

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO ANIFROLUMABE NO
TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS E META-ANÁLISES**

**EFFICACY AND SAFETY OF ANIFROLUMAB IN THE
TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A
SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL
TRIALS AND META-ANALYSES**

GABRIELFELIPEDAMO@GMAIL.COM

GABRIEL FELIPE DAMO

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ANA LAURA RIMODI DE OLIVEIRA

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ATRINY ÁGATA DA SILVA

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

CAMILLE GOMES ZUCCO

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ELOISA MARIA TOLDO MOCELIN

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ISADORA CHIOQUETTA TOMASINI

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

IZABELLA CHAVES GODOY

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

RAQUEL CASSOL FRONZA

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

TATIANI SERENA MOTTIN

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

VALÉRIA CONSANTER FOGALE

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma patologia autoimune multissistêmica caracterizada por uma ativação desregulada da via do interferon tipo I (IFN). **Objetivo:** Esta revisão sistemática objetiva avaliar as evidências clínicas de eficácia e segurança do anifrolumabe, um anticorpo monoclonal humano que bloqueia o receptor IFNAR1. **Metodologia:** Foram analisados dados de ensaios clínicos pivotais (MUSE, TULIP-1, TULIP-2 e TULIP-SC) e meta-análises recentes compreendendo mais de 13.000 pacientes. **Resultados e Discussão:** Os resultados indicam que o anifrolumabe proporciona uma redução significativa na atividade da doença, medida pelos índices BICLA e SRI-4, com benefícios superiores em pacientes com alta assinatura gênica de IFN. Adicionalmente, o fármaco demonstrou eficácia na redução da carga de glicocorticoides e na manutenção de estados de baixa atividade da doença (LLDAS). A via subcutânea semanal apresentou perfil farmacocinético e clínico comparável à via intravenosa mensal. No perfil de segurança, destaca-se um risco aumentado de infecções virais, como herpes zoster, embora os eventos adversos graves tenham sido menos frequentes no grupo de intervenção em comparação ao placebo. **Considerações Finais:** Conclui-se que o anifrolumabe consolida-se como uma terapia biológica fundamental para o manejo do LES moderado a grave com alta necessidade clínica não atendida. **Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico; Anifrolumabe; Interferon Tipo I; Anticorpos Monoclonais; Ensaios Clínicos.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune pathology characterized by dysregulated activation of the type I interferon (IFN) pathway. **Objective:** This systematic review aims to evaluate the clinical evidence of efficacy and safety of anifrolumab, a human monoclonal antibody that blocks the IFNAR1 receptor. **Methodology:** Data from pivotal clinical trials (MUSE, TULIP-1, TULIP-2, and TULIP-SC) and recent meta-analyses comprising more than 13,000 patients were analyzed. **Results and Discussion:** The results indicate that anifrolumab provides a significant reduction in disease activity, measured by BICLA and SRI-4 indices, with superior benefits in patients with a high IFN gene signature. Additionally, the drug demonstrated efficacy in reducing glucocorticoid burden and maintaining low disease activity states (LLDAS). The weekly subcutaneous route showed a pharmacokinetic and clinical profile comparable to the monthly intravenous route. Regarding the safety profile, an increased risk of viral infections, such as herpes zoster, is highlighted, although serious adverse events were less frequent in the intervention group compared to placebo. **Final Considerations:** It is concluded that anifrolumab is established as a fundamental biological therapy for the management of moderate to severe SLE with high unmet clinical need. **Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Anifrolumab; Type I Interferon; Monoclonal Antibodies; Clinical Trials.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é reconhecido clinicamente como uma doença autoimune crônica de natureza altamente heterogênea, manifestando-se por meio de surtos inflamatórios imprevisíveis e períodos de remissão. Estima-se que a prevalência global da

enfermidade varie de 20 a 150 casos por 100.000 habitantes, impactando severamente a sobrevivência e a funcionalidade dos pacientes. A fisiopatologia central do LES envolve um desequilíbrio regulatório complexo entre a imunidade inata e adaptativa, resultando na produção exacerbada de autoanticorpos e no dano inflamatório a múltiplos sistemas orgânicos, como rins, articulações e pele (TANAKA, 2023). Conforme apontado por Felten et al. (2019), a via do interferon tipo I (IFN) emergiu nas últimas décadas como um mediador crítico na patogênese da doença, uma vez que a maioria dos pacientes exibe a chamada "assinatura gênica de interferon" elevada em células do sangue periférico.

Apesar dos avanços na farmacopeia, uma parcela significativa da população lúpica permanece subatendida, com cerca de 30% a 50% dos pacientes desenvolvendo danos permanentes em órgãos dentro de cinco anos após o diagnóstico (TANAKA, 2023). Segundo Ding et al. (2025), o tratamento convencional, fundamentado em glicocorticoides e imunossuppressores de amplo espectro, falha em atingir a remissão sustentada em aproximadamente 60% a 70% dos casos, impondo ainda o fardo da toxicidade esteroidal cumulativa. Nesse cenário de alta necessidade clínica não atendida, o anifrolumabe foi desenvolvido como uma estratégia direcionada para bloquear a sinalização de todos os subtipos de interferon tipo I. De acordo com Chia et al. (2022), o anifrolumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1-kappa que se liga com alta afinidade à subunidade 1 do receptor de interferon tipo I (IFNAR1), impedindo a formação do complexo de sinalização funcional e a consequente transcrição de genes pró-inflamatórios.

A validação clínica do anifrolumabe ocorreu por meio de um extenso programa de ensaios clínicos randomizados, incluindo o estudo de fase 2b MUSE e os estudos de fase 3 TULIP-1 e TULIP-2. Conforme descrevem Manzi et al. (2025), estes ensaios demonstraram de forma consistente que a adição do anifrolumabe ao cuidado padrão reduz a atividade lúpica global e permite a redução da dose diária de corticosteroides para níveis mais seguros. Além disso, Felten et al. (2019) salientam que o uso de biomarcadores, especificamente a alta assinatura gênica de IFN, permite a identificação de subgrupos de pacientes que derivam o máximo benefício terapêutico da intervenção. O objetivo desta revisão sistemática é sintetizar as evidências clínicas produzidas entre 2019 e 2026 sobre o anifrolumabe, discutindo seus desfechos de eficácia, segurança e farmacocinética no tratamento do LES ativo moderado a grave.

METODOLOGIA

A presente investigação científica fundamenta-se em uma revisão sistemática da literatura, estruturada rigorosamente conforme os preceitos do protocolo internacional PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O estudo buscou responder à problemática central: "Quais são as evidências atuais de eficácia clínica e segurança do anifrolumabe, tanto em formulações intravenosas quanto subcutâneas, para o tratamento de pacientes adultos com LES moderado a grave?". A coleta de dados foi executada mediante buscas exaustivas nas bases de dados eletrônicas PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Reviews in Allergy & Immunology e Arthritis & Rheumatology. O recorte temporal estabelecido compreendeu publicações datadas entre janeiro de 2019 e maio de 2026, visando capturar os desfechos mais atualizados de ensaios de fase 3 e meta-análises de rede.

Para a composição do corpus de análise, foram definidos critérios de inclusão rigorosos: (I) ensaios clínicos randomizados (RCTs) controlados por placebo; (II) meta-análises que incluíssem biológicos no LES; (III) estudos de farmacocinética populacional; (IV) publicações que utilizassem índices validados de atividade de doença, como BICLA e SRI-4. Foram selecionados 6 artigos de alta relevância científica para compor a discussão central desta revisão. Excluíram-se do estudo relatos de caso isolados, editoriais, pesquisas em modelos animais e estudos que envolvessem pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou manifestações do sistema nervoso central, devido à sua exclusão nos ensaios pivotais iniciais. A análise da qualidade das evidências foi fundamentada nas ferramentas da Cochrane (RoB2) para avaliação de risco de viés e no método GRADE, garantindo a robustez das conclusões apresentadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese das evidências revela que o anifrolumabe é uma intervenção biológica de alta resolutividade para o controle do lúpus eritematoso sistêmico. De acordo com Tanaka (2023), os ensaios de fase 3 demonstraram que uma porcentagem significativamente maior de pacientes atingiu a remissão DORIS e o estado de baixa atividade da doença (LLDAS) com o anifrolumabe em comparação ao placebo. No ensaio pivotal TULIP-2, o fármaco intravenoso alcançou superioridade estatística no índice BICLA às 52 semanas, consolidando sua eficácia no tratamento de manifestações cutâneas e articulares refratárias. Conforme

relatam Felten et al. (2019), a eficácia clínica é particularmente pronunciada no subgrupo de pacientes com alta assinatura de IFN ao início do tratamento, onde as taxas de resposta SRI-4 foram marcadamente superiores (52,0% vs 19,7% no placebo).

A farmacocinética do anifrolumabe apresenta características peculiares que fundamentam a seleção da dose terapêutica. Segundo Chia et al. (2022), o fármaco exibe uma farmacocinética não linear e uma depuração que varia ao longo do tempo, influenciada por fatores como o peso corporal e o nível basal da assinatura gênica de IFN. Pacientes com maior peso ou maior atividade da via IFN tendem a apresentar uma depuração mais rápida, contudo, a dose intravenosa de 300 mg a cada quatro semanas mostrou-se capaz de manter concentrações séricas médias adequadas para sustentar a supressão farmacodinâmica (CHIA et al., 2022). Observou-se que concentrações séricas mais elevadas estão diretamente correlacionadas com melhores taxas de resposta BICLA e SRI-4, sem que isso resulte em um aumento proporcional nos riscos de segurança (CHIA et al., 2022).

Uma das inovações mais recentes no campo terapêutico foi a validação da via subcutânea através do estudo TULIP-SC. Manzi et al. (2025) demonstraram que a administração semanal de 120 mg de anifrolumabe subcutâneo atingiu seu desfecho primário, com uma taxa de resposta BICLA de 59,4% vs 43,9% no placebo às 52 semanas. Um dado clínico de extrema relevância, destacado no referido estudo, foi a capacidade dos pacientes tratados de manter doses de glicocorticoides orais reduzidas, o que representa um avanço na prevenção de danos orgânicos tardios (MANZI et al., 2025). Além disso, Ding et al. (2025) ressaltam, por meio de uma meta-análise de rede, que o anifrolumabe exibe um dos perfis mais favoráveis de eficácia no critério BICLA entre todos os biológicos atualmente disponíveis para o LES.

No que tange à segurança biológica, o anifrolumabe apresenta um perfil de tolerabilidade satisfatório, embora exija cautela quanto ao risco infeccioso. Liu, Cheng e Liu (2022) conduziram uma meta-análise de quatro RCTs envolvendo 1.160 pacientes e identificaram que a incidência de eventos adversos graves foi inferior no grupo tratado do que no grupo controle (RR: 0,78), sugerindo que o controle da atividade da doença pode prevenir complicações sistêmicas severas. Entretanto, a literatura aponta para um aumento significativo no risco de infecções virais; a incidência de herpes zoster foi três vezes maior nos pacientes que receberam o anticorpo (RR: 3,40), conforme reportado por Liu, Cheng e Liu (2022). Manzi et al. (2025) confirmaram esse sinal de segurança no estudo subcutâneo, registrando uma frequência de herpes zoster de 3,8% no braço de intervenção contra 1,1% no placebo.

Outros eventos adversos comuns incluem nasofaringite, bronquite, tosse e infecções do trato respiratório superior, a maioria de intensidade leve a moderada e responsiva ao tratamento convencional (TANAKA, 2023). De acordo com Liu, Cheng e Liu (2022), não houve evidência de aumento no risco de malignidades, óbitos ou eventos cardiovasculares maiores no período de um ano de observação nos ensaios clínicos controlados. Tanaka (2023) ressalta que os dados de extensão de longo prazo (TULIP-LTE) por até quatro anos confirmam a manutenção da segurança e a eficácia duradoura da medicação, reforçando seu papel como uma terapia de manutenção viável para o LES crônico.

A medicina de precisão surge como o futuro do manejo do LES baseado nos resultados desses ensaios. Ding et al. (2025) sugerem que para pacientes com assinaturas de IFN elevadas, o uso de biológicos direcionados, como o anifrolumabe e o sifalimumabe, deve ser priorizado para otimizar os desfechos clínicos. Chia et al. (2022) complementam que a supressão da assinatura gênica de 21 genes ocorre de forma rápida e sustentada logo após as primeiras doses, servindo como um indicador farmacodinâmico de resposta biológica. Essa abordagem personalizada permite tratar de forma assertiva subgrupos de pacientes que anteriormente apresentavam surtos frequentes e resistência ao cuidado convencional (FELTEN et al., 2019; TANAKA, 2023).

Em suma, a totalidade das evidências acumuladas até 2026 consolida o anifrolumabe como um pilar essencial na reumatologia. A capacidade de reduzir a atividade orgânica sistêmica, aliada ao perfil de poupança de corticosteroides e à versatilidade das vias intravenosa e subcutânea, posiciona este fármaco como o avanço mais significativo na terapia biológica do lúpus na última década (MANZI et al., 2025; DING et al., 2025; LIU; CHENG; LIU, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática das evidências produzidas entre 2019 e 2026 permite concluir que o anifrolumabe representa um avanço disruptivo e tecnicamente robusto no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico ativo moderado a grave. O bloqueio da subunidade IFNAR1 demonstrou ser uma estratégia altamente eficaz para reduzir a atividade da doença, conforme comprovado pela superioridade consistente nos desfechos BICLA, SRI-4 e LLDAS em diversos ensaios clínicos de fase 3.

Observou-se que um dos maiores benefícios terapêuticos desta intervenção é a facilitação de regimes de poupança de glicocorticoides, permitindo que a maioria dos pacientes

atinga doses de manutenção seguras e mitigando a toxicidade cumulativa característica dos esquemas tradicionais. Adicionalmente, a validação da via subcutânea semanal agregou conveniência e autonomia aos pacientes, mantendo um perfil de eficácia e farmacocinética equivalente à via intravenosa.

Conclui-se, portanto, que o anifrolumabe deve ser considerado uma terapia de primeira linha para pacientes com alta assinatura gênica de interferon e resposta inadequada aos imunossuppressores convencionais. Todavia, a vigilância clínica para riscos infecciosos específicos, notadamente o herpes zoster, permanece fundamental. O progresso contínuo na individualização da terapia baseada em biomarcadores permitirá um controle cada vez mais assertivo e definitivo da inflamação lúpica crônica.

REFERÊNCIAS

CHIA, Yen Lin et al. Relationship of anifrolumab pharmacokinetics with efficacy and safety in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v. 61, n. 5, p. 1900-1910, 2022.

DING, Ziyang et al. Efficacy and Safety of Biologics for Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 68, n. 1, p. 70, 2025.

FELTEN, Renaud et al. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. **Drug design, development and therapy**, p. 1535-1543, 2019.

LIU, Zhihui; CHENG, Ruijuan; LIU, Yi. Evaluation of anifrolumab safety in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis and systematic review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 996662, 2022.

MANZI, Susan et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Anifrolumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized, Phase 3 Study. **Arthritis & Rheumatology**, 2025.

TANAKA, Yoshiya. Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice. **RMD open**, v. 9, n. 3, 2023.