, 2012. **34**(5): p. 1006-22.
30. Gatto, M., et al., *When to use belimumab in SLE*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017. **13**(8): p. 737-740.
31. Sciascia, S., et al., *Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review*. *Autoimmun Rev*, 2017. **16**(3): p. 287-293.
32. Zhang, F., et al., *A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea*. *Ann Rheum Dis*, 2018. **77**(3): p. 355-363.
33. Wallace, D.J., et al., *A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(9): p. 1168-78.

34. Stohl, W., et al., *Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. Arthritis Rheumatol, 2017. **69**(5): p. 1016-1027.
35. Doria, A., et al., *A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2018. **27**(9): p. 1489-1498.
36. Baker, K.P., et al., *Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(11): p. 3253-65.
37. Struemper, H., M. Thapar, and D. Roth, *Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Belimumab Administered Subcutaneously in Healthy Volunteers and Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. Clin Pharmacokinet, 2018. **57**(6): p. 717-728.
38. Jordan, N. and D.P. D'Cruz, *Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus*. Expert Rev Clin Immunol, 2015. **11**(2): p. 195-204.
39. Fredericks, C.A., et al., *A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a lupus patient treated with belimumab*. Lupus, 2014. **23**(7): p. 711-3.
40. Bernatsky, S., et al., *An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(5): p. 1481-90.
41. Leblanc-Trudeau, C., A. Masetto, and C. Bocti, *Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2015. **42**(3): p. 551-2.
42. Henegar, C.E., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review*. Lupus, 2016. **25**(6): p. 617-26.
43. Wise, L.M. and W. Stohl, *The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus*. Expert Opin Drug Saf, 2019. **18**(12): p. 1133-1144.
44. Trentin, F., et al., *Effectiveness, Tolerability, and Safety of Belimumab in Patients with Refractory SLE: a Review of Observational Clinical-Practice-Based Studies*. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. **54**(2): p. 331-343.
45. Askanase, A.D., J. Yazdany, and C.T. Molta, *Post-marketing experiences with belimumab in the treatment of SLE patients*. Rheum Dis Clin North Am, 2014. **40**(3): p. 507-17, viii.
46. Collins, C.E., et al., *Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA*. Lupus Sci Med, 2016. **3**(1): p. e000118.
47. Cortes, J., et al., *Evaluation of Use of Belimumab In Clinical Practice Settings (Observe Study) In Spain: Health Resource Utilization and Labour Absenteeism*. Value Health, 2014. **17**(7): p. A534.
48. Schwarting, A., et al., *First Real-World Insights into Belimumab Use and Outcomes in Routine Clinical Care of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Results from the OBSERVE Germany Study*. Rheumatol Ther, 2016. **3**(2): p. 271-290.
49. Touma, Z., et al., *Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study*. Rheumatol Int, 2017. **37**(6): p. 865-873.
50. Iaccarino, L., et al., *Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017. **69**(1): p. 115-123.
51. Scheinberg, M., et al., *Belimumab for the treatment of corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: from clinical trials to real-life experience after 1 year of use in 48 Brazilian patients*. Clin Rheumatol, 2016. **35**(7): p. 1719-23.

52. Hui-Yuen, J.S., et al., *Safety and Efficacy of Belimumab to Treat Systemic Lupus Erythematosus in Academic Clinical Practices*. J Rheumatol, 2015. **42**(12): p. 2288-95.
53. Trentin, F., et al., *Correction to: Effectiveness, Tolerability, and Safety of Belimumab in Patients with Refractory SLE: a Review of Observational Clinical-Practice-Based Studies*. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. **55**(2): p. 237.
54. Sthoeger, Z., et al., *Anti-BLyS Treatment of 36 Israeli Systemic Lupus Erythematosus Patients*. Isr Med Assoc J, 2017. **19**(1): p. 44-48.
55. Wallace, D.J., et al., *Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Rheumatol, 2019. **71**(7): p. 1125-1134.
56. Mohamed, A., et al., *Therapeutic advances in the treatment of SLE*. Int Immunopharmacol, 2019. **72**: p. 218-223.
57. Sciascia, S., et al., *Recent advances in the management of systemic lupus erythematosus*. F1000Res, 2018. **7**.
58. Borba, H.H., et al., *Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis*. BioDrugs, 2014. **28**(2): p. 211-28.
59. Wei, L.Q., et al., *Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis*. Clin Ther, 2016. **38**(5): p. 1134-40.
60. Calvo-Alen, J., et al., *SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus*. Reumatol Clin, 2013. **9**(5): p. 281-96.
61. Klumb, E.M., et al., *[Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]*. Rev Bras Reumatol, 2015. **55**(1): p. 1-21.
62. Gordon, C., et al., *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults*. Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(1): p. e1-e45.
63. Pons-Estel, B.A., et al., *First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR)*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(11): p. 1549-1557.
64. Fanouriakis, A., et al., *2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2019. **78**(6): p. 736-745.
65. Ehrenstein, M.R. and C. Wing, *The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead?* Nat Rev Rheumatol, 2016. **12**(6): p. 367-72.
66. Carter, L.M., D.A. Isenberg, and M.R. Ehrenstein, *Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(10): p. 2672-9.
67. Lazarus, M.N., et al., *B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels*. Rheumatology (Oxford), 2012. **51**(7): p. 1208-15.
68. Gualtierotti, R., et al., *Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series*. Clin Exp Rheumatol, 2018. **36**(4): p. 643-647.
69. Kraaij, T., et al., *The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus*. J Autoimmun, 2018. **91**: p. 45-54.
70. Jones, A., et al., *Belimumab after B cell depletion therapy in patients with systemic lupus erythematosus (BEAT Lupus) protocol: a prospective multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, 52-week phase II clinical trial*. BMJ Open, 2019. **9**(12): p. e032569.

71. Teng, Y.K.O., et al., *Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol*. *BMJ Open*, 2019. **9**(3): p. e025687.

Este documento foi elaborado em fevereiro de 2020.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.