

BELIMUMABE COMPARADO À TERAPIA PADRÃO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA NOS ESTÁGIOS III, IV E V: REVISÃO RÁPIDA

BELIMUMAB COMPARED TO STANDARD THERAPY OF THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM IN THE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS IN STAGES III, IV, AND V: RAPID REVIEW

FERNANDES NASCIMENTO, Maria Helha¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²
FERREIRA, Fernanda Pimenta Simon³
CAMARGO, Erika Barbosa⁴

1. Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br.
2. Fisioterapeuta, mestre e doutorando, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
3. Farmacêutica, doutora, gerente de Pesquisa e Inovação na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, fernanda.ferreira@goias.gov.br.
4. Nutricionista, doutora, PEPTS – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz Diretoria Regional de Brasília – FIOCRUZ Brasília, erika.barbosacamargo@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: Belimumabe, rituximabe, terapia imunossupressora. **Indicação:** Nefrite lúpica nos estágios III, IV, V, refratária à terapia imunossupressora. **Pergunta:** Belimumabe é eficaz (remissão da nefrite, normalização da perda da função renal, qualidade de vida) e seguro (descontinuação devido a eventos adversos totais e eventos adversos graves) para o tratamento de pacientes com nefrite lúpica refratária nos estágios III, IV, V em comparação aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde? **Objetivo:** Avaliar a segurança e eficácia do belimumabe em comparação com os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde em pacientes adultos com nefrite lúpica. **Métodos:** Revisão rápida de revisões sistemáticas. Levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PUBMED, EMBASE, SCOPUS, BVS, EPISTEMONIKOS, Cochrane Library e em registros de revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Seguiu estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos através da ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). **Resultados:** Foram selecionadas duas revisões sistemáticas que atendiam aos critérios de elegibilidade, mas nenhum ensaio

clínico foi escolhido, pois não atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** a terapia combinada de belimumabe, ou de rituximabe, com tratamento imunossupressor padrão é mais eficaz que o tratamento padrão para alcançar remissão clínica da nefrite lúpica. A terapia combinada é tão segura quanto o tratamento padrão. Belimumabe e rituximabe tem eficácia similar entre si.

PALAVRAS-CHAVE: Nefrite lúpica; Terapia de Imunossupressão; Terapia Biológica; Anticorpos Monoclonais; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Belimumab, rituximab, and immunosuppressive therapy. **Indication:** Refractory lupus nephritis to immunosuppressive therapy in stages III, IV, V. **Question:** Is belimumab effective (for remission of nephritis, normalization of loss of renal function, quality of life) and safe (for discontinuation due to total adverse events and serious adverse events) in the treatment of patients with refractory lupus nephritis in stages III, IV, V compared to the drugs available in the Brazilian Public Health System? **Objective:** To evaluate the safety and efficacy of belimumab compared to drugs available in the Brazilian Public Health System in adult patients with lupus nephritis. **Methods:** Rapid review of systematic reviews. A bibliographic search was done in the PUBMED, EMBASE, SCOPUS, BVS, EPISTEMONIKOS, Cochrane Library databases and in records of systematic reviews and clinical trials. It has followed predefined search strategies. The methodological quality of the included studies was evaluated using the AMSTAR-2 tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2). **Results:** Two systematic reviews were selected, which met the eligibility criteria, but no clinical trials were chosen, as they did not meet the inclusion criteria. **Conclusion:** Combination therapy of belimumab or rituximab with standard immunosuppressive treatment is more effective than standard treatment in achieving clinical remission of lupus nephritis. Combination therapy is as safe as standard treatment. Belimumab and rituximab have similar efficacy to each other.

KEYWORDS: Lupus Nephritis; Immunosuppression Therapy; Biological Therapy; Antibodies, Monoclonal; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CiNeMA: Método *Confidence In Network Meta-Analysis* de avaliação da qualidade das evidências de desfechos em meta-análises de rede (comparação indireta entre tratamentos). É uma alternativa ao GRADE para avaliação de meta-análises.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

ITU: infecções do trato urinário.

IVAS: Infecções de vias aéreas superiores.

OR: *odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PICOS: uma estrutura especializada usada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa e facilitar a revisão da literatura. acrônimo para população (population), intervenção (intervention), comparador (comparator), desfecho (outcome) e tipo de estudo (study).

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SoE: *Strength of Evidence* ou “Força de Evidência”, um sistema de classificação/graduação da qualidade da evidência da *Agency for Healthcare Research and Quality*, agência dos Estados Unidos da América. É uma alternativa ao GRADE.

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

A nefrite lúpica (NL) é uma manifestação grave e comum em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)^{1,2}. O LES é uma doença autoimune multissistêmica, cujas complicações mais pronunciadas envolvem as funções renais^{3,4}. Aproximadamente 50% dos pacientes com LES desenvolvem nefrite lúpica (NL)⁵. Segundo a literatura, a incidência e prevalência de NL são influenciadas pela idade, sexo, raça, etnia, região geográfica e critérios diagnósticos utilizados². O desenvolvimento da NL é precoce, afetando pessoas mais jovens e do sexo masculino, com ascendência não europeia^{3,5}. Uma coorte investigando a frequência internacional de NL em

pacientes com LES foi de 39,9% entre africanos, 49,3% entre hispânicos, 36,8% entre asiáticos e 20,3% entre brancos⁶. Nos Estados Unidos, a incidência de NL negra varia de 34% a 51%, hispânicos de 31% a 43% e asiáticos (33% a 55%) em comparação com pacientes brancos (14% a 23%)⁵. Esses dados conferem pior prognóstico para indivíduos negros e hispânicos em comparação aos brancos⁷. No Brasil, dados da Sociedade Brasileira de Reumatologia indicam uma estimativa de 65.000 pessoas com LES⁸.

O LES é caracterizado por um ataque do sistema imunológico contra componentes do próprio corpo³. Atacar possíveis invasores resulta em um processo inflamatório grave, levando a danos teciduais^{1,4}. Comumente, as lesões afetam vasos sanguíneos, articulações, pele, órgãos como: pulmões, coração e rins cérebro. O rim é um órgão-alvo. No entanto, danos renais graves podem ocorrer em estágios mais avançados da doença⁹. Os estágios mais avançados compreendem os níveis III (nefrite lúpica focal), IV (nefrite lúpica segmentar difusa), V (glomerulonefrite membranosa) e VI (esclerose avançada com mais de 90% dos glomérulos acometidos pela doença)^{3,9}. Nos rins, o processo inflamatório é chamado de NL. A nefrite lúpica (CID-10: N08.5) afeta pequenos vasos renais responsáveis pela filtração de toxinas do corpo⁴. Os tratamentos disponíveis para o tratamento da NL visam à remissão dos sintomas e à normalização da função renal¹.

As principais diretrizes de tratamento para NL são recomendadas pela *Asia Pacific League of Associations for Rheumatology* (APLAR), *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) e *Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO)¹. Da mesma forma, as diretrizes postulam que as intervenções para NL dependem de características clínicas individuais⁵.

Devido às variações clínicas da síndrome nefrótica, o tratamento deve ser orientado de acordo com o acometimento⁸. Os principais tratamentos para NL envolvem terapia imunossupressora, geralmente com micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida e com altas doses de glicocorticoides^{1,4}. Normalmente, a terapia imunossupressora é indicada para formas proliferativas de NL que incluem classes III (nefrite lúpica focal), IV (nefrite lúpica segmentar difusa) e classe V (glomerulonefrite membranosa)^{3,9}. A terapia imunossupressora pode ser combinada com altas doses de corticosteroides para suprimir a inflamação e controlar a autoimunidade⁵.

Segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia⁸, apesar do uso criterioso de imunossupressores, há casos que não atingem respostas após tratamento adequado. Nos últimos anos, o prognóstico da NL permaneceu inalterado². Um número significativo de pacientes evolui para formas graves e terminais de NL. Os não respondedores foram classificados como refratários. Uma recente revisão da literatura sugere a necessidade de introduzir tratamentos novos e mais eficazes, incluindo produtos biológicos como rituximabe e belimumabe¹. O belimumabe como terapia adjuvante demonstrou melhorar os sintomas renais¹⁰. Belimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado (IgG1 λ). O belimumabe age estimulando a produção de linfócitos (BLyS, denominado BAFF e TNFSF13), um dos membros da família de ligantes do fator de necrose tumoral (TNF), inibe a apoptose celular B^{10,11}. Tratamentos mais específicos podem diminuir o sofrimento e diminuir a morbimortalidade dessa população.

OBJETIVO

Avaliar a segurança e eficácia do belimumabe em comparação com o tratamento padrão do Sistema Único de Saúde (anti-inflamatórios não esteroides, glicocorticoides, antimaláricos e imunossupressores) em pacientes adultos com NL.

MÉTODOS

Este é uma revisão de revisões sistemáticas (*overview*) do tipo revisão rápida. As revisões rápidas “geralmente seguem etapas semelhantes às revisões sistemáticas; no entanto, como o objetivo é agilizar o processo de revisão, os fluxos de trabalho e processos padrão envolvidos em uma revisão sistemática podem ser omitidos, modificados ou simplificados, o que acelera o processo de condução de uma revisão sistemática tradicional por meio da simplificação ou omissão de uma variedade de métodos para produzir evidências para as partes interessadas de maneira eficiente em termos de recursos”¹².

A revisão rápida foi elaborada de acordo com o método proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)^{12,13}, uma diretriz brasileira¹⁴, um guia da Colaboração Cochrane¹⁵ e a Declaração PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2020¹⁶.

Os métodos desta revisão rápida foram definidos antes da condução da pesquisa e seguiram um protocolo que incluiu a questão de pesquisa, as estratégias de busca, os critérios de inclusão e exclusão, os métodos de avaliação de risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos e intenção de extrair as informações de meta-análise, inclusive os dados de heterogeneidade.

O protocolo da revisão rápida foi registrado no OSF (Open Science Framework) sob registro [osf.io/nu3we](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/XZCHP) (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/XZCHP>) e inclui o texto completo do protocolo no formato Word® (disponível em <https://osf.io/project/xzchp/files/osfstorage/6400b5b1bbc5e50abaf81565>).

Questão clínica

Belimumabe é eficaz (remissão da nefrite, normalização da perda da função renal, qualidade de vida) e seguro (descontinuação devido a eventos adversos totais e eventos adversos graves) para o tratamento de pacientes com nefrite lúpica refratária nos estágios III, IV, V em comparação aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde?

Estratégia PICOS

População

Pessoas adultas diagnosticadas com nefrite lúpica nas fases III, IV, V.

Intervenção

Belimumabe.

Comparadores

Medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde Brasileiro.

Outcomes – Desfechos

- Desfechos primários: remissão da nefrite lúpica, normalização da perda da

função renal, qualidade de vida.

- Desfechos secundários: eventos adversos (EAs), eventos adversos graves (EAGs), descontinuação.

Studies – tipos de estudos

Revisões sistemáticas (RSs) de ensaios clínicos randomizados (ECRs), meta-análise direta ou indireta de dados quantitativos ECR publicados após a coleta de dados da revisão sistemática mais recente também seria incluído.

Métodos de busca para identificação de estudos

Buscas eletrônicas

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Virtual Health Library (BVS - Biblioteca Virtual em Saúde), EPISTEMONIKOS e SCOPUS.

Buscas em outros recursos

Foram feitas pesquisas adicionais no PROSPERO (um registro para protocolos de RSs) e em registros para protocolos de ECRs (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register).

Estratégias de busca

Os termos de busca foram selecionados a partir de *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para cada elemento do PICOS. Os termos principais e seus sinônimos foram combinados entre si pelos operadores booleanos OR e AND. A estratégia de busca completa pode ser consultada nos materiais suplementares (Apêndice I – Estratégias de busca).

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RSs que incluíam estudos experimentais clínicos e randomizados que investigavam os desfechos de eficácia e segurança do medicamento biológico belimumabe comparado aos medicamentos da terapia padrão utilizada no Sistema Único de Saúde (antimaláricos, como cloroquina e hidroxicloroquina; glicocorticoides, como betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona; imunossuppressores e imunomoduladores; rituximabe), para tratamento da nefrite lúpica refratária; RSs que, obrigatoriamente, apresentavam meta-análise sintetizando os resultados quantitativos; RSs que incluíam o maior número possível de ECRs publicados na literatura. Além disso, quando existiam, foram incluídos os ECRs publicados após a coleta de dados das revisões sistemáticas incluídas.

Crítérios de exclusão

Estudos transversais, estudos coortes, estudos caso-controle, editoriais, estudos com animais ou protocolo, comentários de especialistas sobre a eficácia e segurança do belimumabe em comparação com o tratamento da nefrite lúpica refratária, crianças e adolescentes. Estudos compreendendo investigações de NL nas fases I, II, VI. Quando as RSs ou os ECRs foram publicados apenas como resumos de conferências, eles foram excluídos.

Coleta e análise de dados

Títulos e resumos identificados por meio de todas as fontes de pesquisa foram transferidos para o software Rayyan¹⁷, as duplicatas foram removidas com o auxílio do software ZOTERO^{18,19}. Em seguida, os estudos foram avaliados quanto à adequação aos critérios de elegibilidade de acordo com os títulos e resumos. Dois revisores (MHFN, AMB) fizeram a triagem independente dos títulos e resumos. Os conflitos foram resolvidos por um terceiro autor (FPSF) após discussão e consenso com os demais.

Após esta primeira fase, o texto completo dos artigos foi avaliado quanto à relevância e pertinência para responder à questão de pesquisa por dois revisores independentes (MHFN, AMB). Discordâncias foram resolvidas por consenso ou por meio de discussão com o terceiro autor (FPSF). Todos os motivos de exclusão de estudos nesta fase foram registrados e

quantificados.

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores (MHFN, AMB), os dados obtidos a partir dos estudos foram: título, autor, ano, país do estudo, tipo de documento, objetivo do estudo, instrumento de pontuação, desenho do estudo, número de participantes incluídos, idade, sexo, intervenção (dose e duração do estudo), comparador (tratamento padrão), tempo de acompanhamento, resultados (alterações no valor da linha de base, efeito adverso) e outras doenças específicas relevantes parâmetros como comorbidades). Os dados foram coletados em um formulário pré-construído no Microsoft Excel com os resultados da intervenção e do comparador e de acordo com o PICO, e foram verificados por todos os autores quanto à precisão. Foi feito processo de identificação e seleção de estudos, incluindo o fluxograma de seleção de estudos de acordo com a declaração PRISMA 2020, a fim de comunicar de forma clara e objetiva como as evidências encontradas foram selecionadas.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade metodológica dos estudos selecionados (RSs) foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2²⁰. A avaliação foi feita de forma independente por dois autores (MHFN, AMB). Discordâncias entre revisores foram resolvidas por consenso ou por meio de discussão com o terceiro autor (FPSF).

RESULTADOS

A busca foi realizada no dia 3 de fevereiro de 2023. Inicialmente recuperamos 441 referências distribuídas em RS e ECRs, dos quais 281 eram estudos duplicados. Os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão tais como: artigos observacionais, artigos teóricos sobre LES ou artigos cujos desfechos não incluíam tratamento para injúrias renais foram excluídos. Ao final, duas RS^{21,22} foram elegíveis para o estudo. O processo de seleção completo pode ser consultado na Figura 1.

As características dos estudos incluídos, com os resultados da avaliação da qualidade metodológica conforme a escala AMSTAR-2²⁰, foram apresentados quadro 1. Observa-se que

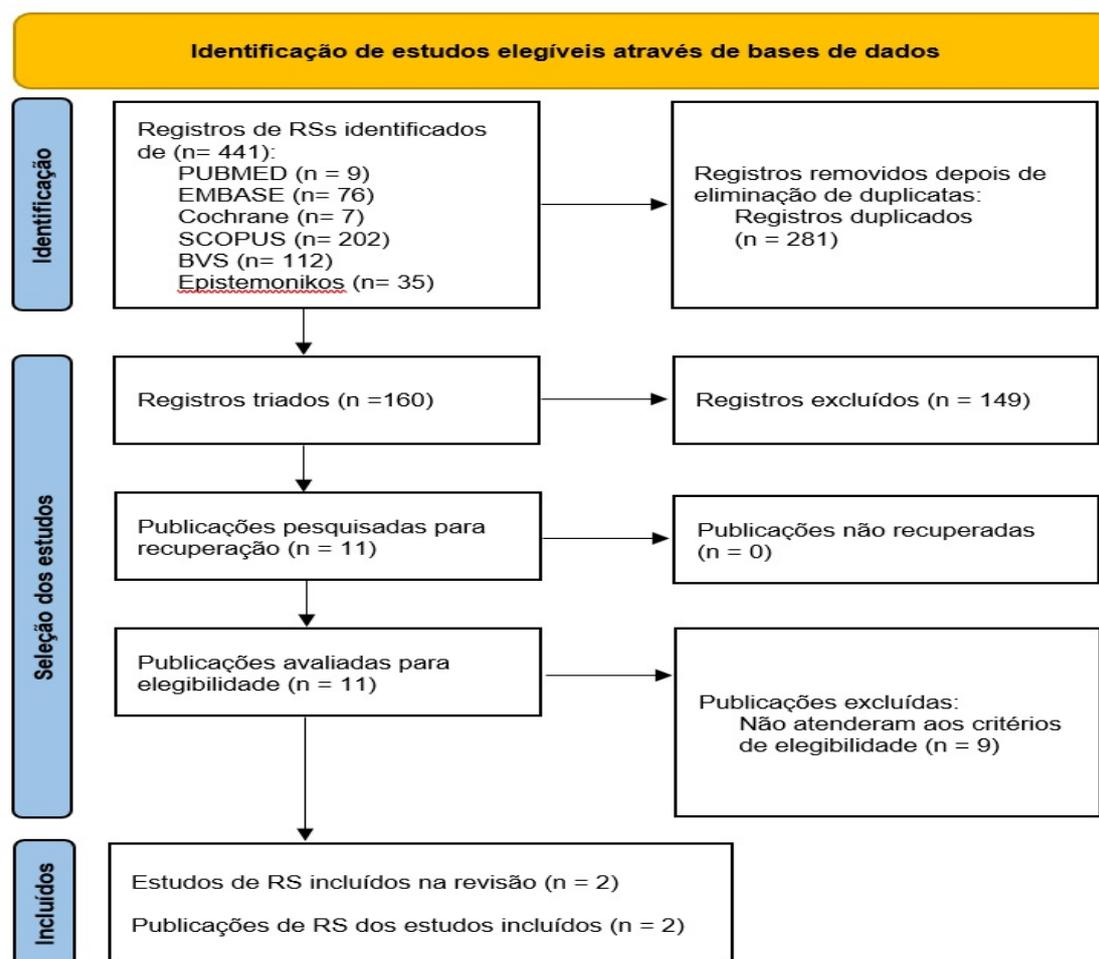
as duas RS^{21,22} têm confiabilidade criticamente baixa, conforme a escala AMSTAR-2²⁰.

Nos materiais suplementares (apêndice II) estão as características detalhadas das duas RS^{21,22}, detalhando também os resultados do AMSTAR-2 item a item.

Quatro RSs²³⁻²⁶ não foram incluídas nesta revisão rápida, porque não cumpriam os critérios de inclusão: não eram as mais recentes, ou não fizeram meta-análise ou incluíam menos ensaios clínicos que a RSs incluídas nos resultados da revisão rápida. Todos os ensaios clínicos incluídos nas quatro RSs²³⁻²⁶ também foram incluídos nas duas RS^{21,22} selecionadas.

Os resultados de eficácia e segurança estão expostos de forma resumida na tabela 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção e elegibilidade dos estudos incluídos.



Fonte: os próprios autores.

Quadro 1 – Características dos estudos incluídos.

Estudo	Lee e Song ²¹
Objetivo	Avaliar a relativa eficácia e segurança de alguns de agentes biológicos em pacientes com nefrite lúpica.
Número de estudos incluídos/ desenho dos estudos	9 ECRs (n= 1504 participantes) que estudaram os efeitos de belimumabe (n= 446 participantes), rituximabe (n= 228 participantes), anifrolumabe (n= 132 participantes), obinutuzumabe (n= 125 participantes), abatacepte (n= 333 participantes), ocrelizumabe (n= 223 participantes) e terapia de pequena dose de IL-2 (interleucina 2) (n= 25 participantes) em pacientes com nefrite lúpica, comparados a placebo.
País dos estudos primários	Essa informação não foi relatada na revisão sistemática.
Características dos participantes	Pacientes com nefrite lúpica provada por biópsia, com idade média variando de 31 a 35 anos (desvio padrão de 10 anos), de etnias europeias, asiáticas, negras e latinas.
Intervenção e comparador	Agentes biológicos: belimumabe, rituximabe, anifrolumabe, obinutuzumabe, ocrelizumabe e terapia de pequena dose de IL-2 (interleucina 2).
Desfechos	Primário: avaliar a eficácia definida pelo número de pacientes que atingiram a remissão completa com base nos critérios de remissão usados em cada ensaio. Secundário: avaliar a segurança definida pelo número de pacientes que apresentaram eventos adversos graves (EAG).
Qualidade da RS	Criticamente baixa.
Estudo	Steiger et al. ²²
Objetivo	Identificar o risco de complicações infecciosas em estudos LN ativos e LN SLE não ativos com tratamento padrão versus terapias combinadas inovadoras.
Número de estudos incluídos/ desenho dos estudos	4 ECRs estudaram os efeitos de anifrolumabe (n=145 participantes), belimumabe (n=446 participantes) e rituximabe (n=166 participantes)
País dos estudos primários	Estados Unidos da América, Canadá, França, Bélgica, Japão, China. Para alguns estudos primários, a RS não mencionou os países no quadro de características dos ensaios, informou que eram estudos multinacionais e multicêntricos.
Características dos participantes	Pacientes com nefrite lúpica, com idade média variando de 41 anos (desvio padrão de 12 anos), de etnias brancas, asiáticas, negras, indígenas da América do Norte e latinas.
Intervenção e comparador	Belimumabe, rituximabe, nifrolumabe, obinutuzumabe, abatacepte, ocrelizumabe e terapia de pequena dose de IL-2 (interleucina 2)
Desfechos	Eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos de complicação infecciosa
Qualidade da RS	Criticamente baixa.

Fonte: os próprios autores.

Tabela 1 – Resumo dos efeitos de eficácia e segurança relatados nas revisões sistemáticas.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
Desfecho: remissão clínica na fase de indução²¹			
Belimumabe associado à terapia padrão	Placebo associado à terapia padrão	(+)	OR= 1,76 [1,14; 2,74] ICred95%
Rituximabe associado à terapia padrão	Placebo associado à terapia padrão	(+)	OR= 1,86 [1,07; 3,27] ICred95%
Belimumabe	Rituximabe	(0)	OR= 1,06 [0,52; 2,15] ICred95%
Desfecho: incidência de eventos adversos graves²¹			
Belimumabe associado à terapia padrão	Placebo associado à terapia padrão		OR= 0,82 [0,13; 5,02] ICred95%, modelo de efeitos aleatórios
Rituximabe associado à terapia padrão	Placebo associado à terapia padrão		OR= 0,72 [0,14; 3,98] ICred95%, modelo de efeitos aleatórios
Desfecho: risco de complicações infecciosas²²			
Belimumabe	Placebo		Herpes zoster (OR= 1,13 [0,41; 3,14] IC95%) IVAS (OR= 1,15 [0,64; 2,06] IC95%) Nasofaringite (OR= 1,15 [0,53; 2,52] IC95%) Bronquite (OR= 0,94 [0,34; 2,58] IC95%) ITU (OR= 1,20 [0,58; 2,48] IC95%) Influenza (OR= 1,00 [0,02; 62,88] IC95%)
Rituximabe	Placebo		Herpes zoster (OR= 0,64 [0,24; 1,69] IC95%) IVAS (OR= 0,81 [0,44; 1,49] IC95%) Nasofaringite (OR= 0,37 [0,09; 1,55] IC95%) Bronquite (OR= 1,50 [0,49; 4,56] IC95%) ITU (OR= 1,05 [0,57; 1,94] IC95%) Influenza (OR= 0,72 [0,20; 2,64] IC95%)

Fonte: os próprios autores.

DISCUSSÃO

As evidências das duas RSs^{21,22} sugerem que belimumabe e rituximabe, em terapia combinada ao tratamento imunossupressor padrão (micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida) são mais eficazes e tão seguros quanto o tratamento padrão, pois a terapia adjuntiva de biológico tem maior chance de alcançar remissão clínica da nefrite lúpica que a monoterapia supressiva padrão e as mesmas chances de eventos adversos graves e eventos adversos de complicação infecciosa (herpes zoster, IVAS, nasofaringite, bronquite, infecção não oportunistica, ITU e influenza). Salienta-se que rituximabe já está disponível no SUS e poderia ser padronizado para o tratamento de nefrite lúpica.

Os dados das RSs^{21,22} incluídas nesta revisão rápida coincidem com os dados de várias RSs²³⁻²⁶ publicadas recentemente, não incluídas neste estudo. Uma RS²³ de 2020 sobre rituximabe afirma que um ECR revisado mostrou superioridade de rituximabe associado a ciclofosfamida versus monoterapia de ciclofosfamida, sendo 64% vs. 21% para resposta renal completa (remissão) e 19% vs. 36% resposta renal parcial. Seis estudos observacionais prospectivos e retrospectivos utilizando monoterapia com rituximabe encontraram 66% de resposta renal completa (remissão) ou resposta renal parcial em todos os pacientes. Onze estudos observacionais que investigaram rituximabe em combinação com ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila também encontraram 66% de resposta renal completa (remissão) ou resposta renal parcial em todos os pacientes. No total, a resposta renal completa (remissão) para pacientes caucasianos, do Leste Asiático e hispânicos foi de 77%, 38% e 28%, respectivamente.²³

Uma RS²⁴ de 2021 sobre belimumabe, que incluiu dois ECRs, concluiu que belimumabe em terapia adjuntiva era mais eficaz que monoterapia supressiva padrão para obter remissão renal completa (OR= 1,71 [1,12; 2,6] IC95%, $i^2= 0\%$), bem como belimumabe em terapia adjuntiva era similar à monoterapia supressiva padrão em segurança, pois tinha mesma chance de eventos adversos relacionados ao tratamento (OR= 1,07 [0,74; 1,56] IC95%, $i^2= 0\%$), eventos adversos graves relacionados ao tratamento (OR= 0,54 [0,15; 1,96] IC95%, $i^2= 0\%$) e infecções relacionadas ao tratamento (OR= 0,65 [0,27; 1,55] IC95%, $i^2= 0\%$). Ou seja, a terapia adjuntiva

com belimumabe é mais eficaz e tão seguro quanto a monoterapia supressiva padrão.²⁴

Uma RS²⁵ de 2023 concluiu que os agentes biológicos parecem ser eficazes e seguros no manejo de pacientes com nefrite lúpica, pois o uso de biológicos foi associado a maiores probabilidades de alcançar uma resposta global e remissão clínica completa, além do que o uso de biológicos não foi associado a risco aumentado de eventos adversos, eventos adversos graves, infecções e mortes. Sua análise de meta-regressão mostrou que a duração do acompanhamento e o tamanho da amostra não influenciaram a taxa de remissão completa.²⁵

Outra RS²⁶, a partir dos resultados dos estudos revisados, sugere que os inibidores de calcineurina, particularmente tacrolimo, em combinação com glicocorticoides superaram a ciclofosfamida na taxa de remissão completa ou parcial e em termos de complicações infecciosas, na fase de terapia de indução. Na terapia de manutenção, o micofenolato de mofetila foi superior à azatioprina, com menor taxa de recaída. O SUS dispõe também de tacrolimo que, combinado a corticoides, pode ser uma alternativa terapêutica à ciclofosfamida para induzir a remissão clínica da nefrite lúpica.²⁶

Este estudo de revisão rápida apresenta algumas limitações: as RSs^{21,22} incluídas nesta revisão rápida foram consideradas com qualidade metodológica criticamente baixa na avaliação do AMSTAR-2. Isto pode diminuir a confiabilidade das evidências apresentadas pelas RSs^{21,22}. Os ensaios clínicos randomizados mencionados nas duas RSs não apresentaram amostras de mega-ensaio, com um número superior a mil participantes, o que pode ter levado a um erro de beta nas interpretações de algumas meta-análises e, portanto, a conclusões equivocadas em relação a alguns resultados de segurança.

CONCLUSÃO

As evidências de duas revisões sistemáticas de baixa confiabilidade metodológica, incluídas nesta revisão rápida, sugerem que a terapia combinada de belimumabe ou de rituximabe com tratamento imunossupressor padrão (micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida) é mais eficaz e tão segura quanto o tratamento padrão para alcançar remissão clínica da nefrite lúpica, com as mesmas chances de eventos adversos graves e eventos adversos de complicação infecciosa (herpes zoster IVAS,

nasofaringite, bronquite, infecção não oportunística, ITU e influenza). Ainda, as evidências sugerem que belimumabe tem a mesma eficácia que rituximabe.

Rituximabe está disponível no SUS e poderia ser padronizado, pelo Ministério da Saúde, para o tratamento de nefrite lúpica.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

FINANCIAMENTO

Projeto: Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal, chamada: PROEP/GEREB, Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal; número do processo:440207/2019-3.

REFERÊNCIAS

1. Al-Shujairi A, Elbadawi F, Al-Saleh J, Hamouda M, Vasylyev A, Khamashta M. Literature review of lupus nephritis From the Arabian Gulf region. *Lupus* [Internet]. 2023;32(1):155–65. Available from: <https://doi.org/10.1177/09612033221137248>
2. Mejia-Vilet JM, Rovin BH. 59 - Epidemiology and Management of Lupus Nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes* [Internet]. 9th ed. London: Elsevier; 2019. p. 727–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47927-1.00059-1>
3. UpToDate, Bomback AS. Lupus nephritis: Diagnosis and classification - UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; 2023. p. 1–26. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=doença de crohn&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=doença%20de%20crohn&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat*

- Rev Dis Prim [Internet]. 2020;6(1):7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
5. Parikh S V., Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020;76(2):265–81. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
 6. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatol (United Kingdom)* [Internet]. 2015;55(2):252–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/10.1093/rheumatology/kev311>
 7. Tesar V, Hruskova Z. Lupus Nephritis: A Different Disease in European Patients? *Kidney Dis* [Internet]. 2015;1(2):110–8. Available from: <https://doi.org/10.1159/000438844>
 8. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2015;55(1):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>
 9. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan S V., Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* [Internet]. 2004;65(2):521–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
 10. Mohamed A, Chen Y, Wu H, Liao J, Cheng B, Lu Q. Therapeutic advances in the treatment of SLE. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2019;72(August 2018):218–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.010>
 11. GlaxoSmithKline. Benlysta GlaxoSmithKline Brasil Ltda . Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa 120 MG e 400 MG [Internet]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil; 2022. p. 1–43. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101070295>
 12. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: A JBI position statement. *JBI Evid Synth* [Internet]. 2022 Apr 9 [cited 2023 Feb 24];20(4):944–9. Available from: <https://doi.org/10.11124/JBIES-21-00371>
 13. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. 2020th ed. North Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2021. 1–487 p. Available from: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
 14. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun

- 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0512-z>
15. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Feb 24];130:13–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007>
 16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2023 Feb 24];18(3). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
 17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
 18. Ferreira LS. Tutorial completo para o Zotero 5.0 [Internet]. Rio de Janeiro: Planeta Zotero; 2018. 68 p. Available from: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/29589/2/va_Simonini_Leonardo_ICICT_2018.pdf
 19. Corporation for Digital Scholarship. Zotero [Internet]. Vienna Virginia USA: Corporation for Digital Scholarship; 2023. p. 1. Available from: <https://www.zotero.org/>
 20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
 21. Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis : A Network Meta-Analysis. *Pharmacology* [Internet]. 2023;108(1):17–26. Available from: <https://doi.org/10.1159/000527223>
 22. Steiger S, Ehreiser L, Anders J, Anders H. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications: evidence from large clinical trials. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13(999704):1–15. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999704>
 23. Stolyar L, Lahita RG, Panush RS. Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus* [Internet]. 2020;29(8):892–912. Available from: <https://doi.org/10.25011/cim.v43i2.33864>
 24. Shrestha S, Budhathoki P, Adhikari Y, Marasini A, Bhandari S, Ali W, et al. Belimumab in Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* [Internet]. 2021;13(12):e20440. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.20440>

25. Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol Pract reports Rheum Musculoskelet Dis* [Internet]. 2023;29(2):95–100. Available from: <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001877>
26. Shin J Il, Li H, Park S, Yang JW, Lee KH, Jo Y, et al. Induction and Maintenance Treatment of Lupus Nephritis: A Comprehensive Review of Meta-Analyses. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(2):343. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11020343>
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2023 Mar 2];336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>
28. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 Mar 2];17(4):e1003082. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003082>
29. Moyer V, Bibbins-Domingo K. The US Preventive Services Task Force: What Is It and What Does It Do? *N C Med J*. 2015;76(4):238–42.

MATERIAL SUPLEMENTAR - APENDICES

APÊNDICE I – Estratégias de busca utilizadas

Base de dados	Estratégia de Busca
BVS	(mh:"Lupus Nephritis" OR (Nefritis Lúpica) OR (Nefrite Lúpica) OR (Glomerulonephritis, Lupus) OR (Lupus Glomerulonephritis) OR (Nephritis, Lupus) OR mh:C12.777.419.570.363.680\$ OR mh:C13.351.968.419.570.363.680\$ OR mh:C17.300.480.680\$ OR mh:C20.111.590.560\$) AND (mh:"Immunosuppressive Agents" OR (Immunosuppressive Agents) OR (Imunossuppressores) OR (Agentes Imunossuppressores) OR (Fármacos Imunossuppressores) OR (Imunossuppressor) OR mh: D27.505.696.477.656\$) AND ("belimumab")
PUBMED	((("Lupus Nephritis"[Mesh] OR (Lupus Glomerulonephritis) OR (Nephritis, Lupus) OR (Lupus Nephritides) OR (Nephritides, Lupus) OR (Glomerulonephritis, Lupus) OR (Glomerulonephritides, Lupus) OR (Lupus Glomerulonephritides)) AND ("Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR (Agents, Immunosuppressive) OR (Immunosuppressants) OR (Immunosuppressive Agent) OR (Agent, Immunosuppressive) OR (Immunosuppressant))) AND (("belimumab" [Supplementary Concept]) OR (BEL-114333) OR (BEL114333) OR (HGS-1006) OR (HGS1006) OR (LymphoStat-B) OR (GSK-1550188) OR (GSK1550188) OR (Benlysta))) AND (("belimumab" [Supplementary Concept]) OR (BEL-114333) OR (BEL114333) OR (HGS-1006) OR (HGS1006) OR (LymphoStat-B) OR (GSK-1550188) OR (GSK1550188) OR (Benlysta)))
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY (("Lupus Nephritis" OR "Lupus Glomerulonephritis" OR "Nephritis, Nephritides" OR "Nephritides, Lupus" OR "Glomerulonephritis, Lupus" OR "Glomerulonephritides, Lupus" OR "Lupus Glomerulonephritides")) AND TITLE-ABS-KEY (("belimumab" OR "BEL-114333" OR "BEL114333" OR "HGS-1006" OR "HGS1006" OR "LymphoStat-B" OR "GSK-1550188" OR "GSK1550188" OR "Benlysta")) AND TITLE-ABS-KEY (("Immunosuppressive Agents" OR "Agents, Immunosuppressive" OR "Immunosuppressants" OR "Immunosuppressive Agent" OR "Agent, Immunosuppressive" OR "Immunosuppressant")))
Cochrane Library	MeSH descriptor: [Lupus Nephritis] explode all trees AND MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees AND belimumab #1 AND 2# AND #3

APÊNDICE II – Características detalhadas dos estudos.

Estudo	Lee e Song ²¹
Objetivo	Avaliar a relativa eficácia e segurança de alguns de agentes biológicos em pacientes com nefrite lúpica.
Métodos	Foi realizado meta-análise indireta com modelo de efeitos fixos e meta-análise de rede bayesiana com modelo de efeitos aleatórios com intervalos de credibilidade de 95% (ICred95%). O risco de viés de cada ECR individual através da escala JADAD. A consistência dos resultados foi avaliada por meio do teste de sensibilidade comparando modelos de efeitos fixos e aleatórios. Não houve análise da qualidade do corpo de evidências para os resultados, através de ferramentas como GRADE ²⁷ , CiNeMA ²⁸ ou SoE ²⁹ .
Participantes	Adultos diagnosticados com nefrite lúpica nas fases III, IV, V.
Intervenções	Agentes biológicos: belimumabe, rituximabe, anifrolumabe, obinutuzumabe, ocrelizumabe e terapia de pequena dose de IL-2 (interleucina 2).
Desfechos	Primário: avaliar a eficácia definida pelo número de pacientes que atingiram a remissão completa com base nos critérios de remissão usados em cada ensaio. Secundário: avaliar a segurança definida pelo número de pacientes que apresentaram eventos adversos graves (EAG).
Resultados	<p>A RS incluiu 9 ECRs (n= 1504 participantes) que estudaram os efeitos de belimumabe (n= 446 participantes), rituximabe (n= 228 participantes), anifrolumabe (n= 132 participantes), obinutuzumabe (n= 125 participantes), abatacepte (n= 333 participantes), ocrelizumabe (n= 223 participantes) e terapia de pequena dose de IL-2 (interleucina 2) (n= 25 participantes) em pacientes com nefrite lúpica, comparados a placebo. Não haviam estudos de comparação direta entre biológicos (<i>head-to-head</i>). O placebo consistia em terapia padrão imunossupressora com ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila.</p> <p>Belimumabe (OR= 1,76 [1,14; 2,74] ICred95%) e rituximabe (OR= 1,86 [1,07; 3,27] ICred95%), combinados à terapia padrão e comparados ao placebo com terapia padrão, eram mais eficazes que a terapia padrão para alcançar resposta terapêutica de remissão clínica da nefrite lúpica. Salienta-se que rituximabe é disponível na RENAME, mas com uso no SUS para outros agravos, exceto nefrite lúpica. Outro medicamento disponível na RENAME, abatacepte (OR= 1,20 [0,73; 1,97] ICred95%), não era mais eficaz que a terapia padrão para alcançar remissão da nefrite lúpica.</p> <p>Na meta-análise indireta comparando rituximabe a belimumabe, os dois medicamentos tinham a mesma chance de alcançar remissão clínica (OR= 1,06 [0,52; 2,15] ICred95%). Portanto, os dois biológicos têm eficácia similar entre si para promover remissão clínica da nefrite lúpica.</p> <p>Quanto a à incidência de eventos adversos graves, belimumabe (OR= 0,82 [0,13; 5,02] ICred95%, modelo de efeitos aleatórios), rituximabe (OR= 0,72 [0,14; 3,98] ICred95%, modelo de efeitos aleatórios), abatacepte (OR= 0,94 [0,09; 10,13] ICred95%, modelo de efeitos aleatórios) tinham a mesma chance que a terapia padrão para provocar eventos adversos graves. Portanto, esses medicamentos são tão seguros quanto a terapia padrão.</p>

Limitações	As principais limitações consistiram na presença de ECR com pequeno tamanho amostral; cada medicamento biológico teve um ou dois estudos; o número de pacientes com LES em três estudos é <100. Em segundo lugar, a heterogeneidade entre os estudos pode ter afetado os resultados. Em terceiro lugar, o estudo não avaliou os resultados de eficácia e segurança dos medicamentos biológicos, pois priorizou o número de pacientes que tiveram uma resposta completa ou apresentaram SAE.																															
Qualidade da evidência	Resultados com confiabilidade CRITICAMENTE BAIXA																															
	Itens do AMSTAR-2²⁰:																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> <th>16</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>PS</td> <td>S</td> <td>PS</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>S</td> <td>S</td> <td>N</td> <td>S</td> <td>S</td> <td>S</td> <td>S</td> <td>N</td> <td>S</td> </tr> </tbody> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	S	PS	S	PS	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16																	
S	PS	S	PS	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S																	
Estudo	Steiger et al.²²																															
Objetivo	Identificar o risco de complicações infecciosas em estudos LN ativos e LN SLE não ativos com tratamento padrão versus terapias combinadas inovadoras.																															
Métodos	Foi realizada uma meta-análise de ECRs. Os valores de RR e de OR foram determinados para avaliar complicações infecciosas, e análise de regressão logística multivariada com intervalos de confiança de 95% (IC95%) e p-valor para cada estimativa de RR e OR. Não houve avaliação do risco de viés de cada ECR incluído, nem análise da qualidade do corpo de evidências para os resultados. foram determinados os valores de RR e de OR de complicações infecciosas através de cálculo de prevalência e análise de regressão logística multivariada com intervalos de confiança de 95% (IC95%) e p-valor para cada estimativa de RR e OR. Não houve avaliação do risco de viés de cada ECR incluído, nem análise da qualidade do corpo de evidências para os resultados. O enfoque da RS era estudar aspectos de segurança dos biológicos, especificamente o risco de eventos adversos de complicação infecciosa, incluindo herpes zoster, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, bronquite, infecção grave não oportunista, infecção do trato urinário e influenza.																															
Participantes	Pacientes adultos diagnosticados com LES não renal e NL ativa.																															
Intervenções	Medicamentos biológicos anifrolumabe, belimumabe e rituximabe																															
Desfechos	Estudar aspectos de segurança dos biológicos, especificamente o risco de quaisquer eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos de complicação infecciosa, incluindo herpes-zoster, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, bronquite, infecção grave não oportunista, infecção do trato urinário e influenza																															

<p>Resultados</p>	<p>Incluiu 14 ECRs (n= 7660 participantes) sobre lúpus eritematoso sistêmico, dos quais 4 ECRs estudaram os efeitos de anifrolumabe (n=145 participantes), belimumabe (n=446 participantes) e rituximabe (n=166 participantes) em pacientes com nefrite lúpica, comparados a placebo. Não haviam estudos de comparação direta entre biológicos (<i>head-to-head</i>). O placebo consistia em terapia padrão imunossupressora com ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila. Os valores de OR para as complicações infecciosas estimados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe: herpes zoster (OR= 1,13 [0,41; 3,14] IC95%), IVAS (OR= 1,15 [0,64; 2,06] IC95%), nasofaringite (OR= 1,15 [0,53; 2,52] IC95%), bronquite (OR= 0,94 [0,34; 2,58] IC95%), ITU (OR= 1,20 [0,58; 2,48] IC95%) e influenza (OR= 1,00 [0,02; 62,88] IC95%). • Rituximabe: herpes zoster (OR= 0,64 [0,24; 1,69] IC95%), IVAS (OR= 0,81 [0,44; 1,49] IC95%), nasofaringite (OR= 0,37 [0,09; 1,55] IC95%), bronquite (OR= 1,50 [0,49; 4,56] IC95%), ITU (OR= 1,05 [0,57; 1,94] IC95%) e influenza (OR= 0,72 [0,20; 2,64] IC95%). • Anifrolumabe: herpes zoster (OR= 2,8 [1,18; 6,66] IC95%), IVAS (OR= 0,95 [0,45; 2,02] IC95%), nasofaringite (OR= 0,82 [0,39; 1,72] IC95%), bronquite (OR= 0,94 [0,40; 2,21] IC95%), infecção não oportunística (OR= 0,16 [0,02; 1,31] IC95%), ITU (OR= 1,77 [0,77; 4,06] IC95%) e influenza (OR= 4,44 [0,92; 21,32] IC95%). <p>Percebe-se que não há diferenças estatística significativas para todos os valores de OR de complicações infecciosas, exceto para herpes zoster no uso de anifrolumabe e para influenza no uso de anifrolumabe o valor de OR é quase estatisticamente significativo (houve erro beta, a amostra foi pequena para alcançar significância, mas se for aumentada, haverá significância). Portanto, a terapia combinada belimumabe ou rituximabe associado ao tratamento padrão têm o risco (chance) similar à monoterapia padrão supressiva de desenvolver vários tipos de infecções. Assim, esses medicamentos tem um bom perfil de segurança.</p>																																
<p>Limitações</p>	<p>As limitações incluíram vários fatores de confusão entre as populações incluídas no estudo que não foram esclarecidos nos dados disponíveis, e que não foram corrigidos por meio das análises indiretas de comparação. Outra limitação da análise relatada pelos autores consta que alguns pacientes com LES que foram incluídos no estudo BLISS-52 e BLISS-76 apresentavam envolvimento renal com proteinúria inferior a 2 g/24 horas, mas não apresentavam doença renal comprovada por biópsia.</p>																																
<p>Qualidade da evidência</p>	<p style="text-align: center;">Resultados com confiabilidade CRITICAMENTE BAIXA</p> <p style="text-align: center;">Itens do AMSTAR-2²⁰:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th><th>13</th><th>14</th><th>15</th><th>16</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td><td>N</td><td>S</td><td>PS</td><td>S</td><td>S</td><td>N</td><td>S</td><td>N</td><td>N</td><td>N</td><td>N</td><td>N</td><td>N</td><td>N</td><td>S</td> </tr> </tbody> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	S	N	S	PS	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16																		
S	N	S	PS	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S																		

Fonte: os próprios autores.

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.