

Agentes biológicos no tratamento da nefrite lúpica: avanços e perspectivas.

Eduarda Hansen Harigaya, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Renan Alberto Marim, Farmácia, Centro Universitário Integrado, Brasil,
renan.marim@grupointegrado.br

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica com manifestações multissistêmicas, sendo a nefrite lúpica (NL) uma das complicações mais graves, responsável por elevada morbimortalidade. As terapias convencionais — como corticosteroides, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila — continuam sendo a base do tratamento, apresentando eficácia comprovada na preservação da função renal e redução da mortalidade. Contudo, limitações como altas taxas de recaídas, efeitos adversos significativos e risco de progressão para doença renal crônica evidenciam a necessidade de novas abordagens terapêuticas. O avanço da biotecnologia permitiu o desenvolvimento de agentes biológicos com alvos imunológicos específicos, destacando-se rituximabe, belimumabe e voclosporina. O rituximabe mostrou benefícios em casos refratários, apesar de resultados clínicos divergentes e ausência de consenso sobre seu uso universal. O belimumabe apresentou eficácia consistente, melhorando a resposta renal, reduzindo crises e recidivas quando associado a terapias padrão. A voclosporina, inibidora da calcineurina, proporciona respostas mais rápidas e redução do uso de corticoides, reforçando a eficácia de terapias combinadas. Além disso, terapias emergentes, como o uso de células-tronco mesenquimais, têm demonstrado potencial, embora ainda necessitem de mais evidências clínicas robustas. Conclui-se que o tratamento da NL deve ser individualizado, combinando terapias clássicas e biológicas conforme o perfil clínico do paciente. Os avanços apontam para uma medicina de precisão, com maior eficácia e segurança, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Nefrite lúpica. Agentes biológicos. Terapia convencional.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with multisystem manifestations, with lupus nephritis (LN) being one of the most severe complications, responsible for high morbidity and mortality. Conventional therapies — such as corticosteroids, cyclophosphamide, and mycophenolate mofetil — continue to be the cornerstone of treatment, demonstrating proven efficacy in preserving renal function and reducing mortality. However, limitations such as high relapse rates, significant adverse effects, and the risk of progression to chronic kidney disease highlight the need for new therapeutic approaches. The advancement of biotechnology has enabled the development of biological agents with specific immunological targets, notably rituximab, belimumab, and voclosporin. Rituximab showed benefits in refractory cases, despite divergent clinical results and the absence of consensus on its universal use. Belimumab showed consistent efficacy, improving renal response, reducing crises and relapses when associated with standard therapies. Voclosporin, a calcineurin inhibitor, provides faster responses and reduces the use of corticosteroids, enhancing the efficacy of combined therapies. Furthermore, emerging therapies, such as the use of mesenchymal stem cells, have shown potential, although they still require more robust clinical evidence. It is concluded that the treatment of LN should be individualized, combining classical and biological therapies according to the patient's clinical profile. The advances point toward precision medicine, with greater efficacy and safety, improving the prognosis and quality of life for patients.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Lupus nephritis. Biological agents. Conventional therapy.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica de natureza inflamatória, capaz de afetar múltiplos órgãos e sistemas do corpo humano. Sua principal marca é a formação de autoanticorpos, que atacam tecidos e células saudáveis, resultando em um quadro clínico diversificado. Entre as manifestações, a nefrite lúpica (NL) se destaca por sua gravidade, caracterizando-se como uma inflamação dos glomérulos renais — estruturas essenciais para a filtração sanguínea e a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico do organismo (Andrade et al., 2019).

Estima-se que aproximadamente metade dos indivíduos diagnosticados com LES desenvolvam NL dentro dos primeiros cinco anos de evolução da doença. Quando não controlada de forma adequada, essa condição pode progredir rapidamente para insuficiência renal crônica, exigindo intervenções de alta complexidade e custo elevado, como diálise ou transplante renal (Doria et al., 2021).

O tratamento tradicional da NL geralmente envolve o uso de corticosteróides e imunossuppressores, aplicados em duas etapas: a fase de indução, voltada para o controle imediato da inflamação renal ativa; e a fase de manutenção, que busca reduzir o risco de recaídas e preservar a função dos rins a longo prazo. Embora eficazes, esses fármacos estão frequentemente associados a efeitos colaterais significativos, incluindo imunossupressão intensa, risco de infecções e toxicidade acumulada (Koutsopoulos; Stavropoulou, 2021).

Com o avanço no conhecimento sobre os mecanismos imunológicos que participam do LES e da NL, surgiram novas abordagens terapêuticas, como os agentes biológicos. Desenvolvidos por biotecnologia, esses medicamentos apresentam ação direcionada a alvos específicos do sistema imunológico, como células B, responsáveis pela produção de anticorpos, e células T, que participam da resposta inflamatória. O belimumabe foi o primeiro biológico aprovado para o manejo do LES e, mais recentemente, também para a NL. Outro destaque é a voclosporina, um inibidor da calcineurina que tem demonstrado bons resultados por modular de forma eficaz e segura a função imunológica renal (Furie et al., 2020).

Diante desse panorama, é fundamental discutir o papel dos agentes biológicos no tratamento da NL em comparação às terapias convencionais. A avaliação de sua eficácia, do impacto sobre a progressão da doença e dos possíveis riscos associados representa uma contribuição importante para decisões clínicas mais seguras e embasadas (Rovin et al., 2021).

Este trabalho tem como objetivo analisar o impacto dos agentes biológicos no tratamento da NL em pacientes adultos, comparando sua eficácia e segurança em relação às terapias convencionais. Para isso, busca identificar a incidência

de NL em indivíduos com LES, revisar estudos existentes sobre o uso de biológicos e avaliar os resultados clínicos, índices de remissão, efeitos adversos e qualidade de vida dos pacientes. A partir dessa análise, pretende-se oferecer um panorama claro sobre as alternativas terapêuticas atuais, contribuindo para decisões clínicas mais seguras e para o cuidado individualizado.

MÉTODO

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de analisar e comparar as evidências científicas disponíveis sobre o uso de agentes biológicos em relação aos tratamentos tradicionais no controle da atividade inflamatória e na progressão da NL em pacientes adultos. A pesquisa foi conduzida por meio da coleta, leitura e análise crítica de artigos já publicados.

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando descritores e suas combinações por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*, sendo eles: “Lúpus eritematoso sistêmico”, “nefrite lúpica”, “agentes biológicos”, “terapia biológica”, “tratamento convencional”, “tratamento tradicional”, “inflamação”, “atividade inflamatória”, “progressão da doença” e “pacientes adultos”. Para ampliar o alcance das publicações, as palavras-chave também foram utilizadas em português e inglês, incluindo *Systemic lupus erythematosus*, *lupus nephritis*, *biologic therapy*, *conventional treatment* e *inflammation*.

Foram incluídos na pesquisa os estudos publicados entre 2009 e 2024, disponíveis na íntegra e gratuitamente, que abordassem comparações entre terapias biológicas e tratamentos tradicionais e que estivessem redigidos em português ou inglês. Foram excluídos os artigos duplicados, as revisões de literatura, os trabalhos opinativos, editoriais e aqueles com metodologia inconsistente.

Após a triagem e seleção, os estudos foram analisados de forma qualitativa e descritiva, buscando identificar tendências, resultados clínicos, limitações e lacunas existentes na literatura sobre o uso de agentes biológicos no tratamento da NL. Essa abordagem permitiu sintetizar o conhecimento atual e contribuir para uma melhor compreensão das possibilidades terapêuticas e dos avanços obtidos nessa área.

REVISÃO DE LITERATURA

Foram identificados 153 artigos nas bases de dados consultadas durante a etapa inicial de busca. Após a leitura dos títulos, resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, 11 estudos foram considerados relevantes e selecionados para compor a revisão da literatura, associado a documentos e notícias contendo atualizações no manejo da NL, garantindo maior rigor metodológico e alinhamento ao objetivo proposto.

A análise dos artigos encontrados permitem apresentar que as terapias imunossupressoras clássicas — como corticosteroides, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila — continuam representando a primeira linha terapêutica de escolha para a NL, sobretudo por sua eficácia na preservação da função renal e na redução da mortalidade a longo prazo. Essa linha de tratamento, consolidada ao longo do tempo, ainda é utilizada devido à robustez das evidências que o sustenta. Contudo, os altos índices de recaídas, a toxicidade cumulativa e a evolução de muitos pacientes para doença renal crônica terminal, evidenciam limitações significativas dessas abordagens (Macedo et al., 2020).

Neste contexto, a pesquisa por novas terapias biológicas e imunológicas, como anticorpos monoclonais e inibidores de calcineurina, trouxe um avanço promissor, ampliando as opções de tratamento. O manejo da NL deve ser individualizado, considerando a classe histológica, a gravidade clínica e a tolerância do paciente aos medicamentos (Macedo et al., 2020).

O uso de agentes biológicos tem ampliado as possibilidades terapêuticas no controle da doença (Magro, 2019). Entre eles, o rituximabe se destaca como alternativa em casos de nefrite refratária, especialmente nas variantes mais agressivas, demonstrando benefício em pacientes que não respondem ao tratamento convencional. Seu mecanismo de ação — a depleção seletiva de células B — é considerado promissor para reduzir a inflamação renal; entretanto, os ensaios clínicos apresentam resultados divergentes, o que impede consenso sobre sua eficácia em larga escala. Assim, embora seja um anticorpo monoclonal capaz de atenuar a inflamação e retardar danos renais, seu uso permanece reservado a situações específicas, sem recomendação universalizada, devido às controvérsias quanto aos resultados e aos possíveis efeitos relacionados à imunossupressão (KDIGO, 2024).

Por sua vez, o belimumabe, apresentou resultados mais consistentes: quando usado em conjunto com as terapias tradicionais, melhora a resposta renal, reduz as crises da doença e até diminui o risco de recidivas quando associado aos antimaláricos, devido aos seus múltiplos benefícios imunomoduladores e protetores a longo prazo (Furie et al., 2020). Aprovado para uso clínico, trouxe resultados mais consistentes, quando associado ao tratamento tradicional, ele melhora a resposta dos rins, reduz o número de crises (flares) e se mostrou superior, com cerca de 10% a mais de eficácia que o tratamento convencional sozinho. Além disso, quando combinado com os antimaláricos, o belimumabe também ajudou a diminuir o risco de recidivas renais, reforçando sua importância como opção complementar no manejo da doença. O belimumabe apresentou resultados mais consistentes, em relação ao rituximabe. Ele atua inibindo o fator de sobrevivência das células B e, quando combinado com a terapia padrão, melhora significativamente a resposta dos rins e reduz as recaídas. Em doenças autoimunes, a atividade excessiva das células B pode levar à produção de autoanticorpos que atacam os tecidos do próprio corpo. Ao bloquear o BAFF

(fator de ativação de linfócitos B), o belimumabe reduz a quantidade de células B e, conseqüentemente, a produção de autoanticorpos. Sua eficácia foi comprovada em ensaios clínicos, e o medicamento já está aprovado para uso (Nascimento et al., 2023).

Em termos de terapias emergentes, a terapia convencional combinada com os inibidores da calcineurina (como a voclosporina) se destacam por apresentar resultados promissores, impactando em taxas de resposta renal completa significativamente maiores e mais rápidas do que o tratamento padrão sozinho, sendo uma estratégia frequentemente adotada para melhorar a eficácia e segurança dos tratamentos. Sua combinação com outros imunossuppressores têm permitido a redução de doses de corticoides, melhorando a resposta clínica (Rovin et al, 2021).

Ademais, terapias baseadas em células, como o uso de células-tronco mesenquimais, vêm sendo exploradas como alternativa para pacientes com NL refratária, com relatos preliminares de redução da atividade inflamatória e melhora da função renal em casos severos (Rodrigues et al., 2024). Contudo, tais abordagens ainda carecem de estudos multicêntricos mais robustos para confirmação de segurança e eficácia.

Embora o tratamento clássico ainda seja a base, as novas terapias biológicas e imunológicas, incluindo anticorpos monoclonais e inibidores de calcineurina, representam um avanço promissor. Esses novos tratamentos ampliam as opções disponíveis e oferecem um potencial maior para o controle da doença (Nascimento et al., 2023).

O belimumabe, por sua vez, mostrou resultados mais estáveis: aprimorando a resposta renal, diminuindo as crises da doença e até reduzindo o risco de recaídas (Furie et al., 2020). Esse dado reforça a ideia de que a combinação de tratamentos pode oferecer melhores resultados do que o uso isolado de um único medicamento (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2024).

Outro avanço relevante envolve os inibidores da calcineurina, como a voclosporina, que proporcionam respostas mais rápidas e permitem reduzir a dependência de corticoides, aspecto fundamental para minimizar efeitos adversos cumulativos. Tais evidências apontam para uma tendência de combinações terapêuticas, que parecem superar a eficácia do uso isolado de um único agente imunossupressor (Kdigo, 2024).

Os resultados desta análise confirmam que, apesar dos avanços, o tratamento da NL ainda se apoia nas terapias tradicionais (corticosteroides, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila). Tais medicamentos formam a base do cuidado por sua eficácia comprovada na preservação da função renal a longo prazo (Macedo et al., 2020; Kdigo, 2024). No entanto, a alta incidência de recaídas e progressão

para a insuficiência renal crônica destaca a necessidade de novas abordagens (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2024).

Assim, fica claro que o manejo da NL precisa ser pensado de forma individualizada, levando em conta o tipo de comprometimento renal, a gravidade da doença e também a tolerância de cada paciente aos medicamentos. As terapias clássicas ainda são indispensáveis, mas os avanços biotecnológicos trazem novas perspectivas, capazes de oferecer um controle mais eficaz e uma melhor qualidade de vida para os pacientes (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2024).

Em conjunto, essas práticas indicam que a abordagem futura para a NL será mais integrada e personalizada, utilizando biomarcadores para guiar terapias individualizadas e combinando tratamentos clássicos a terapias avançadas para melhorar a eficácia e a otimização da toxicidade. Contudo, o curto tempo de seguimento e as limitações metodológicas dos estudos atuais reforçam a necessidade de pesquisas multicêntricas amplas para consolidar esse novo paradigma de manejo (Macedo et al., 2020; Kdigo, 2024).

É importante reconhecer que a análise se baseou em um número restrito de artigos, o que pode limitar a abrangência das conclusões. Adicionalmente, a variação metodológica e os resultados ainda inconclusivos de alguns trabalhos incluídos, principalmente sobre terapias biológicas, dificultam comparações diretas (Magro, 2019). Por fim, o curto tempo de acompanhamento da maioria dos estudos impede uma avaliação completa dos efeitos a longo prazo dessas novas terapias. Tais limitações reforçam a necessidade de mais pesquisas multicêntricas, com maior amostra e acompanhamento prolongado, para consolidar a eficácia e segurança das opções emergentes (Macedo et al., 2020; Kdigo, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A NL configura-se como uma das manifestações mais graves e complexas do LES, exigindo estratégias terapêuticas eficazes e seguras para o controle da inflamação e preservação da função renal. As terapias convencionais, fundamentadas principalmente no uso de corticosteroides e imunossuppressores, permanecem como o padrão terapêutico devido à sua eficácia comprovada na redução da mortalidade e na manutenção da função renal. Entretanto, os efeitos adversos associados à toxicidade cumulativa e a elevada taxa de recaídas evidenciam limitações significativas que reforçam a necessidade de alternativas mais direcionadas e menos agressivas.

Nesse contexto, os agentes biológicos emergem como uma promissora evolução terapêutica. Entre eles, destacam-se o belimumabe, o rituximabe e a voclosporina, que vêm demonstrando potencial no controle da atividade inflamatória e na redução da progressão da doença. O belimumabe,

especialmente, apresentou resultados consistentes ao ser associado às terapias tradicionais, promovendo melhora na resposta renal, diminuição das recidivas e redução da dependência de corticosteroides. Já o rituximabe e a voclosporina têm mostrado benefícios importantes em casos refratários e em estratégias de tratamento combinado, embora ainda demandam estudos de maior robustez metodológica para consolidação de suas indicações clínicas.

Conclui-se, portanto, que o manejo da NL deve ser conduzido de maneira individualizada, considerando o perfil clínico, imunológico e prognóstico de cada paciente. A integração entre terapias convencionais e agentes biológicos representa um avanço significativo na busca por tratamentos mais eficazes, seguros e personalizados, com potencial para transformar o curso clínico da doença e melhorar substancialmente a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, L. E. C. et al. Nefrite lúpica: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 59, n. 2, p. 1–8, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/djJsyRJDV9kY8Mm3jbbgmFy/?lang=pt&format=pdf>.

DORIA, A. et al. Biologic drugs in systemic lupus erythematosus: new perspectives. **Current Opinion in Rheumatology**, Filadélfia, v. 33, n. 6, p. 608–616, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997217302306>.

FURIE, R. et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 383, p. 1117–1128, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937045/>.

KDIGO. Guia para tratamento da nefrite lúpica. 2024. Disponível em: <https://www.tadeclinicagem.com.br/guia/328/diagnostico-e-manejo-de-nefrite-lupica/>. Acesso em: 26 set. 2025.

KOUTSOPOULOS, T.; STAVROPOULOU, E. Adverse effects of immunosuppressive therapy in lupus nephritis: current knowledge and future directions. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 36, p. 207–215, 2021. Disponível em: https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/311317/20241128-2301434-7p5bxq.pdf.

MACEDO, T. R. et al. Terapias imunossupressoras no lúpus eritematoso sistêmico: revisão crítica. **Revista de Medicina Interna**, v. 27, n. 4, p. 210–218, 2020.

MAGRO, M. Biologic therapies in systemic lupus erythematosus: a new era. **Autoimmunity Reviews**, v. 18, n. 3, p. 247–252, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755633/>.

NASCIMENTO, T. et al. Impacto do belimumabe associado a antimaláricos na nefrite lúpica. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/beneficiario/ans-inclui-pela-primeira-vez-tratamentos-para-lupus-no-rol-de-coberturas-obrigatorias>. Acesso em: 26 set. 2025.

RODRIGUES, V. et al. Terapia com células-tronco mesenquimais na nefrite lúpica refratária: evidências e perspectivas. **Stem Cell Reports**, v. 15, p. 123–134, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258990902400011X>.

ROVIN, B. H. et al. Lupus nephritis: current status and future directions. **Nature Reviews Nephrology**, Londres, v. 17, p. 684–696, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9726217/>.

Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Consenso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o Diagnóstico e Tratamento da Nefrite Lúpica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2024. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br>. Acesso em: 7 out. 2025.