



PROTOCOLO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA NO ESTADO DE GOIÁS

Este protocolo estadual e o PCDT de Lupus Eritematoso Sistêmico do Ministério da Saúde devem ser considerados como referência diagnóstica e terapêutica pelos profissionais de saúde, em Goiás, para o atendimento de pessoas com nefrite lúpica.

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES ou apenas lúpus) é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, cujos sintomas podem surgir em diversos órgãos de forma lenta e progressiva (em meses) ou mais rapidamente (em semanas) e variam com fases de atividade e de remissão. São reconhecidos 2 tipos principais de lúpus: o cutâneo, que se manifesta apenas com manchas na pele (geralmente avermelhadas ou eritematosas e daí o nome lúpus eritematoso), principalmente nas áreas que ficam expostas à luz solar (rosto, orelhas, colo (“V” do decote) e nos braços) e o sistêmico, no qual um ou mais órgãos internos são acometidos. Por ser uma doença do sistema imunológico, que é responsável pela produção de anticorpos e organização dos mecanismos de inflamação em todos os órgãos, quando a pessoa tem LES ela pode ter diferentes tipos sintomas em vários locais do corpo. Alguns sintomas são gerais como a febre, emagrecimento, perda de apetite, fraqueza e desânimo. Outros, específicos de cada órgão como dor nas juntas, manchas na pele, inflamação da pleura, hipertensão e/ou problemas nos rins (1).

O LES é tipicamente gerenciado por uma combinação de terapias incluindo corticoesteróides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais e imunossuppressores agentes. A combinação de doenças crônicas curso remitente-recorrente do LES com surtos da doença atividade e toxicidade de medicamentos associados, resultam em um risco aumentado de lesão de órgãos a longo prazo e pior qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com LES, e apresentam um fardo substancial para os cuidados de saúde sistemas. Na América Latina, estudos realizados por GLADEL (*Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus*) demonstraram que em pacientes com LES, a risco de acúmulo de danos aumenta a cada novo sinal, independentemente da gravidade do surto e independentemente outros fatores de risco conhecidos, como sexo, idade diagnóstico, duração da doença, alta atividade da doença, danos, a presença de anticorpos antifosfolípidos e síndrome antifosfolípide, alta dose corticoesteróides e imunossuppressores, não caucasiana e fatores socioeconômicos (2).

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. A geração de complexos imunes – contendo ácidos nucleicos, proteínas de ligação a ácidos e auto anticorpos direcionados contra esses componentes preparam 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 disparando sinais que induzem o IFN e outros mediadores pro-inflamatórios (3).

Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematuria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positividade do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia e perda de função renal (4).

A nefrite lúpica é uma inflamação do rim causada pelo lúpus eritematoso sistêmico (LES). Também chamado de lúpus, o LES é uma doença autoimune. Com o lúpus, o sistema imunológico do corpo tem como alvo seus próprios tecidos corporais. A nefrite lúpica acontece quando o lúpus envolve os rins. Até 60% dos pacientes com lúpus desenvolverão nefrite lúpica. Quando os rins estão inflamados, eles não podem funcionar normalmente e podem vazar proteínas. Se não for controlada, a nefrite lúpica pode levar à insuficiência renal (5).

Na presença de LES ocorre o aparecimento de auto anticorpos, dentre outros devido a um ineficaz processo de apoptose, o que permite que sejam apresentados a células do sistema imune, antígenos do próprio indivíduo que não foram devidamente eliminados (6).

O fator ativador de células B (BAFF, também conhecido como BlyS), da família TNF (Fator de necrose tumoral) é uma citocina que regula a homeostase das células B periféricas e está elevado na circulação de pacientes com doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (6).

Em 1998, Hahne et al. descreveram um novo ligante da superfamília do TNF, APRIL - ligante indutor de proliferação (*A Proliferation Inducing Ligand*), também conhecido como TNFSF13A, Tall-2, TRDL-1 e CD256, que estimula a proliferação de células tumorais in vitro e in vivo, motivo pelo qual foi denominada de APRIL (7).

Ao longo da infecção experimental murina, o sistema imunológico desencadeia ativação da resposta imune inata e adaptativa, sendo observada uma imunossupressão acompanhada de ativação policlonal de linfócitos T e B. APRIL e BAFF, indutores de processos biológicos tais como proliferação, diferenciação, sobrevivência e morte celulares, podem ligar-se a dois receptores: TACI (*transmembrane activator and calcium modulator cyclophilin ligand interactor*) e BCMA (*B cell maturation antigen*). Tanto BCMA como TACI são expressos por células B, enquanto que as células T expressam apenas TACI (6).

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, TNFSF13A) que se liga apenas ao BAFF, o TACI (TNFSF13B) que se liga ao BAFF e ao APRIL, e o BCMA (TNFSF17) 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 autorreativas, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (6).

Com em relação ao BAFF, os níveis circulantes encontram-se elevados em doenças com envolvimento de células B autorreativas, incluindo lúpus eritematoso (LES) (6).

Com em relação ao BAFF, os níveis circulantes encontram-se elevados em doenças com envolvimento de células B autorreativas, incluindo lúpus eritematoso (LES) (6).

O estimulador de linfócitos B (BlyS, também chamado de BAFF e TNFSF13), um dos membros da família de ligantes do fator de necrose tumoral (TNF), inibe a apoptose das células B e estimula a diferenciação dessas células em plasmócitos produtores de imunoglobulina. O BlyS tem super-expressão nos pacientes com LES levando a elevados níveis plasmáticos de BlyS. Há forte associação entre a atividade do LES e as concentrações plasmáticas do BlyS (6).

O Belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 lambda totalmente humano que se liga especificamente ao BlyS solúvel humano e inibe sua atividade biológica. O Belimumabe não se liga diretamente às células B, mas, pela ligação ao BlyS, inibe a sobrevivência das células B, inclusive as autorreativas, e normaliza a diferenciação das células B em plasmócitos produtores de imunoglobulina (6).

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M 32.1 - Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M 32.8 - Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)
- N 08.5 - Transtornos glomerulares em doenças sistêmicas do tecido conjuntivo

3 DIAGNÓSTICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, reumatológica e classificada como colagenose. Sua fisiopatologia consiste na inflamação do tecido conjuntivo. É comum ocorrerem períodos de exacerbação e remissão em todos os sistemas principalmente na glomerulite. A glomerulonefrite (GN) lúpica é um dos critérios diagnósticos, comprovado pelo achado de proteinúria maior que 500mg em 24 horas ou maior que 3 no EAS; ou ainda cilindros celulares no sedimento urinário.

Os primeiros sintomas clínicos percebidos pelo paciente com glomérulo nefrite lúpica (NL) são edema de membros inferiores (63%), edema de face (43%) e hipertensão arterial (40%). Na quase totalidade dos casos há presença de anticorpo antinúcleo positivo. No decorrer da evolução da doença há elevação de creatinina e o estágio final é a insuficiência renal. O objetivo do tratamento é tentar impedir e retardar o avanço da doença renal (8).

O envolvimento renal no LES ocorre clinicamente em cerca de 60% dos pacientes e pode determinar alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. No entanto, é o envolvimento desse último compartimento que determina a maior parte dos sinais e sintomas da nefrite lúpica (NL). À semelhança das manifestações em outros sistemas, a NL também apresenta graus distintos de gravidade, com períodos de atividade e remissão, que determinam a escolha dos agentes terapêuticos a serem empregados. Na prática clínica, nem sempre é possível fazer a biópsia renal, embora esse seja um procedimento relativamente simples quando feito por profissionais experientes. A biópsia permite o reconhecimento de marcadores diagnósticos e prognósticos que podem influenciar a escolha terapêutica. Para os pacientes não submetidos à biópsia renal, e para todos ao longo da evolução, usam-se marcadores clínicos e laboratoriais que auxiliam a caracterizar a gravidade e atividade da GN e orientam o uso dos agentes imunomoduladores e/ou imunossupressores (9).

A biópsia renal deve ser feita sempre que possível, uma vez que os parâmetros clínicos, imunológicos e laboratoriais não predizem os achados histológicos. Esse procedimento poderá orientar melhor o tratamento e prognóstico e deverá ser sempre feito por profissionais experientes e habilitados. A Eular (European League Against Rheumatism) recomenda que a biópsia renal seja feita sempre que houver qualquer sinal de envolvimento renal, especialmente proteinúria ≥ 500 mg/24 horas com hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares. O ACR (American College of Rheumatology) recomenda a feita da biópsia (exceto se fortemente contraindicada) sempre que houver sinais de envolvimento renal com elevação da creatinina sérica sem causa aparente (não relacionada ao LES), proteinúria ≥ 1.000 mg/24 horas isolada ou proteinúria ≥ 500 mg/24 horas associada a hematúria e/ou cilindros celulares. Quando a Taxa Filtração Glomerular (TFG) for menor do que 30 mL/minuto, a decisão de biópsia deverá levar em consideração o tamanho renal (> 9 cm de comprimento em adultos) e/ou evidência de doença renal ativa, em particular proteinúria e sedimento urinário ativo (hematúria glomerular, piúria e/ou cilindros celulares) (10, 11).

Neste protocolo será levado em consideração a classificação de nefrite lúpica da *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* 2003 (ISN/RPS 2003) (**Quadro 1**), apesar de haver uma revisão quanto aos critérios de classificação realizados em 2018 (*Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices*) que ainda estão em fase de avaliação/validação por parte desta Instituição. Esta revisão sugerida propõe que devem ser avaliados o glomérulo e a região túbulo-intersticial, com descrições de atividade e cronicidade, além do componente vascular que habitualmente está associado à síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAF) (12).

Quadro 1 - Classificação da nefrite lúpica da *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) (12)

<p>Classe I - NL Mesangial mínima Glomérulos normais à microscopia ótica (MO), mas com depósitos imunes á imunofluorescência (IF)</p>
<p>Classe II - NL Mesangial proliferativa Nos achados clínicos apresenta hematúria e/ou proteinúria. Hiper celularidade mesangial pura em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial pela MO com depósitos imunes no mesangio. Pode haver poucos e isolados depósitos subepiteliais ou subendoteliais visíveis à IF ou à microscopia eletrônica (ME), mas não a MO.</p>
<p>Classe III - NL local É classificada em: ativa (A); ativa/crônica(A/C); crônica inativa(C). Nos achados clínicos apresenta hematúria e proteinúria. Em poucos casos apresenta hipertensão, síndrome nefrótica e creatinina sérica elevada. Glomerulonefrite (GN) focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extra capilar envolvendo $\geq 50\%$ de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais</p>
<p>Classe IV - NL difusa Nos achados clínicos apresenta hematúria e proteinúria. Na maioria dos casos apresenta hipertensão, síndrome nefrótica e creatinina sérica elevada. Glomerulonefrite (GN) focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extra capilar envolvendo $\geq 50\%$ de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É dividida em difusa segmentar (IV-S) na qual $\geq 50\%$ dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares (que envolve menos da metade do tufo. Essa classe inclui casos com depósitos difusos em alça de arame com pouca ou nenhuma proliferação glomerular. Pode apresentar lesões: A, A/C ou C.</p>
<p>Classe V: NL Membranosa. Nos achados clínicos apresenta síndrome nefrótica. Em alguns casos, apresenta hematúria e hipertensão. Creatinina sérica dentro da normalidade ou levemente alterada. Na histologia, apresenta espessamento da membrana basal glomerular com deposição subepitelial e intramembranosa de complexos imunes. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV.</p>
<p>Classe VI: NL Esclerosante. Nos achados clínicos, apresenta sedimento urinário brando e doença renal em estágio final ou elevação lenta da creatinina sérica. Na histologia apresenta esclerose em mais de 90% dos capilares glomerulares.</p>

Um estudo com 101 pacientes com nefrite lúpica, submetidos a biópsia renal e avaliados por dois patologistas renais, verificou a validação dos novos conceitos propostos na revisão da classificação da nefrite lúpica, proposta pela ISN/RPS em 2018, tendo como concluído que a revisão de 2018 da classificação ISN/RPS para nefrite lúpica tem utilidade na predição dos desfechos renais. Neste protocolo a classificação a ser considerada será a do ISN/RPS 2003, entretanto, caso haja novos estudos de validação da revisão proposta em 2018, poderá ser feita uma atualização deste protocolo (13).

Na maioria dos casos de NL, a clínica, a sorologia e os testes laboratoriais não conseguem prever, de forma precisa, os achados histológicos e nem diferenciar outras possíveis causas de doença renal. Por outro lado, esse conjunto de dados pode ser muito útil no acompanhamento clínico da nefrite e, em especial, pode auxiliar no diagnóstico de atividade renal. O sedimento urinário ativo, definido pela presença de hematúria (dismórfica de padrão glomerular), leucocitúria e cilindúria celular, é reconhecidamente um dos parâmetros mais importantes para caracterização de glomerulonefrite em atividade. A proteinúria, medida em 24 horas ou inferida pela relação proteinúria/creatininúria (R P/C) em uma amostra isolada de urina, também pode indicar atividade inflamatória. A positividade ou o aumento dos títulos dos anticorpos anti-dsDNA e a hipocomplementemia, especialmente baixos níveis

de C3, são também considerados indícios de atividade renal, mas não devem ser usados de forma isolada para definir essa condição. A redução da filtração glomerular, a proteinúria nefrótica e a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) sugerem maior gravidade e pior prognóstico (9).

A determinação da classe histológica com base apenas em parâmetros clínicos e laboratoriais é limitada. No entanto, a soma de alguns elementos pode sugerir uma ou outra determinada classe, inferência necessária na prática clínica diária. Pacientes que apresentam elevação da creatinina (sem outra causa aparente), associada à proteinúria > 500 mg/24 horas ou proteinúria/creatininúria (R P/C) > 0,5 e HAS recente e/ou sedimento urinário ativo (hematúria dismórfica e/ou cilindros celulares) e HAS, principalmente se acompanhada de hipocomplementemia e AC anti-dsDNA, apresentam, provavelmente, Glomerulonefrite proliferativa (classes III ou IV). Os que apresentam proteinúria > 2.000 mg/24 horas ou R P/C > 2, sem atividade no sedimento urinário ou HAS, e principalmente sem AC anti-dsDNA e níveis de complemento normais, apresentam mais provavelmente GN membranosa (classe V). No entanto, não é possível excluir lesão proliferativa em fase inicial ou mesmo associada nesses pacientes. Nas lesões exclusivamente mesangiais (classes I e II), a proteinúria é geralmente < 1.000 mg/24 horas ou R P/C < 1, a creatinina sérica é normal e os pacientes não apresentam, habitualmente, HAS. No entanto, em pacientes com essas alterações, não é possível excluir fase inicial de uma Glomerulonefrite (GN) proliferativa ou membranosa. Exceto nessas formas típicas, as inferências de classe têm precisão muito pequena e o mesmo é verdadeiro, quanto à possibilidade de superposição de classes (9).

A biópsia renal é recomendável sempre que houver elevação da creatinina sérica sem causa aparente e potencialmente associada ao LES, proteinúria isolada $\geq 1,0$ g/24 horas (ou relação proteinúria / creatininúria $\geq 1,0$) $\geq 0,5$ g/24 horas (ou relação proteinúria / creatininúria $\geq 0,5$) associada a hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares. Essas alterações devem ser confirmadas em um segundo exame (16).

3.1 Medidas de avaliação de atividade da doença

Diversas são as escalas psicométricas para avaliação da atividade da doença em pacientes com LES, dentre elas, estão a escala ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*), a LAI (*Lupus Activity Index*), a SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*), a BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) e a SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). Tais escores são utilizados, dentre outras finalidades, com o intuito de se obter alvos terapêuticos frente a estas doenças, subsidiados pelos valores iniciais antes do início e após a inserção de um determinado tratamento. Esse delineamento é conhecido como *treat to target*, ou seja, um determinado tratamento sendo administrado para se alcançar um determinado resultado (alvo) (14).

Por vários anos, a avaliação da atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi feita através das variações da SLEDAI (SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2K, SLEPDAI), que apresentam limitações na definição de remissão clínica e, especialmente, na categorização de diferentes níveis de atividade de doença, além de avaliarem as manifestações clínicas e laboratoriais apenas de maneira dicotômica. Por outro lado, a complexidade de aplicação e interpretação da BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) limitam seu uso em um contexto clínico diário (14).

Mais recentemente, foi desenvolvido um novo escore para avaliar a atividade da doença, que recebeu o nome de SLE-DAS (*Systemic Lupus Erythematosus-Disease Activity Score*). Esse escore utiliza 17 variáveis clínicas e laboratoriais (escores ponderados para cada variável, sendo que algumas são avaliadas de maneira contínua) e inclui manifestações clínicas importantes para avaliação da atividade de doença que foram suprimidas do SLEDAI (14).

O SLE-disease activity score (SLE-DAS) é o resultado de um esforço cooperativo “bicêntrico” para melhorar o SLEDAI, cuja validação foi recentemente publicada. Foram incluídos consecutivamente pacientes classificados como LES através dos critérios ACR 1997 e SLICC 2012 e acompanhados nos ambulatórios de LES de Padova (Itália) e Cochin (França) (15).

Utilizando-se da ferramenta SLE-DAS obteve-se, para cada categoria de atividade da doença, os valores abaixo (16):

- Remissão: $SLE-DAS \leq 2,08$;
- Atividade leve: $2,08 < SLE-DAS \leq 7,64$
- Atividade moderada-alta: $SLE-DAS > 7,64$.

A precisão geral desses valores de corte do SLE-DAS para identificar cada estado de atividade da doença foi de 96,4%. A concordância entre o SLE-DAS e a classificação do médico foi alta ($k=0,925$, $p<0,001$). Embora o novo índice tenha como ponto de partida o SLEDAI-2k, as mudanças introduzidas são de fato substanciais. Novos itens (por exemplo, anemia hemolítica) foram adicionados e o peso relativo do LES neuropsiquiátrico foi reduzido, com um total de 17 itens, possibilitando uma avaliação mais abrangente e equilibrada da doença. Como característica distintiva do SLE-DAS, o valor de vários itens varia de acordo com a gravidade. Nesse sentido, quatro parâmetros são pontuados como variáveis contínuas (artrite, proteinúria, leucopenia e trombocitopenia). Todos os itens são ponderados de acordo com coeficientes de regressão e/ou critérios de especialistas (15,16,17, 18). Uma fórmula matemática foi derivada para o cálculo do SLE-DAS, suficientemente complexa para ser necessário o uso de uma calculadora (19).

Segue o link do Score SLE-DAS para o devido cálculo: <http://sle-das.eu/>.

Neste protocolo será levada em consideração a ferramenta SLE-DAS para a verificação e monitorização da atividade da doença.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Neste PCDT, serão elegíveis para tratamento com Belimumabe os pacientes que atenderem todos os critérios abaixo:

- Pacientes adultos (≥ 18 anos) com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ativo;
- Autoanticorpo-positivo (anticorpo antinuclear (FAN) $\geq 1:80$ E/OU anti-DNA de dupla hélice ≥ 30 UI/mL ou igual ou superior a 1/10 quando o soro analisado estiver nesta diluição);
- Verificação da atividade da doença pela ferramenta SLE-DAS $> 7,6$;
- Taxa de filtração glomerular (TFG) ≥ 30 mL/min /1,73m OU proteinúria ≥ 1.000 mg/24 horas isolada OU proteinúria ≥ 500 mg/24 horas associada a hematúria e/ou cilindros celulares;
- Diagnosticados com nefrite lúpica (Classe III e IV e/ou V [apenas A e A/C]);
- Que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores;

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem qualquer um dos seguintes itens:

- Pacientes com nefrite lúpica severa ativa;
- Acometimento grave do Sistema Nervoso Central (SNC);
- Que apresentarem qualquer intolerância ao medicamento;
- Que estejam em uso de medicamentos imunobiológicos, inclusive os direcionados para células B;
- Ter utilizado qualquer vacina que possui vírus vivos, mesmo que atenuados, trinta dias antes da utilização do medicamento;
- Infecções severas e crônicas.

6 CENTROS DE REFERÊNCIA

Os pacientes devem ter avaliação diagnóstica periódica e acompanhamento terapêutico por Reumatologistas e/ou Dermatologistas e/ou Nefrologistas e/ou Urologistas, condição para dispensação do medicamento.

A existência de centro de referência facilita o tratamento, o ajuste de doses e o controle de efeitos adversos, devendo, quando possível, ser estruturado.

7 TRATAMENTO

Os estudos controlados e randomizados de melhor qualidade, que avaliam diferentes regimes terapêuticos na NL, tiveram como critério de inclusão a confirmação e a classificação da nefrite de acordo com a biópsia renal. Essa abordagem tem a vantagem de evitar tratamento agressivo nos casos leves sem fatores indicativos de gravidade, assim como a instituição de tratamentos ineficazes, em pacientes com alterações crônicas e irreversíveis. É reconhecido que o tratamento é urgente e deve ser intensivo nas formas proliferativas da NL (classes III e IV, associadas ou não à classe V), em que o risco de evolução para insuficiência renal é alto. O alvo a ser alcançado em seis meses (período de indução) é a Remissão Completa (RC) (17).

Entretanto a depender do estágio inicial em que for iniciado o tratamento um tempo superior pode ser necessário para alcançar a remissão esperada (20,21).

Para o uso do medicamento Belimumabe, nos casos de nefrite lúpica, os pacientes deverão estar em uso do tratamento padrão (indução de remissão) para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores (20,21).

O Belimumabe (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 (20,21).

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 (20,21).

7.1 Fármaco

Belimumabe deve ser armazenado entre 2°C e 8°C e está disponível em duas apresentações:

1. Intravenoso (IV) – prazo de validade de 60 meses após a data de fabricação
 - o Frasco-ampola contendo 120 mg de pó liofilizado para reconstituição (80mg/mL após a reconstituição em 1,5 mL)
 - o Frasco-ampola contendo 400 mg de pó liofilizado para reconstituição (80mg/mL após a reconstituição em 4,8 mL)
2. Subcutâneo (SC) – prazo de validade de 36 meses após a data de fabricação
 - o Caneta aplicadora preenchida com 200 mg (200mg/mL)

7.2 Esquemas de administração

Para pacientes em uso da apresentação intravenosa, o esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg de Belimumabe nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas (22).

Para pacientes iniciando a terapia, com a apresentação subcutânea, o regime de dose recomendado é de uma dose de 400 mg de Belimumabe (duas injeções de 200 mg) uma vez na semana, totalizando 4 doses, ou seja, por quatro semanas, e, posteriormente, 200 mg uma vez na semana. A dose deve ser administrada na forma de injeção(ões) subcutânea(s) no abdômen ou na coxa, preferencialmente no mesmo dia a cada semana (22).

Se um paciente com nefrite lúpica está sendo transferido da terapia intravenosa para terapia subcutânea administre a primeira dose subcutânea de 200 mg uma a duas semanas após a última dose intravenosa. Essa transição deve ocorrer a qualquer momento após o paciente completar as duas primeiras doses intravenosas (24).

Apresentação	Posologia	Terapia inicial (indução)	Terapia manutenção
Intravenoso	10 mg/kg	Tempos: 0; 14 dias; 28 dias	A cada 4 semanas após a última dose de indução
Subcutâneo	Conforme tipo de terapia	400 mg a cada semana, durante 4 semanas.	200 mg a cada semana

8 TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento com Belimumabe deverá ser de 3 (três) anos, no mínimo, a 5 (cinco) anos, no máximo, conforme as diretrizes internacionais (23,24).

O tratamento com Belimumabe deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- Intolerância ao uso do medicamento;
- Infecções secundárias ou outras manifestações neurológicas que possam causar impossibilidade do uso do medicamento;
- Gestação e lactação;

Ainda, o tratamento com Belimumabe também deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- caso haja falha terapêutica, isto é, se o paciente não atingir remissão clínica completa ou remissão clínica parcial no período entre seis e doze meses após o início do tratamento;
- caso o paciente se torne não responsivo ao tratamento (não mantenha a remissão clínica completa ou parcial) no período de manutenção (segundo ano em diante, ou seja, em qualquer momento após um ano de tratamento).

9 BENEFÍCIOS ESPERADOS E CRITÉRIOS DE RESPOSTA

A fim de avaliar a resposta ao tratamento, foram adotados critérios semelhantes aos propostos pela EULAR e ACR, sendo eles (11,23,25):

- Remissão parcial: (estimado entre 6 a 12 meses)
 1. Redução >50% da proteinúria inicial com valor < 3g/24h OU R P/C < 3; e
 2. TFG normal ou redução ≤10% do valor previsto do paciente ou LSN (Limite Superior da Normalidade) do método (se o primeiro não for disponível); e
 3. Urinálise (EAS) normal
- Remissão completa: (estimado entre 12 a 24 meses)
 1. Proteinúria < 0,5g/24h OU R P/C < 0,5; e
 2. TFG normal ou redução ≤10% do valor previsto do paciente ou LSN (Limite Superior da Normalidade) do método (se o primeiro não for disponível); e
 3. Urinálise (EAS) normal.

10 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento com Belimumabe deverá ser realizada em consultas clínicas, com especialistas, a cada 6 (seis) meses. Além de outras análises realizadas pelo Médico(a) que acompanha o paciente, deverão ser preenchidos e apresentados uma escala métrica atualizada e a realização de exames laboratoriais para avaliação da evolução da doença renal, conforme as medidas de avaliação e os critérios de resposta estabelecidos neste Protocolo.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado nesse protocolo (ANEXO I).

12 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Pacientes com Nefrite Lúpica devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Será ofertado aos Usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) residentes e domiciliados no Estado de Goiás, com a devida comprovação, a apresentação terapêutica que se melhor se adequar ao tratamento e que possuir as melhores condições de custo efetividade para o SUS.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Reumatologia. LES Lupus Eritematoso Sistêmico: cartilha para pacientes. São Paulo: SBR; 2011 (Acesso em 2023 Nov 28). Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistêmico-les/>.
2. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, Chow A, Iczkowitz S. 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 Jun (Cited 2023 Nov 28);37(6):865-873. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3682-9>.
3. Duarte ALBP. Nota técnica para uso do belimumabe (Benlysta®) no tratamento do lupus eritematoso sistêmico. Recife: UFPE; 2020 (Acesso em 28 Nov 2023). Disponível em: <https://reumatologiape.com.br/public/uploads/newsletters/tXm5WKnWeNOTr7bK9FQbObIzZ1jiEsLDGgK2su3R.pdf>.
4. Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate [Internet]; 2011 (Cited 2023 Nov 28). Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the>

[clinicalmanifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults.](#)

5. Dunkin MA, Zelman D. Lupus Nephritis. WebMD [Internet]; 2023 (Cited 2023 Nov 28). Available from: <https://www.webmd.com/lupus/lupus-nephritis>.
6. Kowalczyk-Quintas C, Chevalley D, Willen L, Jandus C, Vigolo M, Schneider P. Inhibition of Membrane-Bound BAFF by the Anti-BAFF Antibody Belimumab. *Front Immunol*. 2018 (Cited 2023 Nov 28);9:2698. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02698>.
7. Hahne, M., T. Kataoka, et al. APRIL, a new ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates tumor cell growth. *J Exp Med*. 1998 (Cited 2023 Nov 28);188(6):1185-90. Available from: <https://doi.org/10.1084%2Fjem.188.6.1185>.
8. Martins, R. S.; Carvalho, M. F. e Soares, V. A. Glomerulonefrite lúpica: estudo da evolução a longo prazo. *Rev Ass Med Brasil*. 2000 (Acesso em 2023 Nov 28);46(2):121-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302000000200006>.
9. Evandro Mendes Klumb, Clovis Artur Almeida Silva, Cristina Costa Duarte Lanna, Emilia Inoue Sato, Eduardo Ferreira Borba, João Carlos Tavares Brenol, Elisa Martins das Neves de Albuquerque, Odirlei Andre Monticieleo, Lilian Tereza Lavras Costallat, Luiz Carlos Latorre, Maria de Fátima Lobato da Cunha Sauma, Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Francinne Machado Ribeiro, Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica, *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015 (Acesso em 2023 Nov 28);55(1):1-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>.
10. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, DaikhDI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012 (Acesso em 28 Nov 2023);64(6):797–808. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.21664>.
11. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (Eular/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 (Cited 2023 Nov 28);71(11):1771–82.22. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940>.
12. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, D'Agati VD, Ferrario F, Haas M, Jennette JC, Joh K, Nast CC, Noël LH, Rijnink EC, Roberts ISD, Seshan SV, Sethi S, Fogo AB. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 (Cited 2023 Nov 28);93(4):789-796. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>.
13. Tao J, Wang H, Yu XJ, Tan Y, Yu F, Wang SX, Haas M, Glassock RJ, Zhao MH. A Validation of the 2018 Revision of International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification for Lupus Nephritis: A Cohort Study from China. *Am J Nephrol*. 2020 (Cited 2023 Nov 28);51(6):483-492. Available from: <https://doi.org/10.1159/000507213>.
14. Balbi G. Definição dos valores de corte para remissão clínica no SLE-DAS. PEBMED [Internet]; 2021. Available from: <https://pebmed.com.br/definicao-dos-valores-de-corte-para-remissao-clinica-no-sle-das/>.
15. Jesus D, Larosa M, Henriques C, et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2021 (Cited 2023 Nov 28);0:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220363>.
16. Jesus D, Matos A, Henriques C, et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2019 (Cited 2023 Nov 28); 78: 365-71. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214502>.
17. Jesus D, Matos A, Henriques C, et al. FRI0641 Detection of changes in SLE disease activity is highly improved with SLE-DAS as compared to SLEDAI: derivation and preliminary validation of the sle disease activity score (SLE-DAS). *Ann Rheum Dis*. 2018 (Cited 2023 Nov 28);77:842-3. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.3161>.
18. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international Task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017 (Cited 2023 Nov 28);76:554–61. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209519>.
19. European Lupus Society. Is SLE-DAS the future for standardized measure of disease of disease activity for lupus patients? SLEuro [internet]; 2019. Available from: <https://sleuro.org/is-sle-das-the-future-for-standardized-measure-of-disease-of-disease-activity-for-lupuspatients/>.
20. Tesar V, Hruskova Z. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus - an update. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 (Cited 2023 Nov 28);17(7):901-908. Available from: <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1324846>.
21. Blair HA, Duggan ST. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs*. 2018 (Cited 2023 Nov 28);78(3):355-366. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0872-z>.
22. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Benlysta® (Belimumabe) Bula do profissional de saúde. Brasília: ANVISA [Internet];2022 (Acesso em 2023 Nov 28). Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I et al. 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 (Cited 2023 Nov 28);79(6):713-723. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>.
24. 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*. 2015 (Cited 2023 Nov 28);55(1):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>.
25. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 2006 (Cited 2023 Nov 28);54(2):421–32. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.21625>.

ANEXO I
TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
BELIMUMABE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de Belimumabe, indicada para o tratamento de pacientes com Nefrite Lúpica.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- Remissão parcial ou completa da atividade da doença;

Fui também claramente informado(a) a respeito dos seguintes potenciais efeitos adversos, contraindicações e riscos:

- Infecções (não oportunistas), infecções bacterianas (por exemplo, bronquite, cistite), diarreia, náuseas, depressão, insônia, enxaqueca, reações relacionadas ao local da injeção, dor nas extremidades e dor nas extremidades. Algumas reações mais raras incluem angioedema, intenções e comportamento suicidas, exantema, urticária e reações de hipersensibilidade;
- o medicamento é categoria B de risco na gravidez. Este medicamento **não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica.**
- o medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato: () SIM () NÃO

Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico	Local:	Data

Observação:

- Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Este PCDT foi elaborado pela Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo (CEMAC) e revisado/alterado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Superintendência da Escola de Saúde de Goiás da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (NATS/ESG/SES-GO), atendendo às recomendações do plenário da Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde da SES-GO (CEITS/SES-GO). Este PCDT foi assinado por Aurelio de Melo Barbosa (revisor do PCDT, membro do NATS/SESG/SES-GO) e por Fernanda Pimenta Simon Ferreira (Presidente da CEITS/SES-GO).



Documento assinado eletronicamente por **AURELIO DE MELO BARBOSA, Membro**, em 28/11/2023, às 12:30, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDA PIMENTA SIMON FERREIRA, Presidente**, em 30/11/2023, às 17:36, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1 informando o código verificador **54023704** e o código CRC **05B0C2DC**.

COMISSÃO ESTADUAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
RUA 26 Nº 521, - Bairro SETOR JARDIM SANTO ANTÔNIO - GOIANIA - GO - CEP 74853-070 - (62)3201-3416.



Referência: Processo nº 202200010041514



SEI 54023704