



Uso de belimumabe em paciente com lúpus eritematoso sistêmico refratário ao tratamento convencional: relato de caso

Use of belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus refractory to conventional treatment: case report

Maria Eduarda Castanhola¹, Sandra Silva¹, Camila Ferreira Bannwart-Castro^{1,2}

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença de caráter imunomediado, ocasionada por fatores hormonais, ambientais e genéticos. Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos reativos para diferentes células e tecidos, apresentando manifestações clínicas diversificadas, períodos de exacerbação e remissão, o que dificulta o tratamento desses pacientes. Este relato de caso destaca o progresso do uso de anticorpo monoclonal humano em uma paciente do gênero feminino, diagnosticada com LES em maio de 2019, aos 30 anos, e, por ser refratária ao tratamento medicamentoso convencional, utilizou o tratamento com anticorpo monoclonal humano belimumabe, com início em setembro de 2019. O belimumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga à proteína estimuladora de linfócito B (BLyS) solúvel, inclusive dos autorreativos, e desta maneira, reduz a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, diminuindo os níveis de IgG sérica e dos anticorpos anti-dsDNA, além de melhorar o quadro clínico dos pacientes. Apesar de ser um medicamento biológico de alto custo, diminui drasticamente os sintomas clínicos do LES, possibilitando a redução do uso do corticoide e os efeitos consequentes de seu uso, além de reestabelecer os parâmetros laboratoriais alterados pela doença, sem alteração de indicadores hepáticos e renais. O LES não tem cura, logo, o objetivo do tratamento é diminuir os sintomas e conter as fases ativas da doença.

Descritores: Imunoterapia, lúpus eritematoso sistêmico, anticorpos monoclonais, belimumabe.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an immune-mediated disease caused by hormonal, environmental and genetic factors. It is characterized by the presence of reactive autoantibodies to different cells and tissues, with diverse clinical manifestations and periods of exacerbation and remission, which complicates treatment. This case report highlights progress with the use of a human monoclonal antibody in a woman diagnosed with systemic lupus erythematosus in May 2019 (at age 30). Since she was refractory to conventional drugs, belimumab treatment was begun in September 2019. Belimumab is a human monoclonal antibody that binds to soluble B lymphocyte-stimulating proteins, including self-reactive ones, and reduces the differentiation of B lymphocytes into plasma cells, decreasing the serum IgG and anti-dsDNA antibody levels, in addition to improving patient clinical status. Despite being a high-cost biological drug, it drastically reduces the clinical symptoms of systemic lupus erythematosus, enabling reduced use of corticosteroids and their effects, in addition to reestablishing laboratory parameters altered by the disease, without changing liver and kidney indicators. Since systemic lupus erythematosus has no cure, the goal of treatment is to reduce symptoms and the active phases of the disease.

Keywords: Immunotherapy, systemic lupus erythematosus, monoclonal antibodies, belimumab.

1. Centro Universitário Sudoeste Paulista UNIFSP - Avaré, SP, Brasil.

2. Universidade Estadual Paulista UNESP, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Botucatu - Botucatu, SP, Brasil.

Submetido em: 14/06/2022, aceito em: 16/09/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):544-50.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune de etiologia desconhecida, relacionada a fatores genéticos, ambientais e hormonais. Atinge predominantemente o sexo feminino em idade fértil, graças à ação regulatória que os estrogênios exercem no sistema imunológico¹. Por ser uma doença multissistêmica, apresenta heterogeneidade de manifestações clínicas, com períodos de acentuação e remissão desencadeados pela exposição ao sol, estresse físico ou emocional².

As manifestações clínicas são causadas devido à presença de anticorpos autorreativos que interagem com o material genético do próprio organismo, presente em corpúsculos apoptóticos, formando imunocomplexos (anticorpos ligados ao antígeno) que se depositam nos tecidos, ocasionando lesões². Esses autoanticorpos também podem ser direcionados a proteínas próprias presentes em células como hemácias, linfócitos e plaquetas, ativando a reação em cascata do sistema complemento, que resulta na lise dessas células-alvo. A redução dessas células pode ser utilizada como parâmetro para diagnóstico de LES e classificação da atividade da doença³.

O LES não tem cura, mas, com o tratamento medicamentoso, é possível regular as alterações imunológicas e atenuar as consequências da doença. Os medicamentos utilizados na modulação do sistema imunológico no LES incluem os glicocorticoides, antimaláricos e imunossupressores⁴. Contudo, para os pacientes refratários ao tratamento medicamentoso convencional maiores de 18 anos, há a indicação do tratamento com o anticorpo monoclonal humano belimumabe⁵.

O belimumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga a uma proteína estimuladora de linfócito B (BLyS) solúvel. BLyS, também conhecido como fator de ativação de células B, da família fator de necrose tumoral (TNF), é uma proteína transmembrana do tipo II que existe tanto na forma ligada à membrana quanto na forma solúvel⁶. Desta maneira, a partir do uso de belimumabe, há redução na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de imunoglobulina, atingindo o objetivo deste tratamento, que é a redução de IgG sérica e dos anticorpos anti-dsDNA, melhorando o quadro clínico dos pacientes⁷.

O objetivo do presente trabalho é expor o progresso do uso de anticorpo monoclonal humano em uma paciente portadora de LES refratária ao tratamento com medicamentos convencionais.

Métodos

Trata-se de um relato de caso com intuito de expor o progresso do uso de anticorpo monoclonal humano belimumabe em uma paciente portadora de LES refratária ao tratamento medicamentoso convencional. As informações foram coletadas a partir de laudos médicos e exames laboratoriais disponibilizados pela paciente, além de relatos pessoais feitos oralmente para os autores, nos quais a paciente relatou suas principais experiências com a doença desde os primeiros sintomas, em meados de setembro de 2018, até o último exame laboratorial, em 07/06/2021.

Relato de caso

Paciente de gênero feminino diagnosticada com LES em março de 2019, aos 30 anos, após ter percebido aumento dos linfonodos em região cervical em meados de setembro de 2018. Em consulta com cirurgião de cabeça e pescoço, foi solicitado uma ultrassonografia da região cervical com Doppler para melhor compreensão do aumento físico palpável, com suspeita de se tratar de linfoma de Hodgkin.

O laudo da ultrassonografia de região cervical com Doppler evidenciou linfonodomegalia cervical de aspecto não habitual na região cervical esquerda, com linfonodos arredondados, hipoeocogênicos, alguns deles sem hilo central evidente, outros com hilo rechaçado, sem áreas císticas de perimeio, sem microcalcificações no interior. Notou-se também linfonodos cervicais de aspecto habitual, alongados, com hilo central preservado. Presença de intensa vascularização hilar e subcapsular, com estruturas vasculares de trajeto e calibre preservados. Normalidade nas demais estruturas cervicais avaliadas, como tireoide e glândulas salivares.

Após análise da ultrassonografia da região cervical com Doppler, em conjunto com a linfonodomegalia em região cervical observada durante a clínica médica, o médico responsável pelo caso solicitou outra ultrassonografia com Doppler, mas na região cervical nível III, com intuito de analisar a área alterada mais detalhadamente, que confirmou o aumento e anormalidade dos linfonodos supraclaviculares esquerdo. Assim, juntamente com exames de punção e biópsia, houve o descarte da hipótese primária de Linfoma de Hodgkin, mas nenhum diagnóstico definitivo.

Devido a severas dores articulares, fadiga e urticárias, a paciente foi encaminhada a uma reumato-

logista, em março de 2019, a qual solicitou exames laboratoriais a fim de obter um diagnóstico conclusivo. Foi realizado o exame de anticorpo antinuclear (FAN) e hemograma (Tabela 1).

A partir da avaliação clínica da reumatologista, em conjunto com o resultado do exame de FAN positivo, com padrão de núcleo pontilhado grosso e titulação de 1/640 e, juntamente com a análise dos resultados do hemograma, que evidenciou estados de leucopenia, neutropenia e baixa concentração sérica de C3, a paciente foi diagnosticada com LES.

Inicialmente utilizou-se o tratamento medicamentoso convencional para LES (Tabela 2), além do uso de suplementos vitamínicos para o controle da queda

de cabelo, contraceptivo hormonal de 3ª geração desogestrel 75 mg para que não houvesse risco de gravidez durante períodos ativos da doença e, devido aos riscos quanto à exposição solar, uso diário de protetor solar fator 50 no corpo e 70 na face.

O tratamento foi realizado dessa maneira até o início de julho de 2019, mas sem resultados, quando a reumatologista substituiu o metotrexato 2,5 mg por azatioprina 50 mg, 1-3 mg/kg/dia. Entretanto, a substituição foi mantida apenas por, aproximadamente, um mês, devido à piora no quadro de fadiga, urticária e dor articular, além do início de um quadro depressivo. Por esse motivo, a paciente foi instruída a cessar o uso de azatioprina e retornar para o uso

Tabela 1

Analitos alterados referentes ao hemograma realizado antes do diagnóstico de LES

Analitos	Valores referenciais para mulheres	Resultados em 20/03/2019
Leucócitos	5.000 a 10.000/mm ³	2.930
Neutrófilos	1.700 a 7.000/mm ³	1.440
C3	De 31 a 49 anos: 84 a 160 mg/dL	56

Resultados alterados do hemograma realizado em 20/03/2019, evidenciando leucopenia, neutropenia e baixa concentração sérica de C3, característicos de doenças autoimunes. Demais analitos apresentaram normalidade em relação aos valores referenciais.

Tabela 2

Medicamentos e doses constituintes do tratamento convencional para LES

Medicamento		Administração		
Nome	Concentração	Quantidade	Via	Frequência
Metotrexato	2,5 mg	6 comprimidos	Oral	1x/semana
Ácido fólico	5 mg	1 comprimido	Oral	6x/semana, exceto no dia do metotrexato
Prednisona	5 mg	2 comprimidos	Oral	1x/dia
Hidroxicloroquina	400 mg	1 comprimido	Oral	5x/semana

de metotrexato 2,5 mg, 6 comprimidos 1x/semana, além de incluir a venlafaxina 150 mg, antidepressivo inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina, com posologia de 1 comprimido 1x/dia ao tratamento.

Contudo, mesmo com o seguimento do tratamento durante 6 meses (março/2019 a setembro/2019), a paciente não apresentava melhoras, mostrando-se refratária aos medicamentos utilizados. Assim, a reumatologista sugeriu a associação do anticorpo monoclonal belimumabe ao tratamento.

A primeira aplicação do anticorpo monoclonal belimumabe foi realizada em 23 de setembro de 2019, 10 mg/kg por infusão intravenosa, durante uma hora, respeitando o intervalo de duas semanas entre uma aplicação e outra para as três primeiras doses, e, posteriormente, administradas a cada quatro semanas. A paciente relata uma melhora gradativa dos sintomas a partir da terceira aplicação. A última aplicação foi realizada em 29 de agosto de 2020.

O tratamento com belimumabe resultou em melhoras mais rápidas e significativas do que quando comparado ao tratamento medicamentoso convencional, conforme visto em exames laboratoriais esquematizados na Tabela 3.

Em janeiro de 2020, durante o uso de belimumabe, a reumatologista modificou o tratamento medicamentoso, aumentando a frequência do uso de hidroxicloquina 400 mg para 1 comprimido 6x/semana, para auxiliar na contenção da doença.

Após o tratamento com belimumabe, embora os valores laboratoriais não sejam condizentes aos valores referenciais, mostram-se com poucas variações, evidenciando redução da atividade da doença. No último exame de urina, realizado em 07/06/2021, visualizou-se, durante a microscopia de sedimentos, numerosas células epiteliais, raros cristais de oxalato de cálcio, raros cristais de urato de amorfo e frequentes filamentos de muco, os quais não estavam presentes nos exames anteriores, além do aumento significativo de eritrócitos, que estavam ausentes no exame anterior, em 05/04/2021.

Discussão

O diagnóstico de LES é feito a partir de diversos parâmetros clínicos e laboratoriais propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1997⁸ e aceitos universalmente, podendo ser utilizados em qualquer momento da vida dos pacientes. É neces-

sária a presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação para o diagnóstico positivo, sendo estes: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, serosite, alterações renais, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas e titulação positiva de anticorpos antinucleares (FAN)⁹.

O exame de detecção de FAN, que corresponde a um grupo de anticorpos autorreativos que atacam estruturas nucleares como ribonucleoproteínas, histonas e a própria dupla fita de DNA, é o mais utilizado em suspeitas de LES. É feito a partir da coloração de uma amostra por imunofluorescência, para que os anticorpos autorreativos presentes na amostra fiquem fluorescentes e possam ser visualizados por microscopia. O resultado positivo é adquirido quando, após 40 ou mais diluições da amostra corada (resultado 1/40 ou 1:40), a fluorescência ainda está presente. Quanto mais diluições são necessárias para cessar a fluorescência da amostra, mais grave é o estado da doença².

O tratamento farmacológico deve ser individualizado, dando atenção aos órgãos ou sistemas que estão sendo comprometidos na fase atual da doença e sua gravidade. O relatório de recomendação medicamentosa da Comissão Nacional de Tecnologias do SUS¹⁰, adota para o tratamento de LES os fármacos: cloroquina ou hidroxicloquina, dexametasona e betametasona, metilprednisolona e prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida, todos eles com distribuição pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, para os pacientes refratários ao uso desses medicamentos e em utilização de corticoides anti-inflamatórios não esteroidais, antimaláricos ou imunossupressores, maiores de 18 anos, há a indicação do tratamento com o anticorpo monoclonal humano belimumabe⁵.

O belimumabe é o primeiro biológico para pacientes com LES, desenvolvido pela Human Genome Sciences Inc. (HGS, Rockville, MD) em colaboração com GlaxoSmithKline (Research Triangle Park, NC), que só foi aprovado em 2011 pela *US Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Europeia de Medicamentos¹¹. O belimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 λ que se liga ao estimulador de linfócitos B humanos (BLyS), também conhecido como fator de ativação de células B da família de TNF (BAFF), inibindo sua atividade biológica. BLyS é uma proteína transmembrana do tipo II que existe tanto na forma ligada à membrana

na superfície de uma ampla variedade de tipos de células como monócitos, neutrófilos ativados, células T e células dendríticas quanto na forma solúvel após clivagem⁶. Quando solúvel, se torna um ligante para três receptores em linfócitos B: receptor BLYS 3 (BR3), ativador transmembrana-1 modulador de cálcio ligante de ciclofilina (TACI), e antígeno de maturação de células B (BCMA)¹¹. O belimumabe bloqueia o BLYS solúvel, portanto, há uma redução na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos,

reduzindo a IgG sérica e anticorpos anti-dsDNA, melhorando o quadro clínico dos pacientes. O BLYS tem superexpressão nos pacientes com LES, assim, há uma forte associação entre a atividade do LES e as concentrações plasmáticas do BLYS⁷.

As alterações hematológicas geralmente presentes para o diagnóstico de LES são: anemia hemolítica com reticulocitose; leucopenia com valores menores de 4.000/mm³ em duas ou mais ocasiões; linfopenia de menos de 1.500/mm³ em duas ou mais

Tabela 3

Evolução dos resultados laboratoriais realizados durante o período analisado, com início em 23/09/2019 e finalização em 29/08/2020

Analitos	Valores referenciais para mulheres	Resultados					
		Antes*		Durante*		Após*	
		25/04/2019	04/07/2019	19/07/2019	25/01/2020	05/04/2021	07/06/2021
Eritrócitos	4,0 a 5,40 milhões/mm ³	4,01	3,88	3,47	4,09	4,03	3,96
Hemoglobina	11,50 a 16,30 g/dL	12,1	12,1	11,0	13,1	12,40	12,10
VCM	82,0 a 98,0 fL	89,5	94,3	101,4	96,8	–	–
Leucócitos	5.000 a 10.000/mm ³	4.050	2.710	2.400	4.700	5.330	4.760
Neutrófilos	1.700 a 7.000/mm ³	2.090	1.320	1.330	3.160	–	–
Eosinófilos	100 a 400/mm ³	60	40	100	40	59	52
Linfócitos	1.000 a 4.000/mm ³	1.410	1.030	610	860	981	1.309
VHS	Até 15 mm/1 ^a hora	19	21	30	16	–	18
Complemento total	72 a 140 unidades	–	60	–	35	–	–
C3	De 31 a 49 anos: 84 a 160 mg/dL	56	60	49	74	–	96
Plaquetas	150.000 a 450.000/mm ³	238.000	284.000	221.000	261.000	234.000	266.000
Eritrócito quantitativo, urina	Até 5.000/mL	< 10.000	< 10.000	< 10.000	22.000	Ausente	< 26.000

* Antes, durante e após o tratamento com belimumabe.

ocasiões; trombocitopenia de menos de 100.000/mm³ na ausência de uso de fármacos causadores⁸. No presente relato a paciente demonstrou anemia hemolítica, leucopenia, e linfopenia suficientes para o diagnóstico de LES, mas, durante todo o período analisado, nunca apresentou trombocitopenia.

Nesse relato, a melhora clínico-laboratorial apresentada pela paciente após a terceira dose de belimumabe é condizente com a redução da atividade da doença, como demonstrado pela significativa diminuição dos níveis de VHS, um teste comumente usado para rastrear condições inflamatórias, como infecções, doenças autoimunes e cânceres¹². Apesar do frequente uso de VHS na prática clínica como marcador inespecífico de doenças, nas doenças inflamatórias crônicas, a VHS tende a acompanhar a atividade da doença, e, geralmente, seus valores caem quando há resposta clínica ao tratamento, como visto nos exames laboratoriais deste relato, em que a VHS aumenta exponencialmente até que o tratamento com belimumabe se inicie¹³.

A análise de urina deve ser feita em casos de LES para detecção de processos inflamatórios em estágios iniciais, já que a inflamação renal apenas causa sintomas em estados graves e avançados. A maior presença de eritrócitos quantitativos na urina, após o tratamento com belimumabe, como evidenciada neste relato, demonstra inflamação renal já prevista na bula do medicamento¹⁴.

Um caso semelhante ao relatado foi descrito por Bazílio AP¹⁵, em que uma paciente do sexo feminino, diagnosticada com LES em 2004, obteve sucesso com o tratamento medicamentoso convencional até 2011, quando houve pioras significativas na função renal e acometimento articular, com artrite de mão e joelhos. Em 2014, mesmo com alterações no tratamento medicamentoso, a paciente ainda apresentava alta atividade da doença e resistência ao tratamento. Neste momento, foi iniciado o uso de belimumabe 10 mg/kg em associação à terapia. Após 6 meses de tratamento houve redução significativa das doses medicamentosas da terapia utilizada devido à melhora clínica e laboratorial, vistas na ausência de fadiga, aumento de linfócitos, leucócitos, hemoglobina, plaquetas, C3, C4 e diminuição dos níveis de VHS. Estes fatores evidenciam baixa atividade da doença e sucesso no tratamento. Em setembro de 2014, foi possível suspender completamente a corticoterapia.

Conclusão

O LES é uma doença inflamatória autoimune que pode ser controlada a partir de tratamentos medicamentosos. Contudo, há pacientes, como a analisada nesta pesquisa, que são refratários a esses tratamentos, utilizando, assim, anticorpos monoclonais, como o belimumabe. Apesar de ser um medicamento de alto custo, proporciona melhoras rápidas nos sintomas clínicos, possibilitando a redução do uso do corticoide e os efeitos consequentes de seu uso, além de reestabelecer parâmetros laboratoriais alterados pela doença, sem alteração de indicadores hepáticos e renais. Considerando a evolução laboratorial da paciente relatada, em conjunto com a atuação da clínica médica e o relato da paciente, o tratamento com belimumabe foi bem-sucedido.

Referências

1. Enderle D, Machado D, Mendes K, Costa F, Carvalho A. Manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). FACIDER - Revista Científica. 2019;12(12). Disponível em: <http://revista.sei-cesucol.edu.br/index.php/facider/article/view/182/210>. Acessado em: 24/07/2021.
2. Barasuol LL, Figueiredo MO. Análise comparativa dos aspectos clínicos e sorológicos de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico com e sem anticorpo Anti-RNP. Curitiba, PR. Trabalho de conclusão de curso [Graduação em Medicina]. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná; 2019.
3. Abbas AK, Lichtman AK, Pillai S. Imunologia Celular e Molecular. 9ª ed. Guanabara Koogan; 2019. p. 576.
4. Wallace DJ, Gladman DD. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>. Acessado em: 24/07/2021.
5. Nakata KCF, Riveros BS. Uso de belimumab em pacientes lúpicos refratários ao tratamento convencional: avaliação de impacto orçamentário. Rev. Gestão & Saúde (Brasília) Vol. 09, nº 01, Jan. 2018.
6. Moore PA, Belvedere O, Orr A, Pieri K, LaFleur DW, Feng P, et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science. 1999 Jul 9;285(5425):260-3.
7. Frieri M, Heuser W, Bliss J. Efficacy of novel monoclonal antibody belimumab in the treatment of lupus nephritis. J Pharmacol Pharmacother. 2015 Apr-Jun;6(2):71-6.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.
9. BRASIL. Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria nº 100. 2013. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pdf. Acessado em: 10/08/2021.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: volume 3. Brasília; 2014. p.604.
11. Chiche L, Jourde N, Thomas G, Bardin N, Bornet C, Darque A, et al. New treatment options for lupus - a focus on belimumab. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:33-43.
12. Santos VM, Cunha SFC, Cunha DF. Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações. Rev Assoc Med Bras. 2000;6(3):232-6.

13. Oliveira JFC. Relação da atividade clínica do lúpus eritematoso b sistêmico medida pelo VHS, PCR E SLEDAI. Rev Med Paraná, Curitiba. 2017;75(1):67-72.
14. Belimumabe: Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa. Responsável técnico Monique Lellis de Freitas. Rio de Janeiro: Glaxo Operations UK Ltd, 2012. Bula - Profissional de saúde. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351699419201015/?nomeProduto=BenlysTa>. Acessado em: 01/08/2021.
15. Bazílio AP. Caso clínico uma experiência real com Benlysta®. 2015. Disponível em: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/pt_BR/Areas%20Terapeuticas/Imunologia%20-%20LES/PDF/Caso%20Ana%20Paula.pdf. Acessado em: 11/08/2021.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Maria Eduarda Castanhola
E-mail: me.castanhola@gmail.com