

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JOÃO PEDRO FERREIRA DE SOUZA

**A EFICÁCIA DA TERAPIA COM BELIMUMABE EM
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE/2023

JOÃO PEDRO FERREIRA DE SOUZA

**A EFICÁCIA DA TERAPIA COM BELIMUMABE EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO: Uma revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA,
como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S719e Souza, João Pedro Ferreira de.
A eficácia da terapia com belimumabe em pacientes com lúpus
eritematoso sistêmico: uma revisão de literatura / João Pedro Ferreira de
Souza. - Recife: O Autor, 2023.

21 p.

Orientador(a): Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Belimumabe. 3. Anticorpos
monoclonais. I. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. II. Título.

CDU: 615

Dedico esse trabalho a todos que ficaram pelo caminho, por falta de oportunidades ou puro capricho do destino: ancestrais, amigos, conhecidos ou mesmos os que nunca pude conhecer.

Esse preto não chegou até aqui sozinho.

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo a minha mãe, que a décadas heroicamente enfrenta o Lúpus todos os dias e foi a primeira incentivadora na minha busca por ser um profissional da saúde.

A minha avó por ser um bastião de força e coragem desde uma época que mulher nenhuma tinha direito a isso.

A Camilla, por ser mais que minha irmã e amiga, por ser um exemplo de tudo que mais admiro.

Ao meu pai, que abdicou da presença constante durante minha vida, para poder prover tudo que foi necessário na minha caminhada.

E a Nicole, que nos momentos mais escuros segurou na minha mão e me mostrou que é possível.

*Vamo acordar, vamo acordar
Cabeça erguida, olhar sincero
Tá com medo de quê? Nunca foi fácil
Junta os seus pedaços e desce pra arena
Mas lembre-se: Aconteça o que aconteça
Nada como um dia após o outro dia.*

(Mano Brown)

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune polimórfica caracterizada por uma sintomatologia ampla e variada, a falta de elucidação completa da sua etiologia e a ausência de testes padrão ouro para seu diagnóstico, podem atrasar o início do seu tratamento. A terapia medicamentosa padrão para essa patologia já mudou bastante nas últimas décadas, incluindo uma gama variada de classes medicamentosas, onde a sua maioria apresenta uma variedade de efeitos colaterais. A terapia com biomedicamentos vem despontando como uma alternativa mais eficaz e segura para o tratamento do LES, o Belimumabe é um anticorpo monoclonal humano, que tem como alvo a proteína conhecida como estimuladora de linfócitos B (BlyS) se ligando a mesma e impedindo que ela estimule a sobrevivência e diferenciação dos linfócitos B. Este fármaco foi aprovado nos Estados Unidos da América para uso no LES em 2011 pela Food and Drug Administration (FDA) e em 2013 no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Buscando avaliar a eficácia do tratamento com essa substância, a presente revisão avaliou 6 artigos entre revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de fase 3, em comparação com os grupos controle ou placebo foi observada a eficácia primordialmente na dose de 10mg/kg corporal na redução da atividade da doença, redução na dose de glicocorticoides utilizados e na redução de eventos adversos associados ao LES.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Belimumabe; Anticorpos monoclonais.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a polymorphic autoimmune disease characterized by a broad and varied symptomatology. The lack of complete elucidation of its etiology and the absence of gold standard tests for its diagnosis can delay the initiation of its treatment. Standard drug therapy for this condition has evolved significantly in recent decades, encompassing a diverse range of drug classes, with most exhibiting various side effects. Biomedication therapy has emerged as a more effective and safer alternative for SLE treatment. Belimumab is a human monoclonal antibody that targets the protein known as B-lymphocyte stimulator (BlyS), binding to it and preventing it from stimulating the survival and differentiation of B lymphocytes. This drug was approved for use in SLE in the United States in 2011 by the Food and Drug Administration (FDA) and in 2013 in Brazil by the National Health Surveillance Agency (ANVISA). To assess the efficacy of treatment with this substance, this review analyzed six articles, including systematic reviews, meta-analyses, and phase 3 clinical trials. Comparison with control or placebo groups revealed primary efficacy, particularly at the dose of 10 mg/kg body weight, in reducing disease activity, lowering the dose of corticosteroids used, and reducing adverse events associated with SLE.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Belimumab; Monoclonal Antibodies.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR - American College of Reumatology (Colégio Americano de Reumatologia)

ANA - Antinuclear antibodies (Anticorpos antinucleares)

BILAG - British Isles Lupus Assessment Group (Grupo de avaliação de lúpus das Ilhas Britânicas)

BlyS - B Lymphocyte Stimulator (estimulador de linfócitos B)

FAN - Fator antinucleico

FDA - Food and Drug Administration (Administração de comida e drogas)

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PGA – Physician Global Assessment (Avaliação médica global)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
2 OBJETIVOS.....	09
2.1 OBJETIVO GERAL.....	09
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	09
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3.1 AUTOIMUNIDADE E O LÚPUS ERITEMATOSOS SISTÊMICO.....	10
3.2 DIAGNÓSTICO.....	11
3.3 TERAPIA PADRÃO E BELIMUMABE COMO TERAPIA INOVADORA.....	15
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	18
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, caracterizada pela alta produção de anticorpos antinucleares (AA) causando a formação de imunocomplexos circulantes, o depósito desses complexos causa a ativação do sistema complemento, vindo a gerar lesões celulares e teciduais imunologicamente mediadas (MACEDO et al., 2020).

A sintomatologia do LES é bastante ampla devido as suas características polimórficas, seus sintomas incluem erupções cutâneas e artrite, podendo evoluir para casos mais graves como citopenias autoimunes, patologias neurológicas e nefrite. A identificação dos sintomas clínicos do Lúpus segue atualmente os critérios do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (2012) onde são listadas 11 manifestações clínicas e 6 imunológicas sendo necessária a confirmação de 4 destas (não é necessário a simultaneidade), os principais marcadores observados na investigação laboratorial do LES são os anticorpos antinucleares (presentes em mais de 90% dos pacientes com LES) e fator antinuclear (FAN) (BRASIL, 2023; NAZARÉ et al., 2021).

A inespecificidade das manifestações clínicas do LES faz com que o diagnóstico se torne mais lento, podendo agravar o quadro do paciente devido à falta de tratamento correto (RODRIGUES et al., 2017).

As taxas de incidência mundial do LES variam entre 0,3 a 23,7 novos casos a cada 100.000 pessoas/ano, enquanto no Brasil essa taxa varia entre 4,2 a 8,7 para cada 100.000, apresentando maior ocorrência em mulheres em idade fértil, não caucasianas. A incidência desproporcional do LES em mulheres jovens é um fator que contribui para que essa patologia seja uma das principais causas de mortalidade desse grupo, podendo variar em certos grupos étnicos (BARBER *et al.*, 2021; MACEDO *et al.*, 2020).

A característica do Lúpus de possuir períodos de atividade e de remissão faz com que os tratamentos tenham que observar as especificidades das manifestações clínicas, o arsenal de fármacos a ser utilizado varia entre antimaláricos, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, imunossupressores, glicocorticoides e agentes biológicos. Dentre esses o uso de antimaláricos é bastante comum, no entanto seu uso prolongado apresenta graves efeitos colaterais como retinopatia pigmentar irreversível hiperpigmentação da pele e mucosas (NAZARÉ et al., 2021).

Os corticosteroides que também são uma classe amplamente utilizada em pacientes com LES, quando utilizados a longo prazo apresentam o risco de desenvolvimento de diabetes, hipertensão arterial, osteoporose e junto com os imunossupressores, são responsáveis por uma ampla gama de infecções (virais, bacterianas, fúngicas ou parasitárias) sendo essas diretamente associadas à pioras nos prognósticos de pacientes lúpicos (VALLE, 2015).

Aprovado em 2011 nos Estados Unidos da América pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes com LES ativo e positivo para a presença de autoanticorpos em exames laboratoriais, o Benlysta® (Belimumabe) foi aprovado em 2013 no Brasil pela agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA), para o tratamento de pacientes com alto grau de atividade da doença e que já estejam realizando uso dos medicamentos preconizados no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Lúpus eritematoso sistêmico (PCDT) (BRASIL, 2018). O Belimumabe é um anticorpo monoclonal que ao se ligar a proteína estimuladora de linfócitos B (BLys), impede com que a mesma se ligue às células B e assim ocorre uma redução na diferenciação dessas células em plasmócitos, consequentemente reduzindo os níveis de IgG e de anticorpos antinucleares (CASTANHOLA; SILVA; BANNWART-CASTRO 2022).

Esse trabalho tem como objetivo analisar a eficácia e possíveis lacunas nas informações sobre a terapia com Belimumabe, que ainda não faz parte do protocolo padrão de tratamento, mas vem apresentando um caminho promissor para oferecer uma melhora na qualidade de vida dos pacientes que convivem com o Lúpus.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar o desempenho do tratamento com Belimumabe como parte da terapia para os pacientes diagnosticados com Lúpus eritematoso sistêmico.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os resultados do medicamento belimumabe quanto a melhora da qualidade de vida dos pacientes e controle da atividade da doença.
- Comparar os resultados obtidos com o belimumabe em relação ao protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Lúpus eritematoso sistêmico (tratamento padrão oferecido no Sistema único de saúde)
- Evidenciar a importância do desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros para a terapia contra o LES.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 AUTOIMUNIDADE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O sistema imune desempenha o papel fundamental de gerar respostas adequadas aos antígenos que podem vir a causar enfermidades ao corpo, protegendo o organismo de possíveis ameaças. No entanto o caráter complexo desse processo faz com que ocasionalmente as células do sistema imune errem e reconheçam componentes saudáveis como ameaças, esse processo é denominado de autoimunidade (VIANNA et al., 2010).

As doenças autoimunes são um grupo de patologias particularmente diferente, pois sua etiologia não é completamente compreendida. Múltiplos fatores apresentam importância na regulação das vias moleculares e celulares essenciais para o funcionamento do organismo, falhas nesse processo podem acarretar a perda da capacidade do organismo de tolerar suas próprias moléculas (NAZARÉ et al., 2021).

Segundo Boyce (2012, tradução nossa), o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta entre 0,04% a 0,2% da população. Essa variação nas taxas de ocorrência está diretamente ligada a fatores étnicos e genéticos. O LES pode se manifestar em uma variedade expressiva de órgãos e tecidos, abrangendo pele, cérebro, rins, pleura, pericárdio, células sanguíneas, células do sistema imune, plaquetas e articulações.

Apesar de não ser completamente elucidada, a patogênese do LES decorre de uma interação envolvendo fatores genéticos, epigenéticos, imunorregulatórios, étnicos e ambientais, onde o paciente alterna entre períodos de recidivas e remissões, possuindo uma alta taxa de morbidade em suas formas mais agressivas (BRASIL, 2023).

O LES se destaca de outras enfermidades autoimunes por produzir autoanticorpos em abundância, tendo esses, especificidade para uma ampla gama de antígenos, em especial os celulares e citoplasmáticos. Apesar da alta e variada produção de autoanticorpos, apenas alguns desses têm ação patológica comprovada (OLIVEIRA, 2015).

Segundo Cancro (2009, tradução nossa), dois elementos têm um papel chave na fisiopatologia do LES, são eles: os linfócitos B autorreativos e o estimulador de

linfócitos B (BlyS), que é uma citocina da família dos fatores de necrose tumoral (TNF) a qual possui o papel de estimular a sobrevivência e diferenciação das células B.

3.2 DIAGNÓSTICO

A natureza complexa e sistêmica do LES, faz com que não exista um sinal clínico associado unicamente a essa patologia e nem exista um teste padrão ouro para ela, tornando assim o diagnóstico desafiador e diretamente dependente do julgamento clínico (BRASIL, 2023).

O estabelecimento do lúpus é insidioso e suas manifestações podem ser vagas e discretas nesse primeiro momento, desta forma quando o paciente vem a receber o diagnóstico correto é comum já existir dano aos órgãos (KLUMB et al., 2021, tradução nossa).

Em associação à interpretação do quadro clínico do paciente, exames laboratoriais e sorológicos também tem seu papel fundamental para o diagnóstico dos LES. São realizados hemograma, testes imunológicos como o de Coombs, que avalia a presença de autoanticorpos ligados às células sanguíneas, o exame FAN (Fator antinuclear), que identifica a presença de anticorpos que têm como antígeno substâncias do núcleo celular (anticorpos antinucleares) e também é realizado exame de urina, visando verificar a presença de proteinúria que é comum em pacientes com lúpus (RODRIGUES et al., 2017).

Segundo Sawalha e Harley (2004) os anticorpos antinucleares (AA) estão presente em 98% dos pacientes com LES, fazendo assim com que esse seja o marcador laboratorial mais sensível, porém ele não é exclusivo para o lúpus podendo ser encontrado em portadores de outras enfermidades autoimunes e também em idosos, dito isso o resultado negativo no exame FAN torna o diagnóstico de LES mais improvável.

Em 1971 o American College of Rheumatology (ACR) publicou uma lista de 11 critérios clínicos e laboratoriais para a classificação e diagnóstico do lúpus, onde é necessário que o paciente apresente 4 dos 11 critérios durante a vida para ser diagnosticado com LES, os critérios da ACR foram revisados em 1982 e posteriormente em 1997, sendo estes universalmente aceitos (BRASIL, 2022).

Na figura a seguir estão descritos os 11 critérios da ACR para a classificação do lúpus eritematoso sistêmico, onde são descritas alterações clínicas, renais, neurológicas, hematológicas e imunológicas.

Figura 1 – Critérios ACR 1987/1999 para Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Critérios
Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.
Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.
Úlcera bucal: ulceração bucal ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.
Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
Serosite: a) pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
Alteração renal: a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
Alteração neurológica: a) convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); ou b) psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos).
Alterações hematológicas: a) anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia de menos de 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia de menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia de menos de 100.000/mm ³ na ausência de uso de fármacos causadores.
Alterações imunológicas: a) presença de anti-DNA nativo; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolípídeos baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo por, pelo menos, 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de medicamentos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Fonte: Brasil, 2020.

Em 1992, Bombardier e colaboradores (tradução nossa) publicaram o Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), que é um sistema quantitativo que visa avaliar o índice de atividade do LES em pacientes, nele são avaliadas as variações de sintomas e sinais clínicos e sorológicos nos últimos 10 dias antes da consulta. Através da análise da atividade do LES nos sistemas: vascular, nervoso central e musculoesquelético, no tecido epitelial, em serosites e anormalidades laboratoriais imunes e hematológicas, é atribuído um valor a cada sintoma apresentado e no fim a soma desses valores gera um número entre 0 e 105, quanto mais elevado o valor obtido, mais alta é atividade da doença.

Anos após a publicação do SLEDAI, surgiram atualizações como o SLEDAI 2000 e posteriormente o SELENA-SLEDAI, dessa forma estabelecendo os 24 critérios a serem avaliados nessa ferramenta (LUIJTEN et al. 2012, tradução nossa).

Abaixo na figura 2, temos a representação de um questionário SELENA-SLEDAI, onde cada sintoma tem sua descrição e peso atribuído.

Figura 2 – Questionário SELENA-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Verifique se			
Peso	Presente	Descritor 8	Definição
8	<input type="checkbox"/>	Convulsão	Início recente (últimos 10 dias). Excluir causa metabólica, infecciosa ou medicamentosa, ou convulsão devido a danos anteriores irreversíveis no SNC.
8	<input type="checkbox"/>	Psicose	Capacidade alterada de funcionar em atividades normais devido a distúrbios graves na percepção da realidade. Inclui alucinações; incoerência; associações soltas marcadas; conteúdo de pensamento empobrecido; pensamento ilógico marcado; comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e causas medicamentosas.
8	<input type="checkbox"/>	Síndrome cerebral orgânica	Função mental alterada com orientação, memória ou outra função intelectual prejudicada, com início rápido e características clínicas flutuantes. Inclui turvação da consciência com capacidade reduzida de concentração e incapacidade de manter a atenção ao ambiente, além de pelo menos 2 dos seguintes: distúrbio perceptivo, fala incoerente, insônia ou sonolência diurna ou aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou medicamentosas.
8	<input type="checkbox"/>	Distúrbio visual	Alterações retinianas e oculares do LES. Inclui corpos citóides, hemorragias retinianas, exsudato seroso ou hemorragias na coróide, neurite óptica, esclerite ou episclerite. Excluir hipertensão, infecção ou causas medicamentosas.
8	<input type="checkbox"/>	Distúrbio dos nervos cranianos	Novo início de neuropatia sensorial ou motora envolvendo nervos cranianos. Inclui vertigem devido ao lúpus.
8	<input type="checkbox"/>	Dor de cabeça lúpica	Cefaléia intensa e persistente: pode ser enxaqueca, mas deve não responder à analgesia narcótica.
8	<input type="checkbox"/>	AVC	Novo início de acidente(s) cerebrovascular(es). Excluir arteriosclerose ou causas hipertensivas.
8	<input type="checkbox"/>	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos sensíveis nos dedos, infarto periungueal, hemorragias em estilhaços ou biópsia ou angiografia comprovando vasculite.
4	<input type="checkbox"/>	Artrite	Mais de 2 articulações com dor e sinais de inflamação (ou seja, sensibilidade, inchaço ou derrame).
4	<input type="checkbox"/>	Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal, associada a alterações elevadas de creatinofosfoquinase/aldolase ou eletromiograma ou biópsia mostrando miosite.
4	<input type="checkbox"/>	Moldes urinários	Cilindros heme-granulares ou de glóbulos
4	<input type="checkbox"/>	Hematúria	vermelhos. >5 glóbulos vermelhos/campo de grande aumento. Exclua cálculos, infecções ou outras causas.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinúria	Novo início ou aumento recente de mais de 0,5 g/24 horas. >5 glóbulos
4	<input type="checkbox"/>	Piúria	brancos/campo de grande aumento. Exclua infecção.
2	<input type="checkbox"/>	Irritação na pele	Erupção cutânea inflamatória contínua de lúpus.
2	<input type="checkbox"/>	Alopécia	Perda de cabelo anormal, irregular ou difusa devido ao lúpus ativo.
2	<input type="checkbox"/>	Úlceras mucosas	Úlcerações orais ou nasais contínuas devido ao lúpus ativo.
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisia	Dor torácica pleurítica clássica e grave ou atrito ou derrame pleural ou novo espessamento pleural devido ao lúpus.
2	<input type="checkbox"/>	Pericardite	Dor pericárdica clássica e intensa ou fricção ou derrame, ou confirmação por eletrocardiograma.
2	<input type="checkbox"/>	Complemento baixo	Diminuição de CH50, C3 ou C4 abaixo do limite inferior do normal para testes laboratoriais.
2	<input type="checkbox"/>	Aumento da ligação ao DNA	>25% de ligação pelo ensaio Farr ou acima da faixa normal para testes laboratoriais.
1	<input type="checkbox"/>	Febre	>38°C. Excluir causa infecciosa.
1	<input type="checkbox"/>	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm ³ .
1	<input type="checkbox"/>	Leucopenia	<3.000 glóbulos brancos/mm ³ . Excluir causas medicamentosas.

PONTUAÇÃO TOTAL (Soma dos pesos próximos aos descritores marcados como presentes)

Fonte: Imagem adaptada do site da GSK, 2021.

Em 2010 Furie e colaboradores (tradução nossa) publicaram o Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI), um índice de resposta do LES baseado em três outros índices, o SELENA-SLEDAI, o British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) e o Physician Global Assessment (PGA).

O SRI, ou Índice de resposta ao lúpus eritematoso sistêmico, utiliza como critério: uma redução significativa na pontuação do SELENA-SLEDAI em relação à linha basal, a ausência de novos eventos graves (BILAG A) e a limitação a no máximo, um novo evento moderado (BILAG B) em comparação com a linha de base. Além disso, não deve haver piora na avaliação médica global (PGA) acima de 0,3 ponto em relação à linha de base. Quando todos esses critérios são atendidos simultaneamente,

o paciente é considerado responsivo de acordo com o SRI naquele ponto específico do tratamento (LUIJTEN et al., 2012, tradução nossa).

3.3 TERAPIA PADRÃO E BELIMUMABE COMO TERAPIA INOVADORA

Segundo Van Vollenhoven et al. (2014, tradução nossa) o tratamento do LES deve ter um enfoque mais amplo que apenas a sobrevivência a longo prazo do paciente, abordando fatores como a prevenção de dano aos órgãos e melhora da qualidade de vida através do controle da atividade da doença, minimizando possíveis comorbidades e reduzindo efeitos decorrentes da toxicidade da farmacoterapia.

Nas últimas décadas o tratamento dos LES teve avanços importantes no sentido de aumentar a expectativa de vida dos pacientes, porém ao contrário desse progresso, a terapia medicamentosa padrão ainda mantém uma alta toxicidade sendo um fator importante para a morbidade dos pacientes (KLUMB et al., 2021, tradução nossa).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para LES, apresenta uma série de medidas não farmacológicas e farmacológicas que deverão ser realizadas por um período de tempo não definido, de forma a controlar a atividade e as manifestações clínicas do lúpus. A lista de fármacos preconizados para o tratamento do LES é composta por várias opções terapêuticas, incluindo acetato de betametasona, fosfato dissódico de betametasona, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, cloroquina, danazol, dexametasona, hidroxicloroquina, metilprednisolona, metotrexato, micofenolato de mofetila, prednisona e talidomida (BRASIL, 2022).

Dentre os medicamentos listados no PCDT dois grupos são mais comumente utilizados, os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os glicocorticoides (betametasona, dexametasona, prednisona e metilprednisolona). Os antimaláricos são diretamente associados ao desenvolvimento de maculopatia, devendo receber atenção e acompanhamento periódicos em doses diárias acima de 5mg/kg de peso corporal para hidroxicloroquina e 2mg/kg para cloroquina (BRASIL, 2022).

Para Hashimoto (2012) a terapia com glicocorticoides ainda que seja uma das linhas de ação primordialmente adotadas para o tratamento do LES, apresenta uma vasta gama de efeitos colaterais sendo eles reversíveis como o ganho de peso e acne, ou irreversíveis como catarata, osteoporose e glaucoma. O uso de glicocorticoide

deve considerar a menor dose eficaz possível e tão logo quanto possível reduzir o uso progressivamente até sua suspensão.

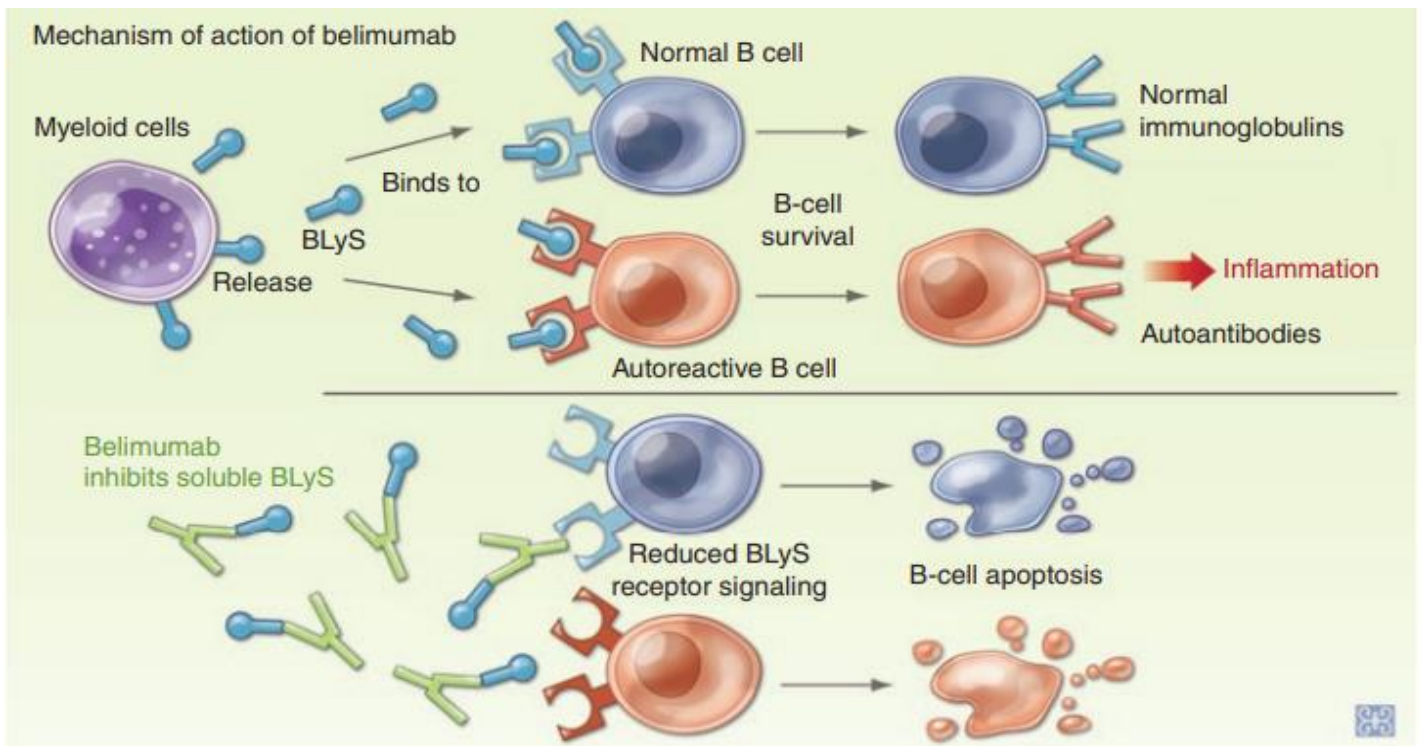
Para Blair e Duggan (2018, tradução nossa), a presença de linfócitos B autorreativos em pacientes lúpicos pode ser modulada através do impedimento da ligação dos mesmos com o BlyS, já que a expressão dessa citocina é maior em pacientes com LES, dessa forma as células B não iriam se diferenciar e sofreriam apoptose. Tendo essa abordagem em vista, o uso de anticorpos monoclonais se mostra um caminho eficaz e mais seguro para o controle e remissão do LES.

Segundo dos Santos e colaboradores (2006), anticorpos monoclonais são proteínas idênticas produzidas em laboratório a partir de uma única célula produtora, dessa forma é possível fazer com que esses anticorpos tenham como alvo um antígeno específico como proteínas ou vírus.

O Belimumabe é um anticorpo monoclonal que possui como antígeno a proteína estimuladora de linfócitos B (BlyS), impedindo que a mesma se ligue aos receptores nas Células B e assim reduzindo a diferenciação e sobrevivência dessas, reduzindo o potencial danoso dos autoanticorpos produzidos por células B autorreativas (SINGH; SHAH, MUDANO, 2021).

A figura 3 retrata como o Belimumabe age, após a proteína estimuladora de linfócitos B (BlyS) ser expressa e clivada pelas células mieloides, ela se ligaria aos receptores nas células B autorreativas, fazendo com que elas sobrevivessem, maturassem e se diferenciassem. O Belimumabe ao se ligar à BlyS impede que ela se ligue aos receptores nas células B, evitando que as células B (normais ou autorreativas) sejam estimuladas e fazendo com que elas sofram apoptose (DENNIS, 2011, tradução nossa).

Figura 3 – Mecanismo de Ação do Belimumabe



Fonte: Dennis, 2011.

O interesse no tratamento com agentes biológicos vem crescendo e o Belimumabe atualmente é a única droga dessa classe aprovada especificamente para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. Devido a isso diversas agências reguladoras vem voltando sua atenção para esse medicamento (BLAIR; DUGGAN, 2018, tradução nossa).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Segundo Brizola e Fantin (2016), um trabalho de revisão de literatura tem como um dos seus principais objetivos evitar que um pesquisador após fazer seu trabalho, descubra que seu tema já foi abordado e esmiuçado por outros pesquisadores antes, além de auxiliar na busca de novas linhas de investigação para um problema.

Dentre os possíveis tipos de revisão de literatura, a revisão integrativa envolve a análise de pesquisas pertinentes que sustentam a tomada de decisões e o aprimoramento da prática clínica, possibilitando a síntese do atual entendimento de um tema específico, ao mesmo tempo em que identifica lacunas no conhecimento que demandam novas investigações (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura, baseada em artigos relevantes disponíveis sobre o tema, visando alcançar os objetivos definidos. Para isso, foram consultadas as bases de dados MEDLINE, LILACs e Scientific Electronic Library Online (SciELO), além do site do Ministério da saúde do Brasil. Os artigos selecionados abrangem o período de 2008 a 2023, seguindo o critério de inclusão de artigos publicados nos últimos 15 anos, em língua portuguesa ou inglesa, diretamente relacionados ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e que se propuseram a avaliar o fármaco Belimumabe como terapia principal ou adjuvante no tratamento do LES.

Como critérios de exclusão, foram eliminados os artigos com foco exclusivo na nefrite lúpica, artigos que estavam fora do intervalo de tempo estabelecido e artigos com foco em outros fármacos que não são o tema desta revisão. Foram utilizados os descritores “Lúpus eritematoso sistêmico”, “imunoterapia”, “anticorpos monoclonais” e “belimumab”.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando os descritores, 16 artigos foram selecionados e desses, 6 foram selecionados por atenderem melhor a temática abordada nessa revisão e o intervalo de tempo delimitado.

O quadro a seguir lista os estudos selecionados e traz um resumo dos seus principais achados.

Quadro 1 – Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos nesta revisão

Título, autor, ano	Metodologia	Principais resultados
<p>Belimumab for systemic lupus erythematosus (Review)</p> <p>Singh; Shah; Mudano, 2021 (Tradução nossa)</p>	<p>Revisão integrativa de 6 ensaios clínicos randomizados (2917 pacientes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A análise dos estudos avaliados nesta revisão encontrou uma melhora de ao menos 4 pontos no escore SELENA-SLEDAI em pacientes utilizando a dose de 10mg/kg de Belimumabe em comparação aos pacientes que utilizaram placebo, demonstrando uma redução na atividade do LES. • Em relação a melhora na qualidade de vida associada a saúde, a diferença entre o grupo que utilizou belimumabe e o grupo placebo, se mostrou pequena ou inexistente. • O grupo que utilizou Belimumabe apresentou uma maior proporção de indivíduos que reduziram a sua dose de glicocorticoides em ao menos 50%.

<p>A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus</p> <p>Furie et al., 2011 (Tradução nossa)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado de fase 3 (819 pacientes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Belimumabe na dose 10 mg/kg, em combinação com terapia medicamentosa padrão, demonstrou eficácia significativa, superando o placebo alcançando uma resposta no SRI (Índice de Resposta ao Lúpus Eritematoso Sistêmico) mais elevada na semana 52 (43,2% versus 33,5%). • Ao longo de 76 semanas o uso de Belimumabe na dose de 1mg/kg apresentou uma redução de 34% em eventos graves relacionados ao LES, na dose de 10mg/kg a redução foi de 23%.
<p>Safety of belimumab in adult patients with systemic lupus erythematosus: Results of a large integrated analysis of controlled clinical trial data</p> <p>Wallace et al., 2022 (Tradução nossa)</p>	<p>Análise post hoc de dados obtidos em um ensaio clínico de fase 2 e cinco ensaios clínicos de fase 3 (4170 pacientes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esse estudo visou comparar a segurança do uso do Belimumabe em comparativo ao uso de placebo, em pacientes com características demográficas, condições patológicas e exposição a tratamentos similares. • A ocorrência de eventos adversos graves e severos foram similares nos dois grupos. No grupo que utilizou Belimumabe ocorreu maior ocorrência de eventos adversos de interesse especial, sendo estes relacionados a reações sistêmicas pós infusão do medicamento, 8,1% no grupo placebo e 10,2% no grupo Belimumabe.
<p>Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials</p> <p>Xu et al., 2022 (Tradução nossa)</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise de nove ensaios clínicos randomizados (7974 pacientes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esta metanálise não encontrou diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos graves, severos e de interesse especial entre o grupo que utilizou Belimumabe junto com a terapia medicamentosa padrão e o grupo controle.

<p>Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis</p> <p>Chiang et al.,2022 (Tradução nossa)</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise de sete ensaios clínicos randomizados (3009 pacientes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esse estudo observou uma maior ocorrência da melhora significativa, através da redução de ao menos 4 pontos no escore SELENA-SLEDAI, nos pacientes que utilizaram belimumabe em comparação com o grupo que recebeu placebo. • Foi observada uma maior redução na dose de glicocorticoides utilizada pelos pacientes que receberam Belimumabe. • Não foi observada diferença na ocorrência de eventos adversos entre os dois grupos.
<p>Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>Navarra et al.,2011 (Tradução nossa)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado de fase 3 (865 pacientes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Este ensaio clínico de fase 3, randomizado e controlado por placebo, comparou pacientes na dose de 1mg/kg e 10mg/kg de Belimumabe com pacientes que receberam placebo. • Na semana 52 os grupos de 1mg/kg e 10mg/kg apresentaram melhora no SRI de 51% e 58% respectivamente, contra 44% do grupo placebo. • Os grupos de 1mg/kg e 10mg/kg apresentaram melhora de no mínimo 4 pontos no escore SELENA-SLEDAI, em respectivamente 53% e 58% dos pacientes, frente a 46% do grupo placebo. • Também houve superioridade dos grupos 1mg/kg e 10mg/kg nos índices BILAG e PGA

Fonte: Própria do estudo, 2023.

As principais convergências entre os estudos analisados, destacam a eficácia do Belimumabe, especialmente na dose de 10mg/kg, tanto na redução do score no índice que mede a atividade da doença (SLEDAI), quanto na maior resposta ao tratamento, aferida pelo índice SRI, os estudos de Singh; Shah; Mudano (2021); Chiang *et al.*, (2022); Furie *et al.*, (2011) e Navarra *et al.*, (2011) corroboraram nessas afirmações.

Os estudos de Furie e colaboradores (2011) e Navarra e colaboradores (2011) analisaram também a dose de 1mg/kg, onde Furie encontrou um melhor resultado nesta dose na redução do risco de eventos adversos após 76 semanas, em comparação com o grupo que recebeu 10mg/kg e o grupo placebo.

Tanto Singh; Shah; Mudano (2021) quanto Chiang et al., (2022) destacam uma redução na dose de glicocorticoides em pacientes que receberam Belimumabe, indicando um possível benefício na gestão desses medicamentos associados ao tratamento do LES, reduzindo possíveis colaterais já observados com o uso crônico desses medicamentos.

Ainda existem divergências quanto a ocorrência de eventos adversos, o estudo de Wallace e colaboradores (2022) demonstrou uma maior manifestação de eventos adversos de interesse especial no grupo tratado com Belimumabe, porém Xu e colaboradores (2022) e Chiang e colaboradores (2022) não encontraram diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos entre o grupo tratado com Belimumabe e o grupo que recebeu placebo, sendo essa a única divergência observada entre os 6 estudos analisados.

A divergência na ocorrência de eventos adversos levanta questionamentos sobre as possíveis causas, vide o fato que Wallace e colaboradores relataram que esses eventos ocorreram após a infusão com Belimumabe, ocorrendo de forma local e sistêmica, é preciso averiguar se esses eventos são dose dependentes, se tem relação com individualidades do paciente ou se tem origem idiopática.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características do LES por muito tempo fizeram que o seu diagnóstico e tratamento fosse dificultado, o uso de medicações com ações anti-inflamatórias e imunossupressoras generalistas, além de não possuírem uma resposta satisfatória quanto sua eficácia, possuem também uma baixa segurança devido sua baixa especificidade.

O uso de biomedicamentos e mais especificamente o uso de anticorpos monoclonais, foi um salto importante para a busca do controle da atividade do LES, possibilitando um aumento na qualidade de vida e da longevidade de pacientes lúpicos.

Apesar de ter sua aprovação pelo FDA para uso no LES a mais de 10 anos, o Belimumabe segue sendo monitorado, pois apesar de sua eficácia ainda existem controvérsias quanto a sua segurança a longo prazo. A ocorrência de eventos adversos pós infusão/administração ainda é observada em alguns casos, contudo a avaliação de risco x benefício ainda é favorável ao uso de Belimumabe no tratamento do Lúpus eritematoso sistêmico.

REFERÊNCIAS

BARBER, Megan R. W. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 9, p. 515-532, 3 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>. Acesso em: 18 set. 2023.

BLAIR, Hannah A.; DUGGAN, Sean T. Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus. **Drugs**, v. 78, n. 3, p. 355-366, 2 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0872-z>. Acesso em: 20 out. 2023.

BOMBARDIER, Claire et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. **Arthritis & Rheumatism**, v. 35, n. 6, p. 630-640, jun. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.1780350606>. Acesso em: 10 nov. 2023.

BOYCE, Eric G.; FUSCO, Bryan E. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 5, p. 1006-1022, maio 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.028>. Acesso em: 5 out. 2023.

BRASIL, Ministério da saúde. **Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico**. Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-21-lupus-eritematoso-sistemico-1.pdf>. Acesso em: 23 set. 2023.

BRASIL, Ministério da saúde. **Belimumabe intravenoso para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios**. Brasília, DF, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio-de-recomendacao-no-810-belimumabe-intravenoso-para-o-tratamento-adjuvante-de-pacientes-adultos-com-lupus-eritematoso-sistemico-com-alto-grau-de-atividade-apesar-da-terapia-padrao-e-que-apresentem-falha-terapeutica-a-dois-imunossupressores>. Acesso em: 11 set. 2023.

BRASIL, Ministério da saúde. **Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico**. Brasília, DF, 2018. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Belimumabe_LupusEritematosoSistêmico.pdf. Acesso em: 13 set. 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. **RELATÓRIO PARA SOCIEDADE: belimumabe intravenoso para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios**. Brasília, DF, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2023/sociedade/20230116_resoc_396_belimumabe_les.pdf. Acesso em: 9 out. 2023.

BRIZOLA, Jairo; FANTIN, Nádia. Revisão da literatura e revisão sistemática da literatura. **Revista De Educação Do Vale Do Arinos - RELVA**, v. 3, n. 2, 2016. Disponível em: <https://periodicos.unemat.br/index.php/relva/article/view/1738/1630>. Acesso em: 23 out. 2023.

CANCRO, Michael P.; D'CRUZ, David P.; KHAMASHTA, Munther A. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 5, p. 1066-1073, 1 maio 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci38010>. Acesso em: 10 nov. 2023.

CARVALHO DE OLIVEIRA, Rodrigo. **Imunopatogenia do lúpus eritematoso sistêmico na bahia: envolvimento de autoanticorpos e prolactina**. 2013. Dissertação de doutorado — UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, Salvador, BA, 2013. Disponível em: <https://repositoriohtml.ufba.br/bitstream/ri/22991/1/OLIVEIRA%20RC-2015.pdf>. Acesso em: 15 set. 2023.

CARVALHO RIBEIRO DO VALLE, Carolina. **Lupus eritematoso sistêmico e infecção do trato urinário: agentes etiológicos, perfil de susceptibilidade, tratamento e seu resultado**. 2015. Dissertação de mestrado — UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, Campinas, SP, 2015. Disponível em:

<http://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=452444>. Acesso em: 18 set. 2023.

CASTANHOLA, Maria Eduarda; SILVA, Sandra; BANNWART-CASTRO, Camila Ferreira. Uso de belimumabe em paciente com lúpus eritematoso sistêmico refratário ao tratamento convencional: relato de caso. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, v. 6, n. 4, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20220065>. Acesso em: 18 set. 2023.

CHIANG, Hsin-Yu et al. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. **Lupus**, 23 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/09612033221090888>. Acesso em: 10 nov. 2023.

DOS SANTOS, Rosaly V. et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. **Rev. bras. alerg. imunopatol**, p. 77, 2002. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v29n2a04.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2023

FURIE, Richard et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 12, p. 3918-3930, 29 nov. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.30613>. Acesso em: 9 nov. 2023.

FURIE, Richard A. et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. **Arthritis & Rheumatism**, v. 61, n. 9, p. 1143-1151, 15 set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.24698>. Acesso em: 9 nov. 2023.

KLUMB, Evandro Mendes et al. The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: an expert panel review and recommendations. **Lupus**, 13 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/09612033211030008>. Acesso em: 15 out. 2023.

LUIJTEN, K. M. A. C. et al. The systemic lupus erythematosus responder index (SRI); A new SLE disease activity assessment. **Autoimmunity Reviews**, v. 11, n. 5, p. 326-

329, mar. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.06.011>. Acesso em: 15 out. 2023.

MACEDO, Rafaela Melo et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: relação entre os diferentes tratamentos e evolução clínica. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 6, p. 573-580, 20 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i6p573-580>. Acesso em: 11 nov. 2023.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>. Acesso em: 11 nov. 2023.

NAVARRA, Sandra V. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 377, n. 9767, p. 721-731, fev. 2011. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61354-2). Acesso em: 10 nov. 2023.

RODRIGUES, Douglas Dantas et al. Diagnóstico clínico e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 15, 20 jun. 2017a. Disponível em: <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2017v4n2p15>. Acesso em: 18 set. 2023.

SAWALHA, Amr H.; HARLEY, John B. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 16, n. 5, p. 534-540, set. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000135452.62800.8f>. Acesso em: 20 out. 2023.

SINGH, Jasvinder A.; SHAH, Nipam P.; MUDANO, Amy S. Belimumab for systemic lupus erythematosus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 2, 25 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010668.pub2>. Acesso em: 25 out. 2023.

VIANNA, Rodrigo; JESUS SIMÕES, Manuel; C. BORGES INFORZATO, Heraldo. Lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Ceciliana**, v. 2, n. 1, 2010. Disponível em: https://sites.unisanta.br/revistaceciliana/edicao_03/1-2010-1-3.pdf. Acesso em: 14 set. 2023.

WALLACE, Daniel J. et al. Safety of belimumab in adult patients with systemic lupus erythematosus: results of a large integrated analysis of controlled clinical trial data. **Lupus**, 7 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/09612033221131183>. Acesso em: 10 nov. 2023.

XU, Ying et al. Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **International Immunopharmacology**, v.109, ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108811>. Acesso em: 10 nov. 2023.