UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA – DCV II

BACHARELADO EM FARMÁCIA

LARISSA MILENA DE MOURA MAIA SENNA

UTILIZAÇÃO DO BELIMUMABE EM UMA PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO REFRATÁRIA À TERAPIA PADRÃO NO CONTEXTO DE VIDA REAL: UM RELATO DE CASO.

SALVADOR – BA

2023

LARISSA MILENA DE MOURA MAIA SENNA

UTILIZAÇÃO DO BELIMUMABE EM UMA PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO REFRATÁRIA À TERAPIA PADRÃO NO CONTEXTO DE VIDA REAL: UM RELATO DE CASO.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Drº Aníbal Freitas Santos Júnior

Co-Orientadora: Drª Isabella Vargas de Souza Lima.

Co-Orientador: Dr° Mittermayer Barreto Santiago

SALVADOR – BA

2023

LARISSA MILENA DE MOURA MAIA SENNA

UTILIZAÇÃO DO BELIMUMABE EM UMA PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO REFRATÁRIA À TERAPIA PADRÃO NO CONTEXTO DE VIDA REAL: UM RELATO DE CASO.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Drº Aníbal de Freitas Santos Junior

Universidade do Estado da Bahia – UNEB

Drª Maria Teresita del Niño Jesus Fernandez Bendicho

Universidade do Estado da Bahia – UNEB

Dr° Walker Nonato Ferreira Oliveira

Universidade do Estado da Bahia – UNEB

SALVADOR – BA

2023

Dedico esse trabalho à Mônica Andrade Castro (*in memoriam*), que mesmo com todo sofrimento imposto pelo Lúpus, lutou bravamente com um sorriso no rosto.

E que, em momento nenhum, desistiu.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, em primeiro lugar! Porque, sem ele com certeza não teria chegado até aqui. Pois, em diversos momentos fraquejei e pensei em desistir. Mas, ele me sustentou. Enxugou minhas lagrimas, e me fez concluir essa graduação com sensação de dever cumprido.

Agradeço as minhas filhas! Meu porto seguro. Minha fonte vida. Meu coração fora do corpo.

Agradeço a Gleiton, que além de esposo, amor, é amigo e companheiro. E que estava ao meu lado em todos os momentos, me dando forças para suportar as adversidades. Amo você!

Agradeço a Dedé (*in memorian*)! Que me deu tanto amor, me ensinou o amor pela leitura e estudos, que me direcionou, até quando esteve presente no mundo terreno. Meu eterno amor.

Agradeço a minha mãe, que mesmo longe, sei que me ama incondicionalmente e ora pela minha felicidade. Amo você!

Agradeço a meu pai! Que me deu apoio durante todo esse tempo. Apesar de quase sempre me questionar: "Porquê, todo mundo sai da faculdade menos você?". Te amo.

Agradeço a Dermeval, Ireni, Iris e Júnior! Vocês são minha segunda família. E muito do que sou hoje, agradeço a vocês! Amo vocês infinitamente! Obrigada por tudo!

Agradeço a Mônica (*in memorian*)! Através de você desenvolvi essa paixão pela reumatologia. Você seria meu relato de caso, meu exemplo de felicidade, mesmo enfrentando o Lúpus.

Agradeço ao meu professor Aníbal, por ser meu orientador. Por ter me feito permanecer com a pesquisa, mesmo quando eu quis desistir depois da perda de Monica. Por ser um ser humano maravilhoso, dedicado, empático e um professor exemplar. Obrigada por me fazer me apaixonar por pesquisa clínica, me encontrei completamente.

Agradeço a Dr° Mittermayer, por ter aceitado meu pedido de realizar a pesquisa na sua clínica, ter confiado e aberto as portas da Clínica Ser da Bahia. Apesar de eu achar que em algum momento ele deve ter me achado uma stalker. Juro que não sou. Eterna gratidão.

Agradeço a Dra. Isabella! Que ser humano encantador. Uma voz capaz de acalmar qualquer turbilhão que eu tivesse aqui dentro. Super inteligente e sagaz, se mostrou sempre disponível, me orientando nos momentos mais confusos da minha cabeça. Minha meta de ser humano e de profissional. Obrigada por confiar em mim.

Agradeço as meninas do Centro de Pesquisa da Clínica Ser da Bahia: Daniele, Debora e Lorena que me trataram com muita delicadeza, além de me ajudarem muito. Esse trabalho é também de vocês. E Ana. Ah! Que ser humano você é! Não preciso dizer que cada vírgula desse trabalho tem um dedinho seu. Você, tem lugar cativo no meu coração.

Agradeço a todos os professores do colegiado de farmácia, que atuaram diretamente para minha formação profissional com ética, empatia e conhecimento. Em especial ao professor Milleno Mota, um ser humano e professor excepcional. A professora Teresita Bendicho, por ser um ser humano empático e com um coração enorme. E o professor Wilson Saback, por me apresentar a farmácia de manipulação, minha segunda paixão.

Agradeço a minhas colegas da turma 2015.1, por me aceitarem no grupo, e por me fazer sentir parte do grupo de vocês. Obrigada as minhas companheiras de trabalho e de estresse.

E por fim, agradeço a Dra. Cacilda pela oportunidade de estágio na Pharmacia Bioéthica, obrigada pela confiança. Agradeço ao funcionários da Bioéthica, que tornaram meu ano de 2023 mais leve. Graças a vocês tive risadas garantidas, além de muito trabalho e aprendizado. Em especial a Mário, Rose, Fernando, Wiliam, Iuri e Luise, obrigada por tudo. Só gratidão por vocês.

“Gostaria de dizer para você que viva como quem sabe que vai morrer um dia, e que morra como quem soube viver direito. A amizade só faz sentido se traz o céu para mais perto da gente, e se inaugura aqui mesmo o seu começo. Mas, se eu morrer antes de você, acho que não vou estranhar o céu. Ser seu amigo já é um pedaço dele”.

(Chico Xavier)

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença imunomediada por anticorpos, de causa indefinida, porém, credita-se a fatores genéticos, ambientais e hormonais. A doença é crônica e atua sobre diversos sistemas do corpo humano, acometendo principalmente as articulações, a pele e os rins, promovendo uma redução significativa na qualidade de vida do portador do lúpus, sendo atingido, principalmente, mulheres em idade reprodutiva. Apesar de não possuir cura, a doença pode ser controlada através do uso de medicamentos definidos pelo protocolo de diretrizes e condutas terapêuticas elaborado pelo Ministério da Saúde. O tratamento padrão do lúpus é composto por corticoides e imunossupressores, sendo indicado também imunomoduladores e antimaláricos. A utilização dos medicamentos definidos pelo protocolo de diretrizes clínicas e terapêuticas do lúpus é composta por imunossupressores, imunomoduladores e corticoides, que devido a sua cronicidade de uso, aumentam a possibilidade de morbimortalidade, ocasionada pelo desenvolvimento de infecções, hipertensão arterial (HAS), diabetes, eventos cardiovasculares e fragilidade óssea. O Belimumabe (BLM) surge como uma alternativa terapêutica no controle da atividade do lúpus. O BLM é um anticorpo monoclonal utilizado para controlar a atividade do Lúpus em pacientes resistentes aos fármacos presentes nos protocolos clínicos. Desta forma, tem como objetivo apresentar a efetividade do belimumabe como monoterapia ou terapia coadjuvante no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, garantindo qualidade de vida a paciente. A metodologia da pesquisa foi realizada a partir de levantamento teórico para embasamento da revisão de literatura, seguido de levantamento de dados de prontuário, de assistência de enfermagem e de entrevista para elaboração do relato de caso. Paciente feminina, 46 anos, portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES) desde 2016 e de HAS como consequência do desenvolvimento de uma glomerulonefrite. Inicialmente com farmacoterapia baseada em hidroxicloroquina 400mg/dia, prednisona 60mg/dia e enalapril 20mg/dia, e com pontuação inicial do Índice de atividade da doença do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI) 24. Participou de um protocolo de pesquisa, e encontra-se atualmente no pós-estudo, sendo avaliada a sua qualidade de vida e de saúde no contexto de mundo real, bem como avaliação do desfecho primário, que é redução do critério SLEDAI e desfecho secundário a redução ou suspensão de prednisona. A paciente apresentou remissão completa da doença, sem critérios que indiquem a atividade da doença, alcançando o primeiro objetivo que era a ausência total de pontuação SLEDAI. Conseguiu também a suspensão completa da prednisona, mantendo-se estável, sem nenhum tipo de exacerbação, atingindo o segundo objetivo, a redução de corticoides. Além disso, refere melhora significativa na qualidade de vida, sem exacerbações e necessidades de internações recorrentes, e da saúde, com controle dos níveis laboratoriais e da glomerulonefrite, demostrando desta forma, a efetividade do belimumabe como coadjuvante no tratamento de pacientes portadores de LES, refratários a terapia padronizada pelo protocolo de diretrizes clínicas e terapêuticas do lúpus.

Palavras-chave: belimumabe; relato de caso; evidências de mundo real; lúpus eritematoso sistêmico.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an antibody-mediated immune disease with an undefined cause, however, it is attributed to genetic, environmental and hormonal factors. The disease is chronic and affects several systems of the human body, mainly affecting the joints, skin and kidneys, causing a significant reduction in the quality of life of lupus patients, mainly affecting women of reproductive age. Although there is no cure, the disease can be controlled through the use of medications defined by the protocol of guidelines and therapeutic procedures drawn up by the Ministry of Health. The standard treatment for lupus consists of corticosteroids and immunosuppressants, with immunomodulators and antimalarials also being indicated. The use of medications defined by the lupus clinical and therapeutic guidelines protocol consists of immunosuppressants, immunomodulators and corticosteroids, which, due to their chronic use, increase the possibility of morbidity and mortality, caused by the development of infections, arterial hypertension (SAH), diabetes, cardiovascular events and bone fragility. Belimumab (BLM) appears as a therapeutic alternative for controlling lupus activity. BLM is a monoclonal antibody used to control Lupus activity in patients resistant to drugs present in clinical protocols. In this way, it aims to present the effectiveness of belimumab as monotherapy or adjuvant therapy in the treatment of systemic lupus erythematosus, guaranteeing the patient's quality of life. The research methodology was carried out based on theoretical research to support the literature review, followed by data collection from medical records, nursing care and interviews to prepare the case report. Female patient, 46 years old, with systemic lupus erythematosus (SLE) since 2016 and hypertension as a consequence of the development of glomerulonephritis. Initially with pharmacotherapy based on hydroxychloroquine 400mg/day, prednisone 60mg/day and enalapril 20mg/day, and with an initial score of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) 24. He participated in a research protocol, and is currently in the post-study, their quality of life and health are being evaluated in the real world context, as well as evaluation of the primary outcome, which is reduction of the SLEDAI criterion and secondary outcome of reduction or suspension of prednisone. The patient presented complete remission of the disease, without criteria indicating disease activity, achieving the first objective, which was the total absence of SLEDAI score. He also managed to completely suspend prednisone, remaining stable, without any type of exacerbation, achieving the second objective, the reduction of corticosteroids. Furthermore, it reports a significant improvement in quality of life, without exacerbations and need for recurrent hospitalizations, and in health, with control of laboratory levels and glomerulonephritis, thus demonstrating the effectiveness of belimumab as an adjuvant in the treatment of patients with SLE, refractory to therapy standardized by the lupus clinical and therapeutic guidelines protocol.

Keywords: belimumab; case report; real-world evidence; systemic lupus erythematosus.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Interpretação da pontuação SLEDAI 23

Tabela 2 – Variação SLEDAI durante protocolo de pesquisa 24

Tabela 3 – Variações farmacológicas durante o estudo 25

Tabela 4 – Exames solicitados e sistemas avaliados 27

Tabela 5 – Variação de marcadores laboratoriais 27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR – *American College of Reumathology*
ALT – Alanina aminotransferase
ANA – Anticorpos Antinucleares
Anti-dsDNA – Autoanticorpos Anti-DNA de dupla hélice
Anti-Sm – Autoanticorpos Anti-Smith
AST – Aspartato aminotransferase
BA – Bahia
BILAG – *British Isles Lupus Assessment Group*
BLM – Belimumabe
BLyS – B *Lymphocyte Stimulator*
BVS – Biblioteca Virtual de Saúde
$CaCO_3$ – Carbonato de Cálcio
CONEP – Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
dL – Decilitros
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
G0P0 – Gestação Zero/Parto Zero
GGT – Gama Glutamil Transferase
GN – Glomerulonefrite
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb – Hemoglobina
HCQ – Hidrocloroquina
LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico
mg – Miligramas
mm^3 – Milímetro Cúbico
MMF- Micofenolato de Mofetila
PCDT – Protocolo de Condutas e Diretrizes Terapêuticas
PGA – *Physician Global Assessment*
PTU – Proteinúria
SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*
SNC – Sistema Nervoso Central
SRI – *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*
SUS – Sistema Único de Saúde
T4 – Tetraiodotironina
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF – Fator de Necrose Tumoral
UI – Unidades Internacionais
WHOQOL - *World Health Organization Quality of Life*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 14

2.1 O Lúpus Eritematoso Sistêmico e a sua fisiopatologia 14

2.1.1 Manifestações Clínicas e diagnóstico 15

2.1.2 Tratamento 17

2.1.3 O Belimumabe 17

3. MATERIAIS E MÉTODOS 19

4. RELATO DE CASO 21

5. DISCUSSÃO 22

6. CONCLUSÃO 29

REFERÊNCIAS 30

ANEXO 1 33

ANEXO 2 35

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune e multissistêmica que acomete múltiplos órgãos, tendo predileção pelas articulações, pele e membranas serosas, além do cérebro, coração e rins, acarretando comorbidade aos seus portadores, reduzindo de forma significativa a qualidade de vida. A mortalidade do LES é alta, sendo 3 a 5 vezes maior que outras patologias, devido as complicações inflamatórias provocada pelos autoanticorpos em diversos órgãos e sistemas, principalmente quando atinge os rins e o sistema nervoso central (SNC) (Collins *et al*, 2016).

De acordo com o Protocolo de Condutas e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus (PCDT), de 2013, do Ministério da Saúde – pode acometer ambos os sexos, contudo atinge principalmente mulheres entre os 15 a 45 anos, sendo a proporção de mulheres acometidas pelo LES de 9:10, ocorrendo mais comumente em afrodescendentes, do que em caucasianos. Portadores de LES, no Brasil, tem acesso a terapia farmacológica padrão e de alto custo, através do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da definição do PCDT do LES, que constitui a associação de corticoides, antimaláricos, imunossupressores e imunomoduladores na farmacoterapia, contudo, a utilização de imunoterapias tem um risco aumentado de diversas infecções, além do desenvolvimento de certos tipos de tumores, que acarretam doença incapacitante ou até mesmo a morte (Brasil, 2013; Macedo *et al*, 2020).

No LES, o sistema imunológico passa a atacar as próprias células, de forma isolada ou sucessiva, provocando processos inflamatórios exacerbados, e como consequência, lesões em órgãos. A produção anômala de autoanticorpos pelos linfócitos B, é a característica marcante da doença, visto que, passam a reagir a proteínas do próprio organismo (Blair; Duggan, 2018). O Belimumabe (BLM) surge então, como uma molécula inovadora no tratamento da LES. A molécula é um anticorpo monoclonal, criado a partir da clonagem de células B humanas, tendo como alvo a adesão a uma proteína presente no Linfócito B, chamada de BLyS (B Lymphocyte Stimulator – Estimulador de Linfócito B), inibindo a sobrevivência dessas células B, ocasionando sua apoptose, e por consequência, a atividade da doença é reduzida ou mitigada (Ramsköld *et al*, 2019).

Desta forma, o relato de caso propõe-se a avaliar a efetividade do medicamento BLM, como monoterapia ou terapia coadjuvante em uma paciente refratária a terapia padrão preconizado pelo PCDT do LES, buscando aferir se houve melhora, piora ou manutenção da

atividade da doença. Descrever qual a percepção do paciente a respeito de seu estado de saúde e qualidade de vida, uma vez que esta, muitas vezes, difere da percepção do médico. Visa ainda, apresentar dados qualitativos da saúde da paciente no contexto da vida real, apresentando os desfechos obtidos e esperados, pelo uso do BLM como terapia no controle do LES.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, idiopática, autoimune, atingindo, sobretudo mulheres em fase reprodutiva. Credita-se a sua origem, a fatores genéticos, hormonais, sexuais e ambientais, como exposição à luz ultravioleta, medicamentos e doenças virais (Parodis *et al*., 2020). No LES, os linfócitos B produzem anticorpos autorreativos, que provocam um ataque sistêmico aos órgãos, promovendo uma lesão celular e tecidual com citotoxicidade direta mediada por anticorpos. O coração, os pulmões, os rins, o cérebro e as articulações são os mais afetados com a progressão da doença, que evolui com períodos de exacerbações e remissões, além de danos irreparáveis (Alexis *et al*., 2019).

2.1 O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E A SUA FISIOPATOLOGIA

O LES é causado pela produção de autoanticorpos patogênicos (que aparece alguns anos antes do primeiro sintoma clínico) e formação de complexos imunes que se ligam ao tecido, ativam o sistema complemento e respostas inflamatórias, ocasionando o dano tecidual contínuo e exacerbado (Parodis *et al*., 2019b). Nas pessoas que são geneticamente predispostas a autoimunidade, para o LES, as respostas imunes normais tornam-se desreguladas, a produção de autoanticorpos aumenta e persiste de tal forma, que mantém os sistemas imunes adaptativos ativados. Os gatilhos ambientais incluem a infecção pelo vírus Epstein-Barr; exposição à luz ultravioleta, além de medicamentos, hormônios como a prolactina e o estrógeno capazes de influenciar a autorreatividade (Fanouriakis *et al*., 2018; Furie *et al*., 2011).

Podemos observar na fisiopatologia da doença uma disfunção nas células B e T, além de toda uma cascata de funcionamento anormal das células apresentadoras de antígenos, nos mecanismos de apoptose celular, além de um déficit do sistema complemento. O aumento da ativação das células B é devido, em parte, ao aumento dos níveis de fatores de crescimento de células B, incluindo os estimuladores de linfócitos B (BLyS). Diversas evidências cientificas, sugerem que essas moléculas cumprem papéis essenciais na seleção, diferenciação e controle

de quase todas as populações de células B. O BLyS é um fator de crescimento necessário para a sobrevivência, maturação e ativação de células B; na formação do centro germinativo; no desenvolvimento de células B em células plasmáticas; e na produção de imunoglobulinas. (Iaccarino *et al*., 2017; Parodis *et al*., 2019c).

Contudo, com o aumento da concentração desses estimuladores de linfócitos B, temos o aumento da produção de autoanticorpos que associados a autoantígenos formam complexos imunes ocasionando processos inflamatórios sucessivos, devido a um rigor reduzido na seleção dessas células e sua consequente, apoptose. Muitos dos subconjuntos de células B em maturação são completamente dependentes da ligação dos receptores de BLyS para sobreviver e amadurecer. Pelo menos 50% das pessoas com LES apresentam níveis plasmáticos elevados de BLyS solúvel, e há uma correlação fraca, mas significativa, entre altos níveis de atividade da doença (Touma *et al*., 2017; Lamore *et al*., 2016).

2.1.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Apresenta inicialmente sinais e sintomas inespecíficos, e resultados laboratoriais inespecíficos, deste modo, o Lúpus, pode ser confundido com diversas patologias, e o diagnóstico precoce é essencial para manutenção da qualidade de vida do paciente. Por ser uma doença polimórfica o diagnóstico de lúpus é feito através de anamneses, dos achados clínicos e laboratoriais, acometendo primariamente a pele, os músculos e as articulações, em casos mais graves os rins e o sistema nervoso central. Um dos sinais clínicos mais comum é o rash malar ou asas de borboleta, onde ocorre a hiperpigmentação da face de um malar a outro dando a impressão de um desenho de asas de borboleta no rosto. Outros achados como artrite, citopenia hematológica (anemia, leucopenia e trombocitopenia), fotossensibilidade, ocorrem em até 70% dos casos (Fernandes *et al*.,2019)

Uma das principais manifestações clínicas é a nefrite lúpica, sendo a principal causa de morbimortalidade dos pacientes lúpicos, constituindo a complicação mais graves em pacientes afrodescendentes. A nefrite pode se manifestar de modo variado, com a presença de proteinúria assintomática ou leve, ou ainda grave, com lesão renal irreversível. As principais manifestações clínicas da nefrite é a oliguria, presença de células (hemácia, leucócitos e cilindros) na urina, relação entre a proteína e creatinina elevada, edema e desenvolvimento de hipertensão arterial, o que pode ocasionar danos sistêmicos graves e com incidência de óbito (Oliveira, 2015).

O diagnóstico laboratorial é essencial para determinar os níveis de alterações imunológicas e inflamatórias. A presença de anticorpos antinucleares (ANA) em títulos elevados, associados a clínica, são determinantes para diagnóstico do LES, sendo a ausência desse marcador uma exclusão da suspeita. A depleção de componentes do sistema complemento (C3 e C4) e a presença de outros anticorpos como Anti-dsDNA (presente no LES, indica reagudização da doença) e o Anti-Sm positivo (sugere doença com maior duração e lesão renal), além dos anticorpos antifosfolípide (relacionados com trombose), são utilizados quando a titulação do ANA está baixa, porém os sinais e sintomas clínicos sugestionam o LES (Dooley *et al*., 2013; Oliveira, 2015).

O *American College of Rheumatology* (ACR) propôs 11 critérios de classificação (anexo 1) para LES, que foram atualizados em 1997, visando restringir e facilitar o diagnóstico de lúpus, visto que, se o paciente possuísse 4 dos critérios, o diagnóstico é estabelecido. Para determinar a atividade da doença é realizado uma anamnese com o paciente, onde são colhidas informações por meio de um questionário padronizado (anexo 2) com dados obtido através do *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) é um instrumento composto (combinando elementos do SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA) (Parodis et al., 2019c). O escore do SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), avalia processo de atividade ou remissão do LES através de pontuação os parâmetros clínicos e laboratoriais da paciente, determinando por meio da soma dos pontos obtidos, se a doença está em atividade. A determinação de 8 pontos no escore, já informa o LES em atividade, no entanto, variações entre as consultas de acompanhamento que estejam entre 3 pontos, é avaliada como a ativação da doença. Valores maiores, acima de 12 pontos, a atividade da doença é considerada grave (Ramsköld *et al*., 2019).

O PGA (*Physician Global Assessment*) é uma pontuação obtida a partir do julgamento do médico sobre a atividade geral da doença do LES no paciente. Outro instrumento de avaliação da atividade da doença é o BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*), que avalia separadamente os oitos sistemas: sintomas gerais, mucocutâneo, respiratório, cardiovascular, neurológico, muscoesquelético, renal e hematológico, e determina a presença de novas, manutenção ou ausência de lesões nos sistemas avaliados (Aringer, *et al*., 2019).

2.1.2 TRATAMENTO

O tratamento padrão para o LES visa controlar a agudização da doença minimizando o risco de exacerbação que acarretaria o óbito do portador. Inicialmente são inseridas as terapias não farmacológicas como apoio psicológico ao paciente e a família, bem como a prática regulares de exercícios e controle de proteção à luz solar (Botelho *et al*., 2011). De acordo com o tipo de LES será determinada a terapêutica farmacológica escolhida, através da determinação da fase da doença. A adição de fármacos ao tratamento destina-se a regular as alterações imunológicas, reduzindo os processos inflamatórios ocasionados pelo Lúpus (Blair; Duggar, 2018).

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico, elaborado pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), através da Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013, preconiza que o tratamento farmacológico padrão para o LES é baseado em antimaláricos como a cloroquina e a hidroxicloroquina, imunomoduladores como o micofenolato mofetila que regulam a exacerbação, os imunossupressores como o metotrexato e a azatioprina que suprimem o ataque do sistema imunológico, além do uso de glicocorticoides, sendo a prednisona, o mais utilizado no controle da atividade da doença. Entre outros fármacos que são direcionados aos órgãos/sistemas afetados (Sjöwall; Hjorth; Eriksson, 2017).

2.1.3 O BELIMUMABE

O Belimumabe (BLM) é um anticorpo monoclonal IgG1λ humano, isto é, produzido a partir de um linfócito B humano clonado e replicado para atuar na destruição de uma célula alvo. O fármaco bloqueia a ligação do BLyS (fator ativador de linfócitos B), que é uma proteína humana solúvel, responsável pela sobrevivência celular. Ao ligar-se ao BLyS o belimumabe, atuam inibindo a sobrevivência das células B, incluindo as células autorreativas, bem como a sua diferenciação celular em células produtoras de imunoglobulinas (Lamore *et al*., 2016; Schwarting *et al*., 2016).

É um medicamento inovador, sendo o primeiro fármaco indicado para o controle do LES em pacientes com a doença ativa e a sorologia positiva, sendo aprovado no Brasil, como terapia adjuvante para o Lúpus, no ano de 2011, auxiliando na redução de linfócitos B

circulantes, além da redução na dosagem utilizada de corticoides e outros fármacos que possam ocasionar mais danos à saúde do lúpico (Macedo *et al.,* 2020).

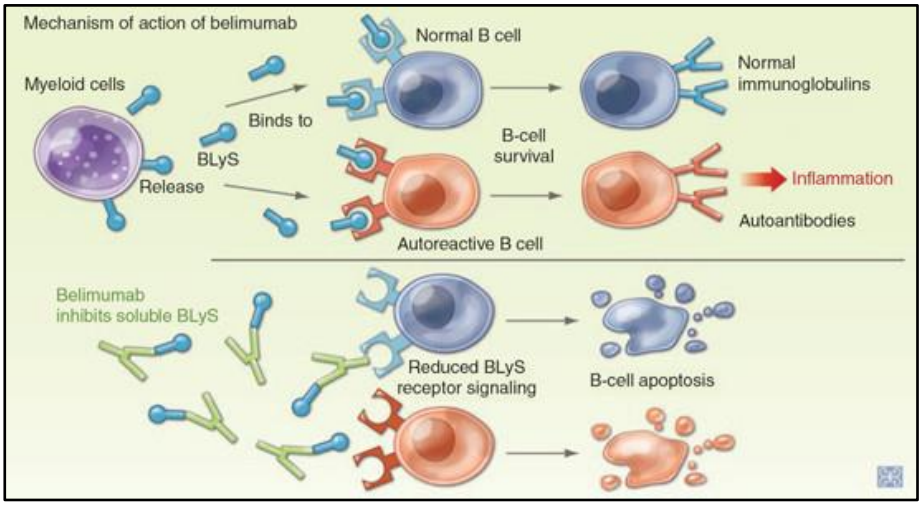

Fig. 1 – Mecanismo de ação do Belimumabe. Fonte: MediMagazine, 2018.

O BLM é administrado por via subcutânea ou através da via endovenosa. Seus parâmetros farmacocinéticos são descritos a partir de estimativas oriundas de estudos clínicos de fase III. A concentração sérica máxima é obtida logo após o término da infusão, e seu volume de distribuição nos tecidos é de aproximadamente 5litros. O metabolismo ocorre através da formação de pequenos peptídeos e aminoácidos, contudo, não foram realizados estudos sobre o processo de biotransformação do fármaco. A meia-vida do belimumabe é de aproximadamente 19,4 dias, com depuração renal de cerca de 215mL/dia (Duarte, 2020).

A tecnologia BLM não se encontra disponível no PCDT do lúpus no SUS, primeiro porque, a CONITEC, em 2017, avaliou o fármaco de acordo a solicitação de incorporação perpetrada pelas associações de portadores e pacientes lúpicos, sendo denegado devido a ausências de estudos qualitativos que comprovassem a sua efetividade e segurança frente aos já disponíveis no SUS, além de sua superioridade frente ao custo-efetividade da terapia padronizada. Todavia, estudos recentes demonstram que a administração de Belimumab depleta as células B autorreativadas e virgens, bem como as células plasmáticas (plasmócitos), inibindo os processos inflamatórios exacerbados, e a, consequente destruição tecidual (CONITEC, 2017; Oon *et al*., 2019).

Alternativas ao BLM são outros agentes que suprimem a atividade da doença, que persiste, apesar do uso de agentes antimaláricos e de baixa dose de glicocorticoides. Estes

incluem metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetila, ciclofosfamida e, possivelmente, rituximabe e inibidores de calcineurina. Todas essas alternativas são limitadas por apresentarem efeitos tóxicos. Assim, o BLM é uma alternativa de tratamento para pacientes que apresentem dificuldades em controlar a atividade da doença, garantindo qualidade de vida e bom prognóstico (Van Vollenhoven *et al*., 2016).

A efetividade do BLM no controle ou remissão do Lúpus foi determinada através de um ensaio clínico randomizado de fase III, em diversos países. Sopesando os resultados obtidos, foi possível identificar desfecho favorável e melhora clínica e sorológica, com a redução dos escores de Índice de Resposta Sistêmica (SRI), que avalia a atividade da doença, em quase 51% dos pacientes que utilizaram o fármaco já na 52ª semana, em comparação ao grupo de pacientes da semana 76, onde não houve um desfecho favorável no controle da doença (Navarra *et al*., 2011; Zhang *et al*., 2018).

Os pacientes da semana 56 apresentaram redução da atividade da doença, inclusive com a remissão, em uma porcentagem considerável dos pacientes. A avalição sorológica demonstrou também controle das células autorreativas, bem como diminuição de proteínas do sistema complemento circulante o que reduz o processo inflamatório e por consequência, a exacerbação da doença. (Parodis *et al*., 2020). A efetividade do BLM se mostrou presente quando associado a baixas dosagens de corticoides, como exemplo, a prednisona, tornando-o, portanto, uma importante estratégia de controle da doença em pacientes que não possuem mais eficácia comprovada com a terapia padrão disponibilizada (Parodis, *et al* 2019a).

Outra vantagem na terapia medicamentosa com o BLM é a ausência de interações medicamentosas conhecidas, não sendo necessários ajustes posológicos. Em portadores refratários a terapia padrão, a utilização de um anticorpo monoclonal eleva as expectativas de qualidade de vida, na redução das exacerbações e a diminuição no uso de corticoides (Furie *et al*., 2020).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso com revisão de literatura com abordagem qualitativa realizada em uma Clínica de Reumatologia, que também é um Multicentro de Pesquisa, na cidade de Salvador-Bahia, tendo duração de 9 meses, de julho a dezembro de 2022. Dentre os 39 pacientes participantes de um protocolo clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 52 semanas, com o intuito de avaliar a segurança e eficácia do

fármaco Belimumabe em portadores de LES em atividade, foi retirado uma paciente para a elaboração do relato de caso, visto que, o presente trabalho precisou ser adaptado devido ao decurso de tempo. A seleção da paciente para elaboração do presente relato, foi definida a partir do seu histórico clínico e laboratorial, bem como a redução de escores e da utilização de fármacos devido a inserção do Belimumabe como terapia adjuvante.

Os dados coletados para o relato de caso partiram de prontuários médicos e de sistematização da assistência de enfermagem, anteriores e posteriores ao ingresso da paciente no protocolo, sendo possível estabelecer, de acordo com as informações, um histórico clínico e laboratorial da paciente desde o diagnóstico do LES, traçando a evolução até os dias atuais. Solicitou-se da paciente a autorização, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), para coleta de dados de qualidade vida, através do uso do questionário WHOQOL – abreviado (Fleck *et al*., 2000) versão em português, para determinar a partir da visão da paciente a sua percepção sobre a qualidade de vida e saúde experimentada após a inserção da tecnologia BLM no seu tratamento para o LES. A pesquisa foi desenvolvida de acordo com os aspectos éticos descritos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP e o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da Universidade do Estado da Bahia sob o parecer CAEE nº 57407222.4.1001.0057.

A revisão bibliográfica foi realizada concomitante ao relato de caso, buscando embasar os desfechos clínicos observados na paciente do relato de caso. A pesquisa bibliográfica se deu através dos artigos publicados junto ao banco de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PUBMED e SCIELO, sendo utilizado as seguintes palavras-chave: Lupus Eritematoso Sistêmico, Belimumabe, Relato de Caso. Foram devolutos 137 artigos de acordo com as palavras-chaves. Com o intuito de delimitar o número de artigos, realizou-se um corte temporal de 12 anos, sendo selecionadas 30 publicações desde 2011 até 2023, escritas em português e inglês.

Os critérios de inclusão para busca de artigos utilizados na revisão de literatura foram: ensaios de fase III duplo-cego, randomizado sobre a molécula belimumabe em portadores de Lúpus, ensaios de mundo real sobre o uso de belimumabe, efetividade do belimumabe e estudos de eficácia e segurança do belimumabe. Os critérios de exclusão foram artigos que utilizavam outros medicamentos associados ao belimumabe, estudos sobre doenças alvo especificas do Lúpus, além de estudos de metanálise e em língua espanhola.

4. RELATO DE CASO

Paciente sexo feminino, 46 anos, parda, casada, natural de São Miguel das Matas – BA, G0P0, auxiliar de serviços gerais, portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES) diagnosticada em setembro de 2016, apresentando envolvimento articular e cutâneo. A suspeita diagnóstica teve início a partir dos primeiros sintomas em 2015, com a presença de artrite, alopecia, fotossensibilidade e rash malar. Em anamnese realizada em dezembro/2016, relata hipertensão arterial sistêmica (HAS), comorbidade adquirida após o quadro de glomerulonefrite. Utilização de fármacos para controle da atividade da doença: hidroxicloroquina (HCQ) 400mg/dia iniciado em maio/2016, prednisona 60mg/dia e enalapril 20mg/dia com início em dezembro/2016. Nega alergias, outras comorbidades, etilismo ou tabagismo. Exames laboratoriais: hemoglobina (Hb): 11,7g/dL, leucócitos: 6.400/mm^3, creatinina: 1,0mg/dL, relação proteína/creatinina: 5.439mg/24h, complemento C3: 73mg/dL e C4: 18mg/dL, exames apresentados durante a anamnese.

Em janeiro/2017, na visita de randomização do protocolo clínico, apresentou pontuação SLEDAI 24, com BILAG mucocutâneo e renal, seguido dos seguintes critérios: presença de cilindros urinários, hematúria, piúria, proteinúria, elevação de DNA, complemento C3 e C4 baixo, rash malar e alopecia difusa. Presença de exacerbação do LES através do rash malar ocasionado pela fotossensibilidade. Medicamentos de controle no período: HCQ 400mg/dia, prednisona 60mg/dia, enalapril 20mg/dia, sendo acrescentado atensina 100mg/2x/dia e o micofenolato de mofetila (MMF) 1g/dia em janeiro/2017, sendo orientada a majorar o MMF para 2g/dia, em fevereiro/2017. Em setembro/2017 foi observado a presença de um efeito colateral relacionado ao medicamento micofenolato de mofetila, sendo necessária a redução da dose para 2g/dia.

Em janeiro/2019 a paciente iniciou a fase aberta do protocolo, com quebra do cegamento. Foram avaliados novamente os critérios com pontuação SLEDAI 12, devido a presença de alopecia, rash malar, piuria e hematúria, BILAG mucocutâneo e renal mantido. A farmacoterapia utilizada pela paciente nesse período após diversos ajustes constituiu de: HCQ 400mg/dia, MMF 2g/dia, Prednisona 5mg/dia, anlodipino 5mg//dia, enalapril 20mg/dia, hidrocortisona creme aplicação nas lesões 2x/dia e $CaCO_3$ 500mg+Vitamina D 400UI/dia. Em julho/2019 a paciente retorna a clínica para última consulta de acompanhamento, apresentando novas lesões cutâneas, rash malar ativo, com remissão da alopecia. Acrescentado azatioprina

100mg/dia, sendo a paciente encaminhada para acompanhamento ambulatorial em um hospital de Salvador-BA, mas continuaria a receber as infusões do medicamento BLM na clínica SER da Bahia.

No mês de setembro/2019 a paciente aceitou participar do pós-estudo, sendo avaliado na paciente, durante a consulta de pós-estudo a remissão completa das lesões cutâneas e melhora no rash malar, sendo definido como critério SLEDAI com pontuação 2. Foram suspensos a prednisona, a azatioprina o MMF, anlodipino e a hidrocortisona. Desta forma, foram mantidos apenas a HCQ 400mg/dia, $CaCO_3$ 500mg+ Vitamina D 400UI/dia, Enalapril 20mg/dia e utilização diária do filtro solar.

Em novembro/2023 durante acompanhamento na Clínica Ser da Bahia, a paciente foi avaliada apresentando-se assintomática para o LES, ou seja, ausência de manifestações clínica, indicando remissão completa da atividade lúpica. Em uso de HCQ 400mg/dia, azatioprina 100mg/dia, Puran T4 112mcg/dia, $CaCO_3$ 500mg+ Vitamina D 400UI/dia e enalapril 20mg/dia.

5. DISCUSSÃO

A paciente durante consultas ambulatoriais em um hospital de Salvador-BA, devido a evolução renal apesar das medidas empregadas no tratamento, e com o desenvolvimento de glomerulonefrite, foi convidada a participar de um estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 52 semanas, no Multicentro de Pesquisa Clínica da Clínica SER da Bahia, em Salvador-BA, que visava avaliar a eficácia e segurança do Belimumabe em pacientes portadores de LES, além do impacto na qualidade de vida dos portadores de Lúpus.

A escolha da população-alvo do estudo incluía apenas pacientes com diagnostico de LES ativo, maiores de 18 anos, podendo participar ambos os sexos, sendo terminantemente contraindicado a participação de gestantes ou mulheres com pretensão de engravidar durante o estudo, com a obrigatoriedade do uso de medidas contraceptivas, como implantes de levonorgestrel, progesterona injetável ou oral combinada, método de barreira dupla, adesivo transdérmico, além da abstinência sexual ou infertilidade, de ambos ou um dos parceiros.

Os critérios foram estabelecidos de acordo com a *American College Rheumatology* (ACR), 1999, onde o paciente deveria ter pelo menos 4 critérios dentre os 11 descritos pela ACR (anexo 1), e que apresentassem o SLEDAI ≥6, e que durante a consulta de triagem

exibissem ANA e Anti-dsDNA positivos, com a titulação 1:80 e/ou ≥30, respectivamente, anteriores ao ingresso na pesquisa, em pelo menos dois momentos.

A definição de um critério SLEDAI acima de 6 pontos, forneceria uma segurança de manutenção do quadro lúpico, mesmo com queda de 1 a pontos, até o início do protocolo. O desfecho primário esperado pelo estudo buscava a redução da pontuação SLEDAI em valores menores que 4, indicando a redução da atividade da doença ou até a sua remissão completa, manifestando de forma clara o benefício do medicamento no controle do LES. A avaliação da variação do critério SLEDAI é importante para determinar se a sua diminuição indica uma melhora na atividade, se seu aumento acima de 3 pontos favorecia a atividade da doença, ou ainda se a manutenção de 3 pontos indicava a persistência da doença mesmo após a utilização ou não do fármaco-placebo, como definida na tabela 1 (Farias; Neto; Araújo, 2022).

Tabela 1: Interpretação da pontuação SLEDAI.

PESO SLEDAI	ATIVIDADE DA DOENÇA
0	Sem atividade
1 a 5	Atividade moderada
11 a 19	Atividade intensa
Acima de 20	Atividade muito intensa

Fonte adaptada: Métricas do LES. Farias; Neto; Araújo, 2022.

No percurso da pesquisa a paciente apresentou períodos de remissão e exacerbação do LES, com variação de SLEDAI tabela 2, devido a manutenção das lesões de pele, rash malar e alopecia, bem como o relato de artralgias em punhos e tornozelos esporadicamente. Outro critério avaliado durante o protocolo foi a pontuação do BILAG - *British Isles Lupus Assessment Group*, que avalia a atividade da doença em um conjunto de órgãos ou sistemas (mucocutâneo, cardiovascular e respiratório, neurológico, musculoesquelético, renal e hematológico), já na paciente o BILAG tanto o principal quanto o ativo, evidenciavam a atividade mucocutânea e renal da doença.

Tabela 2 – Variação -SLEDAI durante protocolo de pesquisa

PERÍODOS	PONTUAÇÃO SELENA-SLEDAI	CRITÉRIOS SELENA-SLEDAI
Randomização	24	Cilindros urinários, hematúria, proteinúria, piúria, rash malar, alopecia, complemento baixo e DNA elevado.
Week 12	22	*Flare**: Fotossensibilidade (Rash Malar). Hematúria, proteinúria, piúria, alopecia e DNA elevado
Week 24	18	Hematúria, proteinúria, piúria, rash malar, alopecia e DNA elevado
Week 36	22	*Flare**: Renal. Cilindros urinários, hematúria, proteinúria, piúria, rash malar, alopecia e DNA elevado.
Week 52	12	Hematúria, piúria, rash malar e alopecia.
Open Label 64	10	Hematuria, piúria e rash malar.
Open Label 76	10	Hematuria, piúria e rash malar.

*Flare: piora agravamento dos sintomas do LES.

Durante o regime de tratamento do estudo, fase cega, a paciente fazia uso de diversos medicamentos indicados para o tratamento padrão do LES, de acordo com o PCDT do LES, instituído em 2013, com a utilização de glicocorticoides, imunomoduladores e imunossupressores. Como o tratamento do LES necessita de ajuste farmacológico contínuo, quando em atividade e presença de *flares* constantes, a paciente utilizou diversos medicamentos e ajustes posológicos durante todo o período do estudo, que estão descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Variações farmacológicas durante o estudo.

PERÍODOS	MEDICAMENTO	DOSE	ADEQUAÇÃO FARMACOLÓGICA
Randomização	Hidroxicloroquina Prednisona Enalapril	400mg/dia 60mg/dia 20mg/dia	**Inclusão** Atensina 200mg/dia MMF 3g/dia
Week 36	HCQ Micofenolato de Mofetila* Prednisona Enalapril Anlodipino	400mg/dia 3g/dia 40mg/dia 20mg/dia 5mg/dia	**Redução**: MMF 2g/dia **Inclusão** Hidrocortisona creme 2x/dia $CaCO_3$ 500mg Vitamina D 400UI/dia
Open Label *Week* 24	HCQ Prednisona Enalapril Anlodipino Hidrocortisona creme $CaCO_3$Vitamina D	400mg/dia 20mg/dia 20mg/dia 5mg/dia 2x/dia 500mg/400UI/dia	**Suspenso:** MMF 2g/dia
Open Label *Week* 28 *Exit*	HCQ Prednisona Enalapril Anlodipino Hidrocortisona creme $CaCO_3$+Vitamina D	400mg/dia 5mg/dia 20mg/dia 5mg/dia 2x/dia 500mg/400UI/dia	**Inclusão** Azatioprina 100mg/dia
Pós-Estudo	HCQ Azatioprina Enalapril $CaCO_3$+Vitamina D Puran T4	400mg/dia 100mg/dia 20mg/dia 500mg/400UI/dia 112mcg/dia	**Suspensão** Prednisona 5mg/dia Anlodipino 5mg/dia Hidrocortisona creme

*Micofenolato de mofetila – MMF

A utilização de imunossupressores, como a hidroxicloroquina, e imunomoduladores, como o micofenolato de mofetila e a azatioprina, são preconizados pelo PCDT do LES (2013), geralmente associados a doses de corticoides, como tratamento padronizado para o controle da doença e exacerbações de sintomas, visto a cronicidade e capacidade recidivante e remitente do LES. Observando a evolução da terapia farmacológica da paciente durante todo o processo de estudo (fase fechada, aberta e extensão), na figura 1, é possível perceber a redução significativa da utilização do medicamento prednisona, visto que, um dos desfechos esperados é justamente a redução de doses elevadas de prednisona ou cessação do uso, garantindo uma qualidade de vida para à paciente (Brasil, 2013).

A utilização de esteroides em altas doses e de modo contínuo, possuem alta morbimortalidade, devido aos danos causados no organismo. Por não ser seletivo, ou seja, não

atua somente nas células autorreativas, os corticoides, como a prednisona, provocam um acometimento sistêmico, suprimindo a ação dos monócitos e neutrófilos, favorecendo o surgimento de infecções, comorbidades como hipertensão arterial e diabetes mellitus, catarata, má cicatrização de ferimentos, danos cardiovasculares, além de depletar o cálcio dos ossos favorecendo o desenvolvimento da osteoporose (Skare *et al*., 2016; Van Vollenhoven *et al*., 2016).

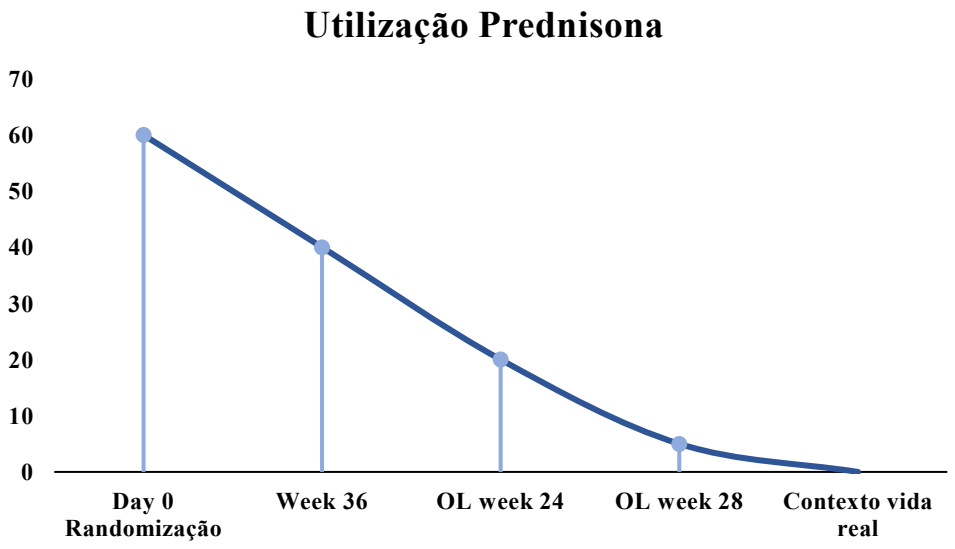

Fig. 1 – Decréscimo da utilização da prednisona durante o tratamento. Fonte: autoria própria.

Em acompanhamento mensal para infusão da tecnologia belimumabe, a paciente realiza concomitante a coleta de urina para avaliar a função renal, devido ao histórico clínico de glomerulonefrite, e de sangue para avaliar alterações a nível celular e de lesão a órgãos. O exame que titula ANA não faz parte da rotina de acompanhamento da paciente, visto que, é utilizado apena para fins diagnóstico, já o Anti-dsDNA auxilia na avaliação da resposta terapêutica, juntamente com o quadro clínico. Os principais exames realizados pela paciente são descritos na tabela 4, sendo os exames que avaliam a função renal, essenciais para avaliar os danos acumulados aos rins, e as titulações do complemento que avaliam a atividade do LES.

Tabela 4 – Exames solicitados e sistemas avaliados

EXAMES	SISTEMAS AVALIADOS
Hemograma	Alterações a nível celular: Hemácias, Leucócitos e Plaquetas.
Ureia	Alterações desse marcador indica lesão hepática e/ou renal.
Creatinina	Alterações indicam funcionamento renal inadequado.
Sumário de urina	Presença de leucócitos, hemácias e proteínas indicam lesão renal.
Proteinúria 24h	Marcador diagnóstico e prognóstico da lesão renal detectando e quantificando proteína na urina em m período de 24h.
AST/ALT/GGT	Alterações indicam lesão hepática.
Anti-dsDNA	Exame diagnóstico para o LES e de monitoramento terapêutico.
Complemento C3 e C4	Proteínas de fase aguda que evoluem para formação de imunocomplexos no LES.

A paciente apresentou diversas alterações laboratoriais no decorrer do estudo, sendo aferido principalmente a possibilidade lesão hepática devido a utilização de altas doses de medicamentos, além da renal, devido histórico da glomerulonefrite (GN). Os exames marcadores de lesão em órgão, como o fígado, permaneceram inalterados durante todo o protocolo, no entanto, marcadores renais se mantiveram alterados durante todo o protocolo, devido a lesão nefrótica causada pela GN. Variações ocorridas nos valores dos leucócitos e proteínas do complemento C3 e C4, em diversos momentos, demonstraram a exacerbação do LES, principalmente, com o surgimento recorrente de lesões na pele de difícil controle e regressão.

Tabela 5 – Variação de marcadores laboratoriais

PERÍODO	LEUCÓCITOS 4-10mil/mm^3*	C3 60-170mg/dL*	C4 10-40mg/dL*	PTU 24H 50-80mg/24h*
Day 0	10 mil/mm^3	98 mg/dL	28 mg/dL	5439 mg/24h
Week 12	4,3 mil/mm^3	171,5 mg/dL	24,6 mg/dL	950 mg/24h
Week 24	7,8 mil/mm^3	103,1 mg/dL	10,2 mg/dL	1054 mg/24h
Week 36	7,1 mil/mm^3	97 mg/dL	8 mg/dL	503 mg/24h
Week 52	7 mil/mm^3	100 mg/dL	14 mg/dL	324 mg/24h
OL week 64	7,1 mil/mm^3	107 mg/dL	9 mg/dL	262 mg/24h
OL week 76	9,9 mil/mm^3	95 mg/dL	9 mg/dL	256 mg/24h
Contexto vida real	6,7 mil/mm^3	115 mg/dL	39,5 mg/dL	315 mg/24h

*Valores de referência.

No contexto de vida real, em novembro de 2023, durante a vista da paciente a clínica, foi solicitado o preenchimento do questionário WHOQOL (*World Health Organization Quality of Life*) – abreviado (Fleck *et al.,* 2000) na versão em português, que tem como intuito avaliar

a qualidade de vida e saúde, do ponto de vista da paciente, após a sua participação no protocolo de pesquisa e sua permanência no pós-estudo, com a infusão mensal da tecnologia belimumabe. Apesar de ser um instrumento autoaplicável, optou-se pela entrevista direta, dada a dificuldade de leitura, os problemas visuais e a baixa escolaridade. Ao responder o primeiro questionamento sobre: "como você avaliaria sua qualidade de vida?", a paciente relatou que considera "boa", já que antes do medicamento sofria com recaídas e hospitalizações recorrentes.

Sobre a questão: "Quão satisfeita você está com sua saúde?" a resposta foi de satisfeita, relatando que atualmente encontra-se livre das lesões da pele e que a alopecia se encontra controlada, já que sofreu durante muito tempo com a queda dos cabelos, período no qual se sentia muito vulnerável e com baixa autoestima. Questionada sobre os medicamentos em uso atualmente, a paciente informou que utiliza a HCQ 400mg/dia, a azatioprina 100mg/dia e o enalapril 20mg/dia. Relata a ausência de sintomas do LES, permanecendo, portanto, assintomática, sem pontuação SLEDAI.

Durante todo o processo do estudo clínico, a atuação do farmacêutico foi imprescindível, para o seguimento do protocolo e atenção ao paciente. De acordo com as informações colhidas com a farmacêutica atuante na pesquisa clínica, as atividades desenvolvidas pelo profissional farmacêutico são inúmeras. Dentre elas podemos destacar as seguintes:

a) Compra, solicitação de reposição e dispensação de medicamentos durante o protocolo e no pós estudo;

b) Dispensação com aviamento de receita cumprindo protocolo do estudo para pacientes com visitas programadas para a dispensação;

c) Recebimento, armazenamento e controle de validade-estoque de produtos investigacionais, bem como a devolução ou destruição dos produtos fora do padrão exigido pela clínica e patrocinador do estudo;

d) Preparo e dispensação de medicamentos para administração por via oral, subcutânea, endovenosa e intramuscular, após validação médica, de acordo com o determinado pelo protocolo do estudo;

e) Contabilização e mensuração da adesão farmacológica através de relatórios manuais e em sistema específico, sempre de acordo com o protocolo;

f) Acompanhamento de visita dos monitores do protocolo, seja presencial ou remota, realizando as correções indicadas pelos monitores do estudo, sanando dúvidas sobre as tecnologias utilizadas;

g) Manutenção de arquivos da Farmácia com todos os dados do paciente garantindo acesso aos monitores quando solicitado;

h) Realização de treinamentos determinados pelo protocolo, remoto ou presencial, sempre que for solicitado pela coordenação ou patrocinador da pesquisa, visando a atualização das práticas e dos procedimentos realizados no estudo.

Desta forma, como descrito anteriormente, é perceptível a importância do farmacêutico na pesquisa clínica, como gestor da farmácia e das tecnologias farmacêuticas, promovendo junto com a equipe multidisciplinar a execução de um protocolo clínico com segurança e informações confiáveis garantindo um padrão ouro de pesquisa clínica.

6. CONCLUSÃO

Desta forma, é possível definir que o desfecho primário de eficácia foi alcançado, já que a paciente iniciou o protocolo com pontuação SLEDAI: 22, finalizando o protocolo de extensão com pontuação 2, apresentando controle da atividade da doença, com o belimumabe como terapia coadjuvante. Apesar dos processos de exacerbação da doença e da lesão renal pré-existente, a paciente obteve uma ótima resposta a terapia com o belimumabe tendo como desfecho secundário redução gradual da prednisona até a sua suspensão total, ocorrida em agosto/2019, quando entrou na fase de pós-estudo, mantendo-se sem o suporte do corticoide até então. Outro quesito importante de ser destacado são as análises secundárias da eficácia do tratamento, utilizando a percepção no quesito de qualidade de vida e de saúde reportados pela paciente, que relata a melhora significativa de ambos os quesitos, já que, se encontra assintomática.

REFERÊNCIA

ALEXIS, J *et al*., Belimumab after B cell depletion therapy in patients with systemic lúpus erythematosus (BEAT Lupus) protocol: a prospective multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, 52-week phase II clinical trial. **BMJ Open** 2019, vol. 9:p. 032569. DOI:<10.1136/bmjopen-2019-032569>.

ARINGER, M *et al*., European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019 Sep;71(9):1400-1412. DOI: <10.1002/art.40930>. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566.

BLAIR, H.A; DUGGAN, S.T. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. **Drugs**, 2018, v. 78, p. 355. DOI: <10.1007/s40265-018-0872-z>.

BOTELHO, C.H *et al*., Belimumabe para tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico: parecer técnico científico. São Paulo, 2011. **Boletim do Instituto de Saúde**, vol. 13, nº 1, p. 32. ISSN 1518-1812 / On Line: 1809-7529.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Portaria nº 100 de 7 de fevereiro de 2013, aprova o Protocolo de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível em: <https://bityli.com/8mMlS>. Acesso em: 20 maio 2021.

COLLINS, C.E *et al*., Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the Observe study in the USA. **Lupus Sci. Med**. 2016, vol. 3, p. 118. DOI:<10.1136/lupus-2015-000118>.

DOOLEY, M. *et al*. 'Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE', Lupus. **SAGE Publish**. 2013, 22(1), pp. 63–72. DOI: <10.1177/0961203312465781>.

DUARTE, A.L.B.P Nota Técnica para uso do belimumabe (Benlysta®) no tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico. Serviço de Reumatologia/HC/UFPE, Pernambuco, 2020. Disponível em: < https://encurtador.com.br/evJT0>. Acesso em: 25 nov. 2023.

FANOURIAKIS, A *et al*., Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A real-life observational study. **Semin. Arthritis Rheum**. 2018, vol. 48, p. 467–474. DOI:<10.1016/j.semarthrit.2018.02.014>.

FERNANDES, C.M.J *et al*., Prevalência dos casos de lúpus eritematoso sistêmico no Nordeste. Jul-Dez/2019. **Revista Interscientia** vol. 7, nº. 2, p. 80-97. DOI: < 10.26843/interscientia.v7i2.832 >.

FARIAS, L.G.N; REIS NETO, E.T; ARAÚJO, N.C. Métricas no lúpus eritematoso sistêmico. Rev Paul Reumatol. 2022 abr-jun;21(2):36-46. DOI:https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2022.21.2.36-46

FLECK, M. *et al.,* Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". Rev Saúde Pública [Internet]. 2000Apr;34(2):178–83. Available from: https://doi.org/10.1590/S0034-89102000000200012

FREIRE, E.A.M; SOUTO, L.M; CICONELLI, R.M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**. 2011, Jan;51(1):75–80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/t63ms4GYbdqg5fY3TG3PLTz/>.

FURIE R, et al., Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med 2020; 383:1117-1128 DOI: <10.1056/NEJMoa2001180>.

FURIE, R et al., A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**. 2011, vol. 63, p. 3918–3930. DOI:<10.1002/art.30613>.

IACCARINO, L et al., Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus**. Arthritis Care Res**. 2017, vol. 69, p.

LAMORE, R et al., Belimumab (benlysta): a breakthrough therapy for systemic lupus erythematosus. **P & T: a peer-reviewed journal for formulary management**, 2012 vol. 37, nº 4, p. 212-26. PMCID: PMC<7675009>.

MACEDO, R.M et al., Lúpus Eritematoso Sistêmico: relação entre os diferentes tratamentos e evolução clínica. **Rev Med**, São Paulo, 2020. vol. 99, nº 6, p.573-580. DOI: <10.11606/issn.1679-9836.v99i6p573-580>.

NAVARRA, S.V et al., Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**. 2011, vol. 377, p. 721–731. DOI:<10.1016/S0140-6736(10)61354-2>.

OLIVEIRA, R.C. Imunopatogenia do Lúpus Eritematoso Sistêmico na Bahia: envolvimento de autoanticorpos e prolactina. Salvador, 2015. 77 f. Orientador: Prof. Dr. Ajax Mercês Atta.
OON, S et al., Lupus low disease activity state (LLDAS) discriminates responders in the BLISS-52 and BLISS-76 phase III trials of belimumab in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheumatology Dis**. 2019, vol. 78, p. 629–633. DOI:<10.1136/annrheumdis-2018-214427>.

PARODIS, I et al., Autoantibody and Cytokine Profiles during Treatment with Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **International Of Molecular Sciences**, 2020, vol. 21, p. 10, nº 3463. DOI: <10.3390/ijms21103463>.

PARODIS, I et al., Clinical SLEDAI-2K zero may be a pragmatic outcome measure in SLE studies. Expert **Opin. Biol. Ther**. 2019a, vol.19, p.157–168. DOI: <10.1080/14712598.2019.1561856>.

PARODIS, I et al., Definitions of remission in systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of two randomised clinical trials. **Lancet Rheumatology**. 2019b, vol.1, p. e163–e173. DOI:<10.1016/S2665-9913(19)30049-9>.

PARODIS, I et al., Predictors of low disease activity and clinical remission following belimumab treatment in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford).** 2019c, vol. 58(12), p. 2170-2176. DOI: < 10.1093/rheumatology/kez191>.

RAMSKÖLD, D et al., B cell alterations during BAFF inhibition with belimumab in SLE. **EBioMedicine**. 2019, vol. 40, p. 517–527. DOI:<10.1016/j.ebiom.2018.12.035>.

SCHWARTING, A et al., First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: Results from the observe Germany study. **Rheumatology Ther**. 2016, vol. 3, p. 271–290. DOI:<10.1007/s40744-0160047-x>.

SKARE, T.L; DAGOSTINI, J.S; ZANARDI, P.I; NISIHARA, R.M. Infections and systemic lupus erythematosus. Einstein (Sao Paulo). 2016 Jan-Mar;14(1):47-51. DOI: <10.1590/S1679-45082016AO3490>.

SJÖWALL, C; HJORTH, M; ERIKSSON, P. Successful treatment of refractory systemic lupus erythematosus using proteasome inhibitor bortezomib followed by belimumab: description of two cases. **Lupus**. 2017, vol. 26, p. 1333–1338. DOI:<10.1177/0961203317691371>.

TOUMA, Z et al., Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the Observe Canada Study. **Rheumatology.** Int. 2017, vol. 37, p. 865–873. DOI: <10.1007/s00296-017-3682-9>.

VAN VOLLENHOVEN, R.F *et al*,. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology** vol. 68, no. 9, September 2016, pp 2184–2192. DOI: <10.1002/art.39682>

ZHANG, F et al., A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. Ann. Rheumatology Dis. 2018; vol.77, p.355–363. DOI: <10.1136/annrheumdis-2017-211631>.

ANEXO 1

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Weight	SLEDAI	Descriptor	Definition
8		Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause.
8		Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8		Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8		Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroids or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes
8		Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8		Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia.
8		CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4		Arthritis	More than 2 joints with pain & signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion).
4		Myositis	Proximal muscle aching/weakness associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4		Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4		Hematuria	> 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4		Proteinuria	> 0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4		Pyuria	> 5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2		Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2		Alopecia	New onset or recurring abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2		Mucosal Ulcers	New onset or recurring oral or nasal ulcerations.
2		Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening.
2		Pericarditis	Pericardial pain with at least one of the following: rub, effusion or electrocardiogram confirmation.

Ativar o Windows
Ativar o Windows.

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

2		Low Complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2		Increased DNA Binding	> 25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1		Fever	> 38° C. Exclude infectious cause.
1		Thrombocytopenia	< 100,000 platelets/mm^3.
1		Leukopenia	< 3,000 white blood cells/mm^3. Exclude drug causes.
TOTAL SCORE			

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO WHOQOL – ABREVIADO

(FLECK et al, 2000) - Versão em português

INSTRUÇÕES

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como como referência as duas últimas semanas.

Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	Nada	Muito Pouco	Médio	Muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo:

	Nada	Muito Pouco	Médio	Muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio que necessita?	1	2	3	4	5

Desta forma, em cada opção do TESTE você deverá marcar a opção que mais se aproxima da sua realidade e do momento que você vivência.

Este TESTE será utilizado na Pesquisa: EFETIVIDADE DO BELIMUMABE EM UMA PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO REFRATÁRIA À TERAPIA

PADRÃO NO CONTEXTO DE VIDA REAL: UM RELATO DE CASO COM REVISÃO DE LITERATURA, como forma de avaliar a sua qualidade de vida atualmente com a utilização do fármaco Belimumabe.

Com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido todas as informações serão mantidas em sigilo.

TESTE DE WHOQOL – ABREVIADO

(FLECK et al, 2000) - Versão em português

MENSURAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Nome do Paciente: _____

Por favor, leia cada questão. Veja o que você acha, e circule o número que lhe parece a melhor resposta.

		Muito Ruim	Ruim	Nem boa Nem Ruim	Boa	Muito Boa
1°	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem Satisfeito Nem Insatisfeito	Satisfeito	Muito Satisfeito
2°	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas

		Nada	Muito Pouco	Mais ou Menos	Bastante	Extremamente
3°	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5

4°	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?					
5°	O quanto você aproveita a vida?					
6°	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?					
7°	O quanto você consegue se concentrar?					
8°	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?					
9°	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?					

As questões seguintes perguntam sobre quão completamente você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		Nada	Muito Pouco	Médio	Muito	Completamente
10°	Você tem energia suficiente para seu dia a dia?	1	2	3	4	5
11°	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?					
12°	O quanto você aproveita a vida?					
13°	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?					
14°	O quanto você consegue se concentrar?					

As questões seguintes perguntam sobre quão bem ou satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		Muito Ruim	Ruim	Nem bom Nem ruim	Bom	Muito Bom
15°	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem Satisfeito Nem Insatisfeito	Satisfeito	Muito Satisfeito
17°	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?					
18°	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia a dia?					
19°	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?					
20°	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?					
21°	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?					
22°	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?					

23°	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?					
24°	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?					
25°	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?					

As questões seguintes referem-se a com que frequência você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		Muito Ruim	Ruim	Nem bom Nem ruim	Bom	Muito Bom
26°	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? _____

Quanto tempo você levou para preencher este questionário? _____

Sentiu alguma dificuldade ou incomodo em preencher o questionário? _____

REFERÊNCIAS

(WHOQOL): Position paper from the Health Organization. Soc. Sci. Med, 1995, 41(10):1403-1409.

Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref”. Revista de saúde pública, 2000, 34(2):178-183

Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. The Whoqol Group: The word Health Organization Quality of Life Assessment.