

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Nefrite Lúpica: Opções Terapêuticas

José Pedro Cardoso Moreira

M

2024



Nefrite Lúpica: Opções Terapêuticas

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Estudante: José Pedro Cardoso Moreira

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: josepedrom88@gmail.com / up201807600@up.pt

Orientadora: Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: lasaletemartins.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2024

Nefrite Lúpica: Opções Terapêuticas

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

O autor:

José Pedro Cardoso Moreira

(José Pedro Cardoso Moreira)

Sob a orientação de:

La Salete Martins

Assinado por: **Maria de La Salete Soares Martins da Silva**
Num. de identificação: 07393624
Data: 2024.05.28 15:05:19 +0100

(Professora Doutora Maria de La Salete Soares Martins da Silva)

Porto, junho de 2024

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por serem o meu maior exemplo, pelo apoio incondicional e por terem estabelecido os alicerces que me permitem perseguir os objetivos que idealizo tanto a nível académico como pessoal.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, pelo incentivo e por todos os momentos que partilhamos neste tão proveitoso percurso.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora La Salete Martins, pelo aconselhamento fundamental, por todas as sugestões construtivas e pela contínua disponibilidade ao longo da execução desta dissertação.

RESUMO

Introdução: A nefrite lúpica afeta cerca de 40% da população com lúpus eritematoso sistêmico e é uma complicação severa desta patologia autoimune. O seu tratamento baseia-se no uso imunossuppressores clássicos, fármacos com comprovada eficácia e que contribuíram para uma melhoria da esperança de vida dos doentes. No entanto, há ainda uma percentagem considerável de *flares* lúpicos e de refratariedade à terapêutica *standard*, o que representa um risco considerável de evolução para doença renal crónica e acresce a morbimortalidade dos indivíduos. Há, portanto, necessidade de identificar novos fármacos que apresentem uma maior eficácia e um melhor perfil de segurança.

Métodos: Realizou-se uma pesquisa na plataforma *PubMed*, selecionando-se 80 artigos, após aplicação de critérios de exclusão, de inclusão, leitura do título e resumo de cada artigo, bem como adição de bibliografia considerada relevante.

Desenvolvimento: O tratamento de nefrite lúpica é dependente do subtipo histopatológico identificado na biópsia renal e abarca duas fases fundamentais, indução e manutenção. Na maioria dos casos, ambas as fases requerem a utilização de corticoides, fármacos eficazes, mas que apresentam inúmeros efeitos adversos. Deste modo, os regimes incluem, geralmente, outros imunossuppressores, nomeadamente ciclofosfamida, micofenolato de mofetil ou azatioprina, que permitem minorar a dose de corticoides. Há também evidência que sugere que os inibidores da calcineurina são alternativas eficazes aos fármacos de primeira linha. Recentemente, belimumab e rituximab, agentes biológicos que têm como alvo as células B, foram adicionados ao leque de opções terapêuticas, surgindo como uma alternativa viável nos casos de doença refratária. Ensaio clínicos randomizados têm vindo a ser desenvolvidos de modo a explorar a utilização de outros fármacos que demonstrem eficácia e segurança no tratamento da nefrite lúpica. As vias imunopatológicas que visam as células B, células T e citocinas têm sido das mais estudadas, com obinutuzumab e anifrolumab a obter resultados encorajadores no que concerne a taxas de resposta renal e tolerabilidade.

Conclusão: A nefrite lúpica é uma patologia com abordagem desafiante, sendo que imunossuppressores clássicos desempenham ainda um papel preponderante no tratamento. Contudo, agentes biológicos têm proporcionado alternativas atrativas em casos refratários a tratamento *standard*. Deste modo, urge a realização de mais ensaios clínicos que permitam identificar novas terapêuticas eficazes e seguras, visando uma melhoria no prognóstico dos doentes.

Palavras-chave: Nefrite Lúpica; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Tratamento; Imunossupressão; Terapêutica Biológica; Terapêutica Dirigida.

ABSTRACT

Introduction: Lupus nephritis affects approximately 40% of the population with systemic lupus erythematosus and is a severe complication of this autoimmune disease. Its treatment primarily relies on the use of classic immunosuppressants, drugs with proven efficacy that have contributed to an improved life expectancy for patients. However, there remains a considerable percentage of flares and non-responding disease, which represents a significant risk of progression to chronic kidney disease and increases patient morbidity and mortality. Therefore, there is a need to identify new drugs that could offer greater efficacy and a better safety profile.

Methods: A search was conducted on the PubMed platform, selecting 80 articles after applying exclusion and inclusion criteria, and reviewing the title and abstract of each article. Relevant bibliography was also added.

Development: The treatment of lupus nephritis depends on the histopathological subtype identified in the renal biopsy and encompasses two fundamental phases: induction and maintenance. In most cases, both phases require the use of corticosteroids, effective drugs but associated with numerous adverse effects. Therefore, regimens generally include other immunosuppressants, namely cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, or azathioprine, to reduce the corticosteroid dose. There is also evidence suggesting that calcineurin inhibitors are effective alternatives to first-line drugs. Recently, belimumab and rituximab, biological agents targeting B cells, have been added to the therapeutic options, emerging as viable alternatives in refractory disease cases. Randomized clinical trials are being developed to explore the use of other drugs that demonstrate efficacy and safety in the treatment of lupus nephritis. The immunopathological pathways targeting B cells, T cells, and cytokines have been a few of the most studied, with obinutuzumab and anifrolumab showing encouraging results in terms of renal response rates and tolerability.

Conclusion: Lupus nephritis is a challenging condition to manage, with classic immunosuppressants still playing a predominant role in treatment. However, biological agents have provided attractive alternatives in cases refractory to standard treatment. Therefore, more clinical trials are needed to identify new, effective, and safe therapies, aiming to improve patient prognosis.

Key-words: Lupus Nephritis; Systemic Lupus Erythematosus; Treatment; Immunosuppression; Biological Therapy; Targeted Therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR: Colégio Americano de Reumatologia

AMF: ácido micofenólico

ARA: antagonistas dos recetores da angiotensina

BAFF: fator de ativação de células B

CFF: ciclofosfamida

DRCT: doença renal crónica terminal

EULAR: Aliança Europeia de Associações de Reumatologia

IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IFN-I: interferão tipo I

ISN/RPS: Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LES: lúpus eritematoso sistémico

MMF: micofonelato de mofetil

TFG: taxa de filtração glomerular

TLR: recetores tipo Toll

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	<i>i</i>
RESUMO	<i>ii</i>
ABSTRACT	<i>iii</i>
LISTA DE ABREVIATURAS.....	<i>iv</i>
LISTA DE FIGURAS.....	<i>vi</i>
INTRODUÇÃO	<i>1</i>
MÉTODOS	<i>3</i>
DESENVOLVIMENTO.....	<i>4</i>
Imunopatologia	<i>4</i>
Diagnóstico e Biópsia Renal	<i>5</i>
Tratamento Convencional.....	<i>6</i>
Hidroxicloroquina	<i>8</i>
Corticosteroides	<i>9</i>
Ciclofosfamida	<i>10</i>
Micofenolato de mofetil.....	<i>11</i>
Azatioprina	<i>11</i>
Inibidores da calcineurina	<i>12</i>
Imunoglobulina intravenosa	<i>13</i>
Tratamento Biológico e Outras Terapêuticas Inovadoras	<i>13</i>
Belimumab	<i>14</i>
Rituximab	<i>15</i>
Terapêuticas promissoras.....	<i>16</i>
DISCUSSÃO	<i>18</i>
CONCLUSÃO.....	<i>20</i>
APÊNDICE.....	<i>21</i>
REFERÊNCIAS.....	<i>24</i>

LISTA DE FIGURAS

Tabela I - Sumário de ensaios clínicos recolhidos na presente dissertação, que estudaram o potencial benefício de fármacos e outros agentes no tratamento de nefrite lúpica.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune crónica com uma prevalência global estimada de 20 a 70 por 100 000 habitantes, afetando mais comumente mulheres em idade reprodutiva. Apresentando uma etiologia multifatorial que engloba aspetos genéticos, hormonais e ambientais, pode afetar virtualmente qualquer órgão, o que resulta numa miríade de possíveis sintomas e sinais clínicos com divergências manifestas tanto no curso da doença como entre indivíduos afetados.^{1,2}

Entre uma das afeções mais comum da patologia, encontra-se a renal, estimando-se que cerca de 40% dos doentes com LES venha a padecer de nefrite lúpica, que geralmente se desenvolve precocemente no curso da doença, podendo mesmo estar presente no diagnóstico inicial. Os fatores de risco para desenvolvimento de nefrite lúpica incluem idade jovem, sexo masculino e proveniência não-europeia, sendo que indivíduos africanos e hispânicos apresentam um maior risco de desenvolver formas histopatológicas de doença mais severas, concentrações séricas de creatinina mais elevadas e uma menor resposta ao tratamento.³⁻⁶

Na maioria dos casos, a nefrite lúpica é uma entidade inicialmente assintomática, o que demonstra a imprescindibilidade de um seguimento rigoroso dos indivíduos com LES através de monitorização regular, tanto clínica como analítica. Apesar da sintomatologia frequentemente inexistente ou pouco específica (que pode incluir proteinúria, hematúria e declínio da função renal), o espectro de alterações renais possíveis é extenso, o que reflete a heterogeneidade da doença. De facto, de acordo com a classificação em fenótipo histopatológico da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS), a nefrite lúpica abarca desde doença mesangial mínima (classe I) a doença esclerótica avançada (classe VI), sendo que esta subdivisão em classes procura guiar o tratamento e espelhar as distintas implicações prognósticas subjacentes.⁷⁻⁹

Nos últimos anos, as perspetivas de um *outcome* favorável num doente com LES são significativas, estando relatado um aumento da probabilidade de sobrevivência 5 anos após o diagnóstico de menos de 50%, na década de 1950, para aproximadamente 95%, em anos recentes. Equaciona-se que tal tenha acontecido principalmente devido a um diagnóstico mais precoce da doença e a uma melhoria no seu tratamento (com o surgimento de imunossuppressores e de alternativas viáveis na doença renal crónica terminal), bem como a uma gestão mais eficaz das comorbilidades inerentes à patologia.¹⁰

O tratamento da nefrite lúpica envolve tipicamente duas fases, a fase de indução e a fase de manutenção, e o seu objetivo primordial consiste na estabilização da função renal ou, pelo

menos, em evitar o seu declínio progressivo, procurando prevenir *flares* de doença e gerir comorbilidades. As opções terapêuticas são diversas, sendo que o tratamento farmacológico convencional assenta sobretudo no uso de imunossuppressores clássicos (nomeadamente corticosteroides, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e azatioprina), que permanecem a terapêutica de primeira linha, na maioria dos casos, tendo-se assistido a poucas alterações nas últimas décadas. Apesar da introdução destes fármacos ter alterado profundamente o tratamento da nefrite lúpica, estima-se que 20 a 70% dos doentes sejam refratários a terapêutica imunossupressora *standard*.^{7,11-13}

Não obstante a melhoria no prognóstico, indivíduos com LES apresentam ainda um risco de mortalidade 1 a 5 vezes superior relativamente à população geral. Ademais e no caso particular da nefrite lúpica, há uma probabilidade considerável de evolução para doença renal crónica terminal (DRCT), sendo que aproximadamente 10 a 30% dos doentes apresenta risco de a vir a desenvolver 10 anos após diagnóstico do atingimento renal de LES. De facto, nas últimas décadas, a progressão para DRCT nos doentes com nefrite lúpica não tem diminuído, *flares* lúpicos continuam a ocorrer regularmente e os múltiplos efeitos adversos do uso sistémico de imunossuppressores (em particular, infeção, infertilidade e malignidade) não são de desprezar. Deste modo, é discernível antever que a nefrite lúpica representa um fator de mau prognóstico no contexto de LES, interferindo na qualidade de vida dos doentes e contribuindo para uma morbimortalidade considerável.^{4,10,13-16}

Neste âmbito, novos estudos têm vindo a ser desenvolvidos com o objetivo primordial de identificar o tratamento imunossupressor ideal, que permita não só melhorar o prognóstico desta patologia, mas também de minorar os efeitos colaterais do tratamento tradicional. Consequentemente, tem-se vindo a assistir a uma mudança de paradigma, com novos fármacos, nomeadamente biológicos, a começarem gradualmente a serem introduzidos no leque de alternativas terapêuticas viáveis, com resultados encorajadores.

MÉTODOS

Para a elaboração deste artigo de revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa e seleção de artigos científicos com recurso à plataforma *PubMed*, procedendo-se à utilização das seguintes palavras-chave, de forma isolada ou em combinação: *Lupus nephritis; Systemic lupus erythematosus; Treatment; Immunosuppression; Biological therapy; Targeted therapy*.

A pesquisa incidiu em artigos publicados nos últimos 10 anos (entre o período de janeiro de 2014 e fevereiro de 2024), nas modalidades de ensaio clínico randomizado controlado, meta-análise e revisão sistemática, escritos em língua inglesa e publicados em revistas ou livros da especialidade. Excluíram-se artigos cujo foco primário não consistisse no tratamento de nefrite lúpica, de outras línguas e cujo texto completo não estivesse disponível.

Em primeira instância, os artigos foram selecionados com base no título e resumo e, posteriormente, filtrados de acordo com a relevância clínica, atualidade e enquadramento no tema da dissertação. Subsequentemente, foram ainda escrutinadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados, sendo considerados aquelas com maior pertinência.

Para compreensão dos mecanismos de ação dos fármacos em estudo, assimilação do paradigma atual quanto ao tratamento da nefrite lúpica e perceção das perspetivas quanto a investigações futuras referentes à temática, foram também consultados artigos de revisão bibliográfica.

DESENVOLVIMENTO

Imunopatologia

A percepção dos mecanismos que envolvem a imunopatologia do LES e, especificamente, da nefrite lúpica é de primordial importância no desenvolvimento de fármacos eficazes no tratamento, bem como na seleção de novos alvos terapêuticos que possam ser de interesse para o *outcome* dos doentes.

No desenvolvimento de LES há uma progressão gradual de um estado imunológico normal para um estado autoimune patológico. De facto, inicialmente, há uma fase de autoimunidade benigna, com presença de autoanticorpos (nomeadamente, anticorpos antinucleares, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La e/ou antifosfolipídicos), mas ausência de manifestações clínicas. Posteriormente, principia uma fase marcada pela presença de um acréscimo de autoanticorpos (especificamente, anticorpos anti-dsDNA, anti-Sm e anti-ribonucleoproteína nuclear) e pelo concomitante início de sinais e sintomas, que culminam na apresentação clássica da patologia.¹⁷

Primeiramente, no processo de perda de tolerância imunológica, há uma miríade de fatores que resulta na externalização de autoantígenos imunogénicos intracelulares e que inclui: polimorfismos genéticos (entre os quais desregulação do sistema complemento, diminuição da atividade de nucleases e alterações da apoptose), fatores ambientais (como tabaco, agentes industriais, alterações da microbiota intestinal e radiação UV), fatores hormonais, infeções e alterações da metilação do DNA e RNA.^{18–20} A libertação de componentes intracelulares leva à ativação de recetores tipo Toll (TLR) de células apresentadoras de antígeno, o que inicia a transcrição de interferão tipo I (IFN-I) e outras citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-12, TNF- α , fator de ativação de células B (BAFF) e ligando indutor da proliferação (APRIL). Consequentemente, ocorre a hiperativação de linfócitos B e T e a sua constante interação conduz à produção de autoanticorpos de alta afinidade por parte dos linfócitos B.^{21–23}

Particularmente, a nefrite lúpica é considerada uma forma clássica de glomerulonefrite associada a imunocomplexos, ou seja, à produção de autoanticorpos sucede a sua ligação a autoantígenos renais culminando na formação de imunocomplexos, que se acumulam no glomérulo. Esta deposição renal desencadeia uma resposta inflamatória local, que envolve dano mediado pelo sistema complemento, ativação de células do estroma renal e recrutamento de células pró-inflamatórias.^{3,19,23}

Diagnóstico e Biópsia Renal

A identificação de nefrite lúpica pode ser intrincada, tendo em conta a frequente ausência de clínica sugestiva, sobretudo em fase precoce de doença. A manifestação mais habitual é a proteinúria e frequentemente surge também hematúria, insuficiência renal e hipertensão arterial. Consequentemente, deve ser sempre suspeitado envolvimento renal em caso de proteinúria $\geq 0,5\text{g/dia}$ ou relação proteína-creatinina $\geq 500\text{ mg/g}$; sedimento urinário ativo com hematúria persistente (ou seja, 3 ou mais glóbulos vermelhos, a maioria dos quais dismórficos, por campo de grande aumento) e/ou cilindros celulares; e/ou declínio da taxa de filtração glomerular não atribuível a outra causa.^{3,7,11}

Deste modo, todos os indivíduos que padecem de LES devem ser submetidos a monitorização renal regular com medição de creatinina sérica, avaliação urinária (tira-teste/análise sumária de urina e sedimento urinário), determinação da relação proteína-creatinina e avaliação serológica (anti-dsDNA e complemento, nomeadamente níveis de C3 e C4). A frequência desta avaliação deve ser adaptada a cada doente, tendo em conta fatores como manifestações clínicas presentes, gravidade da doença e também frequência e severidade de *flares* prévios. Para a maioria dos doentes com doença ligeira inativa é aconselhado um *follow-up* com intervalos de três a seis meses.^{7,11,24}

Nos casos em que achados clínicos ou laboratoriais sejam sugestivos de envolvimento renal, deve ser considerada a realização de biópsia do rim que permite não só a confirmação do diagnóstico, mas também a exclusão de outras causas de lesão renal, determinação do subtipo histopatológico da nefrite lúpica e avaliação da atividade de doença, elementos importantes para a escolha do tratamento.^{3,7,11}

Quanto à classificação histopatológica, a ISN/RPS subdivide a nefrite lúpica em 6 classes distintas, que apresentam, por si só, diferentes implicações clínicas, terapêuticas e prognósticas:

- Mesangial mínima (classe I), forma mais ligeira de envolvimento glomerular, raramente diagnosticada tendo em conta a ausência de manifestações clínicas e laboratoriais que justifiquem a realização de biópsia renal. Tem um excelente prognóstico e, nos casos em que é realizada biópsia, é demonstrada exclusivamente acumulação de imunocomplexos no mesângio visualizados em imunofluorescência ou microscopia eletrónica, com uma aparência normal na microscopia ótica.^{8,9}
- Mesangial proliferativa (classe II), que apresenta também um bom prognóstico e se distingue da classe I pela presença de hiper celularidade mesangial, observada em

microscopia ótica. Similarmente à classe I, pode ser visualizada deposição de imunocomplexos no mesângio em imunofluorescência ou microscopia eletrónica.^{8,9}

- Focal (classe III), definida por envolvimento inferior a 50% dos glomérulos na microscopia ótica e deposição subendotelial de imunocomplexos (com envolvimento ou não do mesângio) na microscopia eletrónica.^{8,9}
- Difusa (classe IV), o padrão histológico mais frequentemente encontrado em biópsia, representado a forma mais severa de nefrite lúpica. Caracteriza-se por um envolvimento igual ou superior a 50% dos glomérulos na microscopia ótica e deposição subendotelial de imunocomplexos (com envolvimento ou não do mesângio) na microscopia eletrónica. Subdivide-se ainda em segmentar, quando a maioria das lesões é segmentar (ou seja, envolvem menos de metade do tufo glomerular); e global, quando a maioria das lesões é global (ou seja, envolvem mais de metade do tufo glomerular). Frequentemente, apresenta-se com crescentes celulares e sinais de atividade (infiltrado inflamatório, necrose fibrinóide, etc.).^{8,9}
- Membranosa (classe V), que apresenta espessamento difuso da parede do capilar glomerular na microscopia ótica e deposição subepitelial de imunocomplexos (com envolvimento ou não do mesângio) em imunofluorescência ou microscopia eletrónica, podendo ocorrer isoladamente ou em conjunto com as classes III ou IV.^{8,9}
- Esclerótica avançada (classe VI), quando 90% ou mais dos glomérulos se encontram globalmente esclerosados, não havendo atividade residual. A identificação desta classe é relevante dada a improbabilidade de imunossupressão exercer um efeito benéfico nestes doentes.^{8,9}

Para além das glomerulopatias, há ainda outros padrões de lesão renal no contexto de LES, nomeadamente, devido a microangiopatia trombótica, nefrite tubulointersticial, doença renovascular e nefrotoxicidade devido a fármacos.³

Tratamento Convencional

O tratamento da nefrite lúpica é substancialmente baseado na classe, tal como supramencionado, e está dependente do uso de imunossupressores clássicos, tendo-se assistido a poucas alterações do paradigma nos últimos anos. O tratamento com estes fármacos envolve, comumente, duas fases: a fase de indução que implica a administração de altas doses de imunossupressores num curto espaço de tempo (tipicamente 3 a 6 meses) e em que se procura controlar a inflamação renal, reduzir o dano renal e atingir remissão; e a fase de manutenção, que

requer o uso prolongado de imunossupressores em níveis séricos inferiores (e, consequentemente, menos tóxicos), de forma a manter remissão, minimizar o risco de *flares* renais e evitar a progressão da doença para DRCT. De salientar, que a duração do tratamento de manutenção é uma decisão individualizada, que deve ter em conta inúmeros fatores como a magnitude da resposta ao tratamento, o período livre de *flare*, as manifestações extra-renais de LES e a escolha dos doentes.^{3,11}

De realçar que, para além do uso de imunossupressores, um ponto crucial no tratamento dos doentes com nefrite lúpica, independentemente da classe, envolve a gestão das suas comorbilidades. Deste modo, poderá ser útil o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona com fármacos como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), que apresentam efeito não só anti-hipertensivo, mas também anti-proteinúrico. Ademais, tendo em conta que LES é um fator de risco que promove aterosclerose, deve-se realizar uma avaliação do risco cardiovascular e, se tal se justificar, iniciar antilipidémicos (nomeadamente, estatinas). Entre outras precauções, também se recomenda a vacinação contra a gripe e anti-pneumocócica.^{7,11,12}

Quanto ao tratamento específico de cada classe, as classes I e II estão associadas a uma boa função renal, sendo expectável que estes doentes tenham um bom prognóstico. Por essa razão, na maioria dos casos, não é necessário tratamento imunossupressor específico para a nefrite lúpica. Nalguns casos de classe II pode-se considerar iniciar terapêutica imunossupressora, especialmente quando é demonstrada progressão para doença renal mais avançada ou quando se confirma podocitopatia, sendo que o tratamento de escolha requer, geralmente, o uso de corticosteroides em altas doses durante um curto período, de maneira similar à doença de lesões mínimas.^{7-9,11,12}

Por outro lado, em doentes com nefrite lúpica proliferativa (classe III ou IV com ou sem componente de classe V), está recomendado um tratamento inicial que inclua o uso de corticosteroides com micofonolato de mofetil (MMF) ou ciclofosfamida (CFF) ou ainda MMF com um inibidor da calcineurina. Para tratamento de manutenção, está preconizada a utilização de MMF ou azatioprina em conjunto com corticosteroides.^{7,11,12}

Em contrapartida, a nefrite lúpica membranosa pura (ou seja, classe V que não ocorre com componentes de classe III ou IV) é um subtipo pouco comum de nefrite lúpica (cerca de 5 a 10% de todos os casos), sendo reduzido o número de ensaios clínicos randomizados controlados que investigue o seu tratamento. Por conseguinte, não há consenso evidente quanto ao regime terapêutico mais adequado, sendo que a principal recomendação para o uso de imunossupressores nesta entidade consiste na sua presença concomitante com proteinúria persistente na faixa nefrótica à qual se alia a ausência de resposta a terapêutica com IECA ou ARA. Consequentemente,

a maioria das opções de tratamento prevê o uso de corticosteroides com MMF, CFF ou inibidores da calcineurina, sendo os esquemas de indução e manutenção semelhantes ao da nefrite lúpica proliferativa. Nalguns casos, pode ainda ser considerada terapêutica tripla com corticosteroides, inibidor da calcineurina e MMF ou corticosteroides, belimumab e MMF.^{7,11,12,25}

Nos casos em que não é possível alcançar remissão após terapêutica imunossupressora de indução adequada, levanta-se a hipótese de se estar perante doença refratária. Uma reavaliação completa, incluindo da adesão ao tratamento, é aconselhada, podendo mesmo considerar-se a repetição de biópsia renal. Caso se confirme a suspeita, há outras opções de tratamento viáveis, nomeadamente regimes alternativos de fármacos imunossupressores clássicos (na maioria dos casos, se prescrito primeiramente regime de indução com MMF, procede-se à administração de CFF e vice-versa), terapêutica *multitarget* (inibidor da calcineurina associado a MMF e corticoides), imunoglobulina intravenosa ou ainda a introdução na terapêutica de agentes biológicos (nomeadamente, rituximab e belimumab). De facto, o tratamento de casos de doença refratária é de primordial importância, dado que estão associados a um pior prognóstico com risco acrescido de evolução para DRCT e maior mortalidade.^{3,7,11,12}

Por último, em doentes que evoluem para DCRT, é necessário implementar terapêutica substitutiva da função renal. Tanto a hemodiálise como a diálise peritoneal demonstraram ser modalidades de tratamento pré-transplante eficazes e que oferecem um *outcome* clínico semelhante e favorável. Ainda assim, o transplante renal permanece o *gold standard* de tratamento nesta fase da doença, sendo um método seguro que está associado a melhores taxas de sobrevivência relativamente a doentes que não são submetidos a transplante. Contudo, estudos demonstram que poderá haver um risco significativo de mortalidade e de rejeição do transplante em doentes com nefrite lúpica comparativamente a indivíduos com DRCT por outras etiologias, sendo que *flares* lúpicos podem ocorrer mesmo em doentes sob imunossupressão pós-transplante renal. É, assim, imprescindível escolher um plano de tratamento personalizado e holístico com seguimento rigoroso de modo a assegurar um bom prognóstico a longo prazo.^{11,26–28}

Hidroxicloroquina

O uso de hidroxicloroquina no tratamento de LES é consensual, incluindo na presença de nefrite lúpica e em grávidas, e está recomendado a longo prazo em todos os doentes que não apresentem contraindicações, de acordo com a Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (EULAR), Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e grupo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO). Trata-se de um antimalárico que demonstrou eficácia tanto na redução do número de *flares* como no retardar da progressão da doença renal, contribuindo para a diminuição

da mortalidade.^{7,11,12,29,30} O seu mecanismo de ação prende-se, sobretudo, com a sua capacidade de acumulação nos lisossomas, inibindo os TLR e impedindo, dessa forma, a produção de IFN-I e outras citocinas inflamatórias.³¹

Apesar do seu perfil relativamente seguro, um dos efeitos mais severos do uso crónico deste fármaco consiste na retinopatia, sendo que a Academia Americana de Oftalmologia recomenda que não se exceda uma dose diária superior a 5 mg/kg, com ajuste à taxa de filtração glomerular (TFG). Apesar de uma dose mínima não estar totalmente definida, doses de 2-3 mg/kg/dia demonstraram ser pouco eficazes e de estar associadas a um maior risco de *flare* lúpico.³²

Corticosteroides

Os corticosteroides são amplamente utilizados no tratamento de nefrite lúpica, tendo em conta o seu efeito imunossupressor e anti-inflamatório. Apesar da sua manifesta eficácia, o seu uso não é inócuo, havendo um risco acrescido de hipertensão arterial, intolerância à glucose e eventos cardiovasculares, predisposição para infeções e aumento de peso, maior incidência de osteoporose, tendência para depressão e ansiedade, bem como outros efeitos adversos tempo e dose-dependentes. Desta forma, apesar de não haver consenso quanto à dose e duração ideais do tratamento nos doentes com nefrite lúpica, têm-se procurado estratégias que permitam diminuir a exposição prolongada e cumulativa a corticosteroides no decurso da doença.³³

No tratamento de nefrite lúpica classe III/IV, há predileção por regimes que privilegiam o uso da menor dose possível de corticosteroides desde o início. Por essa razão, a terapêutica de indução inclui, numa primeira instância, pulsos de metilprednisolona por via intravenosa numa dose que varia entre os 0,25 e 1 g/dia durante 1 a 3 dias. Posteriormente, administra-se uma dose de corticosteroides de 0,5-1 mg/kg/dia por via oral, tendo-se demonstrado uma eficácia semelhante a regimes de elevadas doses iniciais de corticosteroides com um menor número de efeitos adversos. De seguida, o tratamento de manutenção pressupõe uma redução paulatina até à dose mínima necessária para o controlo da doença e das manifestações extra-renais. De acordo com a EULAR, em certos casos de doença quiescente estável durante pelo menos 3 a 5 anos, pode-se considerar descontinuação gradual destes fármacos.^{7,11,12,29}

Apesar de terem uma eficácia menos definida no contexto da nefrite lúpica classe V pura, os corticosteroides desempenham um papel relevante no seu tratamento, especialmente em casos de proteinúria persistente e/ou declínio progressivo da função renal que não sejam responsivos a tratamento de bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{7,11,12}

Ciclofosfamida

A CFF é um fármaco de 1ª linha no tratamento de indução de nefrite lúpica. Trata-se de um agente alquilante e o seu mecanismo de ação consiste na disrupção da replicação de DNA, o que causa um efeito citotóxico em células que se encontram em proliferação ativa, nomeadamente linfócitos B e T.³⁴

Apesar de ser um fármaco eficaz, que apresenta uma boa relação custo-benefício e que apresenta uma administração intravenosa e, por isso, vantajosa em doentes que têm dificuldade em aderir a um regime oral, os efeitos adversos da CFF não são de desprezar e incluem leucopenia, vulnerabilidade a infeções, toxicidade gonadal com perda precoce de fertilidade, alopecia, cistite hemorrágica e um maior risco de desenvolver tumores, nomeadamente uroepiteliais. Neste contexto e na tentativa de assegurar a aplicação segura do fármaco, foi realizado um estudo multicêntrico em doentes com nefrite lúpica proliferativa de descendência europeia (*Euro-Lupus Nephritis Trial*), em que 90 doentes foram aleatoriamente atribuídos, numa proporção 1:1, a um regime de alta dose ou baixa dose de CFF. Este ensaio clínico corroborou que um regime de baixa dose de CFF não estava associado a diferenças estatisticamente significativas em termos de eficácia comparativamente com regimes clássicos de alta dose.³⁵

Apesar da aparente eficácia de doses reduzidas de CFF, tem-se verificado que em populações não caucasianas há uma tendência para formas mais agressivas de doença. Deste modo, considerando a relativa escassez de dados quanto a estudos em indivíduos de outras etnias, há dúvidas quanto à eficácia de esquemas de baixa dose de CFF neste grupo de doentes.^{36,37}

Deste modo, atualmente, há fundamentalmente 2 regimes de indução previstos pelas *guidelines* para o tratamento de nefrite lúpica proliferativa que incluem CFF por via intravenosa juntamente com corticosteroides: regime *Euro-Lupus*, de baixa dose, recomendado pelas *guidelines* da EULAR (500 mg a cada 2 semanas, num total de 6 doses); e outro esquema que prevê a utilização de CFF em alta dose (0,5 a 1 g/m² mensalmente, durante 6 meses). Em ambos é expectável uma mudança de fármaco imunossupressor na terapêutica de manutenção, sendo as opções preferenciais MMF ou azatioprina.^{7,12,29,30}

Comparativamente com o MMF, a CFF parece ser um fármaco mais eficaz em doentes que se encontram em maior risco de insuficiência renal, ou seja, com TFG inferior a 60 ml/min/1.73 m², presença histológica de crescentes celulares e/ou necrose em > 25% dos glomérulos. Assim, nestas circunstâncias, a EULAR preconiza a CFF como agente preferencial para tratamento de indução, num regime de alta dose, que confere uma resposta mais célere e robusta.^{11,12,38}

Micofenolato de mofetil

O MMF exerce um efeito citostático nos linfócitos ao inibir a enzima inosina monofosfato desidrogenase, bloqueando a via de síntese *de novo* de nucleótidos de guanosina. O seu metabolito ativo é o ácido micofenólico (AMF).³⁴ Tal como a CFF, pode ser um fármaco de 1ª linha no tratamento de indução da nefrite lúpica proliferativa, estando recomendada a sua utilização juntamente com corticosteroides, numa dose de 2 a 3 g/dia (ou AMF, numa dose equivalente) de acordo com a EULAR e o ACR.^{7,12,29,30}

De facto, estudos comparativos comprovaram que o MMF tem um perfil de eficácia equivalente ao da CFF na indução de remissão, não estando estabelecida a superioridade de um em detrimento do outro. No entanto, há evidências de uma possível disparidade étnica na eficácia dos dois fármacos, havendo indícios que sugerem que o MMF poderá ser mais eficaz do que a CFF em hispânicos e africanos.³⁸⁻⁴²

Efeitos adversos, nomeadamente falência ovárica prematura, parecem ser inferiores com o uso de MMF, confirmando que este fármaco poderá ser uma alternativa com um melhor perfil de segurança, maior tolerabilidade e menor toxicidade a longo prazo. Consequentemente, surge como o fármaco predileto para tratamento de indução especialmente em jovens e doentes do sexo feminino em idade fértil.³⁸⁻⁴²

Contudo, o MMF pode ter efeitos gastrointestinais marcados e, em doses moderadas a altas, alguns doentes podem não tolerá-lo. Deste modo, em indivíduos com patologia gastrointestinal prévia ou com dificuldade de aderência a tratamento oral, a CFF surge como uma opção mais atrativa.³⁸⁻⁴²

O MMF é ainda agente de 1ª linha no tratamento de manutenção, especialmente se tiver sido o fármaco utilizado no tratamento de indução, estando aconselhada uma dose de 1 a 2 g/dia (ou AMF, numa dose equivalente).^{7,11,12,29}

Azatioprina

A azatioprina é um fármaco de administração oral que se converte em 6-mercaptopurina, permitindo a diminuição da síntese de nucleótidos e, consequentemente, da proliferação de linfócitos.³⁴ Na nefrite lúpica, a sua aplicabilidade restringe-se ao tratamento de manutenção, numa dose de 1,5 a 2 mg/kg/dia.^{7,11,12,29}

A azatioprina é o agente de escolha sobretudo em casos em que não é aconselhado MMF, nomeadamente quando há reações adversas ao tratamento com MMF ou em doentes com perspetivas de engravidar, tendo em conta que MMF está associado a um maior risco de

malformações congénitas e aborto espontâneo. No entanto, não foi inequívoca e consensualmente constatada a primazia do uso de MMF comparativamente com azatioprina no tratamento de manutenção da nefrite lúpica. De facto, de acordo com alguns estudos comparativos realizados, ambos os fármacos parecem apresentar um perfil de eficácia e segurança semelhante, inclusive com um risco de mortalidade e evolução para DRCT idêntico.^{38,43,44} Em contrapartida, um ensaio clínico que reuniu 227 doentes com nefrite lúpica classe III, IV ou V (*ALMS maintenance trial*) concluiu que MMF era superior na manutenção de resposta renal e apresentava um menor risco de recaída comparativamente com azatioprina, em doentes com resposta a tratamento de indução.⁴⁵

Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina são um grupo de fármacos amplamente utilizados na terapêutica imunossupressora pós-transplante de órgão e têm como principal mecanismo de ação a inibição da transcrição de IL-2 e, consequentemente, a supressão da ativação das células T. Inclusive, apresentam um efeito modulatório direto no citoesqueleto dos podócitos, permitindo a redução da proteinúria. Tendo em conta o potente efeito imunossupressor destes agentes e a sua ação a nível renal, tem vindo a ser estudada a sua utilização (especificamente de ciclosporina e tacrolimus) no tratamento de nefrite lúpica, tanto isoladamente como em associação com outros fármacos, com resultados promissores.^{7,34}

De facto, há evidência que sugere que regimes de indução e manutenção que incluam ciclosporina isolada ou juntamente com MMF são eficazes, tendo sido obtida uma resposta favorável tanto a nível renal como na atividade clínica da doença. No entanto, a ausência de mais estudos aliada a efeitos adversos inerentes como hipertensão, nefrotoxicidade e hiperuricemia limitam o seu uso generalizado.^{46,47}

Por outro lado, tacrolimus é um fármaco mais potente do que a ciclosporina e o seu eventual papel na nefrite lúpica tem sido mais amplamente investigado, sobretudo no âmbito da terapêutica *multitarget*, que prevê o uso conjunto de tacrolimus, MMF em baixa dose e corticosteroides. O ensaio clínico mais expressivo comparou o uso de terapêutica *multitarget* como tratamento de indução com ciclofosfamida intravenosa, num grupo de 368 indivíduos asiáticos com nefrite lúpica classe III, IV ou V. Às 24 semanas, verificou-se uma taxa de resposta renal superior no grupo da terapêutica *multitarget*, sendo, no entanto, ligeiramente superior a incidência de efeitos adversos (nomeadamente, infeções). Posteriormente, procedeu-se à extensão desse estudo para avaliação da terapêutica *multitarget* na fase de manutenção, tendo-se verificado uma taxa de recaída diminuta e um número de eventos adversos inferior relativamente ao uso de azatioprina. Efetivamente, estes resultados tornam premente a realização de mais estudos que validem a

eficácia do tratamento *multitarget* e possibilitem o seu uso em doentes que não sejam de etnia asiática.^{48,49}

Deste modo, tendo em conta a sua eficácia e perfil seguro, mas relativa escassez de estudos, os inibidores da calcineurina (especialmente tacrolimus) são maioritariamente recomendados em associação com MMF em esquemas de indução alternativos aos de primeira linha, sobretudo em doentes com proteinúria na faixa nefrótica e lesão extensa dos podócitos.^{7,11}

A voclosporina é um novo inibidor da calcineurina, com uma estrutura semelhante à ciclosporina, mas com uma maior potência e tolerabilidade. De facto, tem vindo a ser estudada a sua eficácia e segurança no tratamento da nefrite lúpica, nomeadamente no ensaio clínico AURORA 1 (fase III, multicêntrico, randomizado e duplo cego), em que 357 doentes com nefrite lúpica classe III, IV ou V foram aleatoriamente atribuídos a um regime com voclosporina ou placebo associado a MMF e corticosteroides. Às 52 semanas, verificou-se uma taxa de resposta renal completa superior no grupo da voclosporina, com um perfil de efeitos adversos semelhante nos dois grupos.⁵⁰ A extensão deste estudo, que avaliou o uso da voclosporina durante 2 anos adicionais, validou a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com este fármaco.⁵¹ Consequentemente, as diretrizes KDIGO de 2024 para o tratamento da nefrite lúpica preconizam como opção terapêutica possível um regime triplo de indução que inclui voclosporina, numa dose de 23,7 mg, duas vezes por dia, com MMF e corticosteroides.⁷

Imunoglobulina intravenosa

A imunoglobulina intravenosa consiste numa preparação purificada de imunoglobulina policlonal, sobretudo do isótopo IgG, proveniente de diferentes dadores humanos.^{52,53}

Apesar da relativa falta de ensaios clínicos controlados com *follow-up* a longo prazo, os dados existentes parecem sugerir a sua eficácia em doentes com nefrite lúpica, tendo-se registado um número reduzido de efeitos adversos. Por conseguinte, a sua utilização pode ser considerada, numa dose de 2g/kg, sendo uma alternativa maioritariamente em doentes refratários ao tratamento convencional e com contraindicações a corticoides ou outros imunossuppressores (nomeadamente, em doentes com infeção concomitante).^{11,52,53}

Tratamento Biológico e Outras Terapêuticas Inovadoras

Apesar da multitude de opções disponíveis para o tratamento da nefrite lúpica, é um dado adquirido que as terapêuticas imunossupressoras clássicas apresentam um risco inerente de

complicações notável e, na maioria dos casos, as taxas de remissão completa continuam insuficientes. Desta forma, perdura ainda a necessidade de introduzir novos fármacos na terapêutica, que revelem uma maior eficácia e um perfil mais seguro, particularmente em doentes que se demonstraram refratários a regimes convencionais.⁵⁴⁻⁵⁸

Não obstante a complexidade implícita dos mecanismos etiológicos da nefrite lúpica, novos regimes terapêuticos têm vindo a ser investigados em resposta aos avanços científicos alicerçados na compreensão dos processos fisiopatológicos subjacentes à patologia. Consequentemente e não obstante a panóplia restrita de fármacos biológicos atualmente disponíveis e aprovados na prática clínica para o tratamento da nefrite lúpica, há um progressivo interesse em ensaios clínicos que procuram estudar agentes biológicos e outras terapêuticas. Efetivamente, a associação destas novas opções de tratamento com a terapêutica *standard* parece levar a um aumento de eficácia com o benefício de limitar a utilização de corticosteroides, minorando, desta forma, a ocorrência dos efeitos adversos associados.⁵⁴⁻⁵⁸

No entanto, embora as perspectivas sejam promissoras, urge a realização de um maior número de ensaios clínicos alargados que procure alcançar um elevado nível de evidência e comprovar os benefícios de introduzir novas terapêuticas no tratamento da nefrite lúpica.⁵⁴⁻⁵⁸

Belimumab

Belimumab é um anticorpo monoclonal IgG1λ humano que bloqueia a ligação de BAFF aos seus recetores nas células B. Desta forma, impede a sobrevivência dos linfócitos B ao inibir a sua proliferação aberrante e reduz a sua diferenciação em plasmócitos.³⁴

Atualmente, o seu uso está aprovado nos Estados Unidos e na Europa para o tratamento de nefrite lúpica em combinação com terapêutica *standard* inicial e subsequente, em doentes com 5 ou mais anos de idade e com autoanticorpos positivos, tendo sido o primeiro agente biológico a ser preconizado para o tratamento da patologia.^{7,11,12}

O potencial papel de belimumab no tratamento da nefrite lúpica tem sido dissecado. BLISS-LN foi um ensaio clínico fase III, multicêntrico, multinacional e randomizado em que um grupo de 448 doentes com nefrite lúpica classes III, IV ou V foi submetido, numa proporção de 1:1, a tratamento com belimumab intravenoso (10 mg/kg) ou placebo, juntamente com tratamento *standard* (tratamento de indução com CFF intravenosa e tratamento de manutenção com azatioprina ou tratamento de indução e manutenção com MMF). De facto, este estudo demonstrou uma resposta renal mais significativa nos doentes cuja terapêutica incluía belimumab, não havendo um incremento de efeitos adversos neste grupo.⁵⁹ Ademais, uma análise secundária do mesmo estudo permitiu constatar que o regime com belimumab diminui o risco de *flare* a longo prazo e

decrece a TFG mais paulatinamente comparativamente com o tratamento *standard*, podendo ser útil na preservação da função renal e no retardar da progressão para DRCT. No entanto, estes achados verificaram-se sobretudo em doentes com uma relação proteína-creatinina inferior a 3g/g.⁶⁰ Posteriormente, a fase *open-label* do estudo BLISS-LN solidificou a tolerabilidade ao tratamento com belimumab, não tendo identificado novos achados preocupantes relativamente à sua segurança.⁶¹

Efetivamente, o consenso parece determinar que belimumab é um fármaco eficaz e seguro, associado a reduzidos efeitos adversos e que permite reduzir o uso de corticosteroides. Deste modo, é considerado como um fármaco passível de ser adicionado ao tratamento *standard*, especialmente nos casos de doença não responsiva.^{11,62}

Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao CD20, marcador de superfície exposto nas células B, induzindo a sua apoptose e reduzindo a sua proliferação através de citotoxicidade dependente de anticorpos e mediada pelo sistema complemento. Trata-se de um fármaco com uso importante no tratamento de artrite reumatoide e vasculite e, apesar de ser frequentemente utilizado *off-label* na prática clínica diária no controlo de LES (incluindo em doentes com nefrite lúpica) resistente a tratamento, o seu papel neste contexto não se encontra claramente estabelecido, não havendo ainda conclusões definitivas quanto à sua eficácia.^{34,63}

Um ensaio clínico fase III randomizado controlado com placebo (LUNAR) avaliou a eficácia e segurança do rituximab num grupo de 144 doentes com nefrite lúpica classe III ou IV tratados concomitantemente com MMF e corticoides. Apesar de se ter verificado uma resposta renal mais intensa e maior redução dos níveis de anti-dsDNA e C3/C4 nos doentes sujeitos a tratamento com rituximab, não houve uma melhoria dos resultados clínicos após um ano de tratamento.⁶⁴ No entanto, levantou-se a hipótese de que o intenso regime imunossupressor de base com administrações repetidas de 1g metilprednisolona e altas doses de MMF tenham prejudicado a evidência do benefício da associação de rituximab à terapêutica.⁶⁵

Efetivamente, assiste-se ao uso de rituximab na prática clínica em doentes com nefrite lúpica refratária sobretudo com base em evidência observacional. Numa revisão sistemática de 26 casos clínicos reportados que abarcou no total 300 doentes com nefrite lúpica não responsiva, verificou-se uma resposta sustentada completa ou parcial nos indivíduos sujeitos a terapêutica com rituximab em 87, 76, 67 e 76% dos doentes com nefrite lúpica classe III, IV, V e mista, respetivamente.⁶⁵

Deste modo, de acordo com a EULAR, o ACR e o grupo KDIGO, uma das alternativas para o tratamento de nefrite lúpica refratária a tratamento convencional ou de doença renal severa passa por adicionar rituximab à terapêutica de indução *standard* numa dose de 1000 mg nos dias 0 e 14 de tratamento.^{7,11,12,66}

O potencial uso de terapêutica sequencial com rituximab e belimumab para nefrite lúpica refratária também tem sido investigado. CALIBRATE, um ensaio clínico fase II randomizado, envolveu 43 doentes com nefrite lúpica e estudou um regime que incluiu rituximab, corticoides e CFF seguido de terapêutica de manutenção com belimumab. Este regime demonstrou-se seguro e fez antever que poderia ser vantajosa a aplicação dos dois fármacos em doentes não responsivos a tratamento *standard*.⁶⁷

Terapêuticas promissoras

As células B desempenham um papel chave na patogénese de LES, tendo-se comprovado que terapêuticas que resultam na sua depleção podem ser eficazes ao causar diminuição da produção de autoanticorpos. Deste modo, tem-se investigado o papel de outros anticorpos monoclonais anti-CD20 para além de rituximab, entre os quais obinutuzumab, tendo-se obtido resultados favoráveis.^{68,69} Outros anticorpos anti-CD20 foram também estudados no passado, nomeadamente ocrelizumab, mas a sua eficácia ficou aquém do esperado.⁷⁰

Outra abordagem que poderá ser promissora relaciona-se com a interrupção da interação entre as células T e as células B (ou outras células apresentadoras de antígenos). Neste âmbito, uma das vias principais de coestimulação das células T envolve a ligação das moléculas CD80 e CD86 (presente na superfície das células apresentadoras de antígenos) ao recetor CD28 nos linfócitos T. O abatacept inibe seletivamente esta via de coestimulação ao ligar-se especificamente a CD80 e a CD86, mas não ficou totalmente comprovado que esta proteína de fusão melhorasse o *outcome* de nefrite lúpica.^{71,72} Por outro lado, outra via de interação compreende CD40 (presente nas células B) e CD40L (presente nas células T). BI 655064, um anticorpo anti-CD40, tem vindo a ser estudado em ensaios clínicos, podendo ter um futuro papel no tratamento da nefrite lúpica.⁷³

Tal como mencionado anteriormente, as citocinas pró-inflamatórias desempenham uma função importante nos processos que culminam em lesão renal, sendo alvos atrativos para o tratamento de nefrite lúpica. O sirukumab, por exemplo, é um anticorpo monoclonal que visa a via dependente da IL-6, inibindo os seus efeitos pró-inflamatórios, que não se demonstrou eficaz em ensaios clínicos.⁷⁴ Em contrapartida, anifrolumab, um anticorpo monoclonal que se liga à subunidade 1 do recetor de IFN-I, revelou-se promissor, carecendo de mais estudos que comprovem a sua eficácia e segurança.⁷⁵ Outra citocina em análise consiste em TWEAK, um indutor de apoptose

TNF-*like* envolvido em processos de inflamação, ativação vascular, proliferação de células mesangiais e fibrose renal. B1B023, anticorpo monoclonal anti-TWEAK, foi sujeito a investigação da qual se concluiu que não advinha benefício em adicionar à terapêutica *standard* de nefrite lúpica.⁷⁶

As células estaminais mesenquimatosas apresentam uma capacidade imunomoduladora considerável, podendo ser agentes terapêuticos potenciais em doenças autoimunes. Apesar de se terem obtido resultados auspiciosos em modelos animais, a sua utilidade no tratamento da nefrite lúpica em humanos não foi ainda comprovada.⁷⁷⁻⁷⁹

O desenvolvimento de células T geneticamente modificadas para expressarem à sua superfície um recetor de antigénio quimérico (CAR) tem vindo a ser investigado no contexto oncológico. A expressão de CAR direcionada ao antigénio de superfície CD19 tem um efeito de depleção de células B, levantando-se a hipótese de que células CAR-T também poderão ter aplicabilidade no tratamento de LES, particularmente em casos de nefrite lúpica. De facto, um estudo que incluiu 5 doentes com LES refratária demonstrou remissão de nefrite lúpica após tratamento com células CAR- T, verificando-se uma melhoria da proteinúria e dos níveis de creatinina, complemento e de anti-dsDNA.⁸⁰ Um estudo multicêntrico fase I/II (KYSA-1) que pretende investigar o uso de células CAR-T anti-CD19 em 32 doentes com nefrite lúpica refratária encontra-se atualmente em fase de recrutamento.

DISCUSSÃO

A nefrite lúpica é uma complicação assaz frequente de LES e geralmente implica um mau prognóstico de doença, interferindo na qualidade de vida dos doentes e representando um risco acrescido de mortalidade. De facto, é uma entidade cuja gestão representa um desafio significativo, tendo em conta a heterogeneidade subjacente aos seus processos imunopatológicos, da qual resulta uma ampla gama de variações interindividuais que determina respostas distintas à terapêutica administrada. Este trabalho de revisão bibliográfica teve como intuito realizar uma análise compreensiva sobre o estado da arte relativo ao tratamento da nefrite lúpica, com particular enfoque nas opções farmacológicas. Os objetivos primordiais da dissertação consistiram em compreender e fundamentar o uso das opções imunossupressoras clássicas, analisar terapêuticas promissoras em estudo e perspetivar novos fármacos que possam vir a ter resultados benéficos no prognóstico da patologia.

O primeiro passo para o tratamento eficaz de nefrite lúpica consiste num diagnóstico correto, idealmente confirmado por achados histológicos decorrentes de biópsia renal. No caso da patologia abordada, a biópsia renal é importante não só para definir a natureza do envolvimento renal, mas também para determinar o subtipo histológico inerente, fulcral na orientação do tratamento.^{3,7,11}

O tratamento base de nefrite lúpica tem-se mantido relativamente inalterado nas últimas décadas, baseando-se no uso de imunossupressores convencionais. A hidroxicloroquina deve ser administrada em todos os doentes com LES, incluindo aqueles que padecem de nefrite lúpica.^{7,11,12,29,30} Os corticoides são agentes fundamentais que devem ser administrados em caso de *flare*, sendo que a sua dose deve ser progressivamente diminuída durante o tratamento de manutenção e, se possível, totalmente retirada, tendo em conta os inúmeros efeitos adversos que advêm do uso destes fármacos.^{7,11,12,29,33} Por sua vez, o uso de agentes imunomoduladores, nas diferentes fases de tratamento, pode auxiliar na redução do uso de corticoides. Na fase de indução, a escolha recai sobretudo na CFF e no MMF, sendo que ambos os fármacos se demonstraram eficazes. Por um lado, a CFF poderá ter uma maior utilidade em casos graves de doença renal, mas está associada a um maior número de efeitos colaterais, nomeadamente toxicidade gonadal, risco aumentado de infeções, cistite hemorrágica e potencial malignidade a longo prazo. Já o MMF apresenta uma maior tolerabilidade e um perfil mais seguro, sendo o fármaco predileto em populações jovens e em mulheres que pretendam engravidar. Quanto ao tratamento de manutenção, os agentes incluem MMF e azatioprina. Apesar do MMF ser o fármaco de escolha na quase totalidade dos casos, a azatioprina mantém-se uma alternativa aceitável e é preferida em

situações específicas como gravidez.^{7,12,29,30} Embora haja relativa escassez de estudos, comprovou-se também que a adição de inibidores da calcineurina (nomeadamente, tacrolimus e voclosporina) poderia ter algum benefício no tratamento, na medida em que é uma alternativa aos regimes *standard* que permite minorar o uso de corticoides, sendo atualmente uma opção de 2ª linha atrativa.^{7,11}

Apesar do tratamento estabelecido e amplamente utilizado, verifica-se que alguns doentes continuam não responsivos e que *flares* de nefrite lúpica continuam a ocorrer, sem descartar os efeitos adversos de fármacos imunossupressores tradicionais. Tal tem motivado investigação que permita a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à patologia e que possibilite obter evidência quanto à eficácia, tolerabilidade e segurança de fármacos que sejam alternativas à terapêutica *standard*. Neste contexto, belimumab, um anticorpo monoclonal anti-BAFF, foi o primeiro fármaco biológico a ser aprovado para o tratamento de nefrite lúpica, tendo demonstrado benefícios na redução de *flares* e melhoria da resposta renal.^{7,11,12} Rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, é também um agente biológico, que tem sido utilizado *off-label* com bons *outcomes* clínicos, apesar de não ter ficado demonstrada a sua eficácia em ensaios clínicos randomizados.^{7,11,34,63–65}

Entretanto, outros alvos terapêuticos e agentes têm vindo a ser investigados, sendo que inúmeros ensaios clínicos randomizados têm vindo a ser desenvolvidos. As vias mais exploradas incluem aquelas que visam os linfócitos B e T, bem como as citocinas pró-inflamatórias, componentes essenciais da fisiopatologia da nefrite lúpica. Uma visão global dos resultados obtidos em alguns ensaios clínicos pode ser observada em apêndice, na Tabela I. Efetivamente, obinutuzumab e anifrolumab foram alguns dos fármacos que demonstraram um maior potencial e, atualmente, encontram-se a decorrer ensaios clínicos fase III que procuram esclarecer o seu eventual papel no tratamento da patologia.^{68,69,75} Ademais, também há evidência de que abatacept, BI 655064, a combinação de rituximab e belimumab e células CAR-T poderão ser terapêuticas eficazes.^{67,72,73,80}

CONCLUSÃO

A nefrite lúpica é uma complicação severa de LES com uma abordagem terapêutica complexa, que procura não só controlar o processo inflamatório inerente, mas também preservar a função renal do doente.

Apesar do tratamento convencional se ter demonstrado eficaz na redução da atividade de doença, com evidência reunida ao longo de décadas de utilização na prática clínica, *flares* de nefrite lúpica e casos refratários de doença continuam a ocorrer, não sendo desprezíveis os múltiplos efeitos adversos dos imunossuppressores clássicos. De modo, há ainda necessidade de identificar novos fármacos que permitam melhorar o *outcome* e a qualidade de vida dos doentes. A introdução de belimumab e rituximab como opções terapêuticas iniciou uma nova era no tratamento da nefrite lúpica, possibilitando suprir uma resposta aos indivíduos refratários a imunossuppressores clássicos. Ademais, investigação tem vindo a ser realizada com o intuito de desenvolver agentes que tenham como alvo novas vias imunopatológicas, que ofereçam uma maior eficácia e que apresentem menos efeitos adversos. Tendo em conta a marcada heterogeneidade da patologia, tal tem-se revelado um desafio, mas alguns estudos têm obtido resultados promissores.

De facto, tem-se verificado um progresso considerável na seleção de novos alvos terapêuticos, mas urge ainda a realização de um maior número de ensaios clínicos randomizados que elucidem os riscos e os benefícios da utilização de novos fármacos a curto e a longo prazo, de forma a otimizar os protocolos de tratamento da nefrite lúpica e, consequentemente, melhorar o prognóstico dos doentes.

APÊNDICE

Tabela I - Sumário de ensaios clínicos recolhidos na presente dissertação, que estudaram o potencial benefício de fármacos e outros agentes no tratamento de nefrite lúpica.

Agente	Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados
Obinutuzumab, anticorpo anti-CD20 tipo II	Furie et al., 2022	Ensaio clínico fase II randomizado duplo cego controlado com placebo (NOBILITY)	125 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV com ou sem classe V randomizados de forma a receber obinutuzumab ou placebo	Foi demonstrada maior taxa de resposta renal às 52 e 104 semanas no grupo sujeito a MMF, corticoides e obinutuzumab comparativamente com o grupo controlo. Obinutuzumab foi bem tolerado e não se identificaram relações adversas de maior. Mediante estes resultados, um ensaio clínico fase III (NCT04221477) encontra-se a decorrer.
Ocrelizumab, anticorpo anti-CD20	Mysler et al., 2013	Ensaio clínico fase III randomizado duplo-cego controlado com placebo (BELONG)	381 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV com ou sem classe V randomizados de forma a receber placebo, 400 mg de ocrelizumab ou 1000 mg de ocrelizumab	A resposta renal a ocrelizumab não foi estatisticamente superior a placebo e o estudo foi interrompido precocemente devido a alta taxa de infeções no grupo tratado com ocrelizumab.
Abatacept, proteína de fusão	ACCESS Trial Group, 2014	Ensaio clínico fase II randomizado duplo-cego controlado com placebo (ACCESS)	134 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV com ou sem classe V randomizados de forma a receber abatacept ou placebo juntamente com terapêutica <i>standard</i> (CFF seguida de azatioprina)	A adição de abatacept a um regime de baixa dose de CFF seguido de azatioprina não melhorou o <i>outcome</i> de nefrite lúpica às 24 ou 52 semanas.

Abatacept, proteína de fusão	Furie et al., 2014	Ensaio clínico fase II/III randomizado duplo-cego controlado com placebo	298 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV com ou sem classe V randomizados de forma a receber placebo ou abatacept (10 mg/kg ou 30 mg/kg) em associação com MMF	Apesar de não ter sido atingido o <i>outcome</i> primário do estudo, abatacept demonstrou uma melhoria na taxa de resposta renal e foi bem tolerado.
BI 655064, anticorpo anti-CD40	Jayne et al., 2023	Ensaio clínico fase II randomizado duplo-cego controlado com placebo	121 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV com ou sem classe V randomizados (2:1:1:2) de forma a receber placebo ou 120, 180 ou 240 mg de BI 655064	Não foi demonstrada uma resposta renal completa dose-dependente às 52 semanas no grupo sujeito a BI 655064. Análise <i>post-hoc</i> sugeriu que poderia haver benefício em utilizar BI 655064 numa dose de 180 mg.
Sirukumab, anticorpo anti-IL-6	Rovin et al., 2016	Ensaio clínico fase II randomizado duplo-cego controlado com placebo	25 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV randomizados de forma a receber sirukumab ou placebo	Não foi demonstrada eficácia no grupo sujeito a sirukumab, tendo-se também verificado um maior número de efeitos adversos (nomeadamente, infeção).
Anifrolumab, anticorpo anti-IFN-I	Jayne et al., 2022	Ensaio clínico fase II randomizado controlado com placebo (TULIP-LN)	147 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV com ou sem classe V randomizados de forma a receber regime básico de anifrolumab, regime intensivo de anifrolumab ou placebo	Apesar de não ter sido atingido o <i>outcome</i> primário do estudo (mudança na relação proteína-creatinina basal às 52 semanas), o regime intensivo de anifrolumab associou-se a maior taxa de resposta renal completa comparativamente com placebo. Mediante estes resultados, um ensaio clínico fase III (IRIS) encontra-se no processo de recrutamento.

BIIB023, anticorpo anti- TWEAK	Furie et al., 2016	Ensaio clínico fase II randomizado duplo-cego controlado com placebo (ATLAS)	276 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV randomizados de forma a receber BIIB023 ou placebo	A adição de BIIB023 a tratamento <i>standard</i> de nefrite lúpica não melhorou a resposta renal às 52 semanas.
Células estaminais mesenquimatosas	Deng et al., 2017	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	18 indivíduos com nefrite lúpica classe III/IV randomizados de forma a receber células estaminais mesenquimatosas ou placebo	Não foi demonstrado benefício em adicionar células estaminais mesenquimatosas a imunossupressão <i>standard</i> para o tratamento de nefrite lúpica e o ensaio clínico foi abandonado precocemente.

REFERÊNCIAS

1. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):351-356. doi:10.1136/ard-2022-223035
2. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-318. doi:10.1191/0961203306lu2305xx
3. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265-281. doi:10.1053/j.ajkd.2019.10.017
4. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*. 2016;55(2):252-262. doi:10.1093/rheumatology/kev311
5. Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2006;69(10):1846-1851. doi:10.1038/sj.ki.5000243
6. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med*. 2002;112(9):726-729. doi:10.1016/S0002-9343(02)01118-X
7. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Floege J. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(1):S1-S69. doi:10.1016/j.kint.2023.09.002
8. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789-796. doi:10.1016/j.kint.2017.11.023
9. Weening JJ, D’agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-530. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
10. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004;3(6):423-453. doi:10.1016/j.autrev.2004.04.002
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant

- Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-723. doi:10.1136/annrheumdis-2020-216924
12. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(6):797-808. doi:10.1002/acr.21664
 13. Yo J, Barbour T, Nicholls K. Management of refractory lupus nephritis: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2019;11:179-188. doi:10.2147/OARRR.S166303
 14. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology*. 2011;50(8):1424-1430. doi:10.1093/rheumatology/ker101
 15. Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, et al. Trends in the Incidence, Demographics and Outcomes of End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis in the U.S., 1995–2006. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1681-1688. doi:10.1002/art.30293
 16. Neves A, Viveiros L, Venturelli V, Isenberg DA. Promising Experimental Treatments for Lupus Nephritis: Key Talking Points and Potential Opportunities. *Res Rep Urol*. 2023;Volume 15:333-353. doi:10.2147/RRU.S385836
 17. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-1533. doi:10.1056/NEJMoa021933
 18. Lech M, Anders HJ. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1357-1366. doi:10.1681/ASN.2013010026
 19. Birmingham DJ, Hebert LA. The Complement System in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol*. 2015;35(5):444-454. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.08.006
 20. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):497-505. doi:10.1097/BOR.0000000000000318
 21. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):98-108. doi:10.1038/s41584-020-00544-4
 22. Rönnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. *Lupus*. 2008;17(5):394. doi:10.1177/0961203308090020
 23. Xipell M, Lledó GM, Egan AC, et al. From systemic lupus erythematosus to lupus nephritis: The evolving road to targeted therapies. *Autoimmun Rev*. 2023;22(10):103404. doi:10.1016/j.autrev.2023.103404

24. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1269-1274. doi:10.1136/ard.2009.117200
25. Ponticelli C, Moroni G, Fornoni A. Lupus Membranous Nephropathy. *Glomerular Dis.* 2021;1(1):10-20. doi:10.1159/000512278
26. Jiang W, Xu Y, Yin Q. Graft survival and mortality outcomes after kidney transplant in patients with lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2024;46(1):2296000. doi:10.1080/0886022X.2023.2296000
27. Swai J, Zhao X, Noube JR, Ming G. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes comparison between different initial dialysis modalities in end-stage renal disease patients due to lupus nephritis prior to renal transplantation. *BMC Nephrol.* 2020;21:156. doi:10.1186/s12882-020-01811-y
28. Sabucedo AJ, Contreras G. ESKD, Transplantation, and Dialysis in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol.* 2015;35(5):500-508. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.08.011
29. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res.* 2015;67(10):1440-1452. doi:10.1002/acr.22591
30. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089
31. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X211073001. doi:10.1177/1759720X211073001
32. Zanetti CB, Pedrosa T, Kupa LDVK, et al. Hydroxychloroquine blood levels in stable lupus nephritis under low dose (2–3 mg/kg/day): 12-month prospective randomized controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2745-2751. doi:10.1007/s10067-021-05600-2
33. Mejía-Vilet JM, Ayoub I. The Use of Glucocorticoids in Lupus Nephritis: New Pathways for an Old Drug. *Front Med.* 2021;8:622225. doi:10.3389/fmed.2021.622225
34. Yap DYH, Chan TM. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis—Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6231. doi:10.3390/ijms20246231

35. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(01):61-64. doi:10.1136/ard.2008.102533
36. Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, Misra DP, Negi VS. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):557-568. doi:10.1007/s00296-018-3995-3
37. Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9408. doi:10.1097/MD.00000000000009408
38. Mok CC. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(12):1353-1364. doi:10.1586/1744666X.2015.1087314
39. Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):e22328. doi:10.1097/MD.00000000000022328
40. Rath M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89(1):235-242. doi:10.1038/ki.2015.318
41. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology*. 2010;49(1):128-140. doi:10.1093/rheumatology/kep346
42. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009;20(5):1103-1112. doi:10.1681/ASN.2008101028
43. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53(5):834-838. doi:10.1093/rheumatology/ket429
44. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):526-531. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206897
45. Dooley Mary Anne, Jayne David, Ginzler Ellen M., et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1886-1895. doi:10.1056/NEJMoa1014460

46. Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(5):731-743. doi:10.1007/s11255-015-1201-z
47. Yang TH, Wu TH, Chang YL, et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol*. 2018;89(4):277-285. doi:10.5414/CN109325
48. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26. doi:10.7326/M14-1030
49. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3671-3678. doi:10.1681/ASN.2017030263
50. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10289):2070-2080. doi:10.1016/S0140-6736(21)00578-X
51. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(1):59-67. doi:10.1002/art.42657
52. Cajamarca-Barón J, Buitrago-Bohórquez J, Mendoza Orozco JE, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin in patients with lupus nephritis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2022;21(11):103182. doi:10.1016/j.autrev.2022.103182
53. Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous Immunoglobulin in the Therapeutic Armamentarium of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(16):e86. doi:10.1097/MD.0000000000000086
54. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(7):1479-1506.e45. doi:10.1016/j.clinthera.2017.05.359
55. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *BioMed Res Int*. 2019;2019:8142368. doi:10.1155/2019/8142368
56. Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Pharmacology*. 2023;108(1):17-26. doi:10.1159/000527223

57. Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(2):95-100. doi:10.1097/RHU.0000000000001877
58. Oon S, Huq M, Godfrey T, Nikpour M. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled phase 3 trials for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):221-239. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.01.001
59. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-1128. doi:10.1056/NEJMoa2001180
60. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022;101(2):403-413. doi:10.1016/j.kint.2021.08.027
61. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2022;17(11):1620-1630. doi:10.2215/CJN.02520322
62. Zhang H, Chen J, Zhang Y, Zhao N, Xu D. Efficacy and safety of belimumab therapy in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023;45(1):2207671. doi:10.1080/0886022X.2023.2207671
63. Stolyar L, Lahita RG, Panush RS. Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus*. 2020;29(8):892-912. doi:10.1177/0961203320928412
64. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi:10.1002/art.34359
65. Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):106-111. doi:10.1093/ndt/gfs285
66. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1117699
67. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):121-131. doi:10.1002/art.41466

68. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):100-107. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220920
69. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, et al. Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the NOBILITY Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(2):247-254. doi:10.1002/art.42734
70. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Active Proliferative Lupus Nephritis: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase III Study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2368-2379. doi:10.1002/art.38037
71. Askanase A, Byron M, Keyes-Elstein L, et al. Treatment of Lupus Nephritis with Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2014;66(11):3096-3104. doi:10.1002/art.38790
72. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, et al. Efficacy and Safety of Abatacept in Lupus Nephritis: A Twelve-Month, Randomized, Double-Blind Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):379-389. doi:10.1002/art.38260
73. Jayne DR, Steffgen J, Romero-Diaz J, et al. Clinical and Biomarker Responses to BI 655064, an Antagonistic Anti-CD40 Antibody, in Patients With Active Lupus Nephritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(11):1983-1993. doi:10.1002/art.42557
74. Rovin BH, van Vollenhoven RF, Aranow C, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment With Sirukumab (CNTO 136) in Patients With Active Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2174-2183. doi:10.1002/art.39722
75. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):496-506. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221478
76. Galluppi GR, Wisniacki N, Stebbins C. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of BIIB023, an anti-TNF-like weak inducer of apoptosis (anti-TWEAK) monoclonal antibody. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):118-128. doi:10.1111/bcp.12914
77. Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1436-1439. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211073

78. Li W, Chen W, Sun L. An Update for Mesenchymal Stem Cell Therapy in Lupus Nephritis. *Kidney Dis.* 2021;7(2):79-89. doi:10.1159/000513741
79. Zhou T, Liao C, Li HY, Lin W, Lin S, Zhong H. Efficacy of mesenchymal stem cells in animal models of lupus nephritis: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):48. doi:10.1186/s13287-019-1538-9
80. Boulougoura A, Gendelman H, Surmachevska N, Kyttaris VC. Journal Club: Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5(11):624-628. doi:10.1002/acr2.11614

INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMEDICAS ABEL SALAZAR

