

TERAPIAS EMERGENTES PARA LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: O QUE HÁ DE NOVO?

EMERGING THERAPIES FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: WHAT'S NEW?

TERAPIAS EMERGENTES PARA EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Noelle Satiro de Araujo¹
Rafael Azevedo da Silva²
Maria Clara Ventura da Silva³
Sarah Ouverney Freixo⁴
Maria Clara Leste Faria⁵
Maria Gabriela Lopes de Lima⁶
Alice Rocha Rosati⁷

RESUMO: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica de apresentação clínica heterogênea, cujo tratamento tradicional se baseia no uso de imunossuppressores e glicocorticoides. No entanto, essa abordagem está associada a efeitos adversos significativos, o que tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Esta revisão de literatura teve como objetivo analisar os principais medicamentos emergentes ou recentemente aprovados para o tratamento do LES, avaliando sua eficácia clínica e perfil de segurança. Foi realizada uma busca por trabalhos prévios nas plataformas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e um total de 20 artigos científicos foram incluídos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Os dados analisados apontam o Anifrolumabe, o Belimumabe e a Voclosporina (em associação ao micofenolato de mofetila) como as opções mais promissoras e já aprovadas para pacientes com LES moderado a grave ou com nefrite lúpica ativa. Além disso, terapias biológicas em investigação, como Rituximabe em combinação com Belimumabe, bem como imunomoduladores orais em fase II, como Upadacitinibe, Elsubrutinibe, Deucravacitinibe, Mazagitamabe e Iberdomida, apresentaram resultados encorajadores, mas ainda carecem de validação em estudos de fase III. O Baricitinibe, embora inicialmente promissor, demonstrou benefícios limitados e perfil de segurança desfavorável, não sendo recomendado neste momento. Em conclusão, os avanços terapêuticos atuais sinalizam uma transição para tratamentos mais direcionados, personalizados e com menor toxicidade, contribuindo para o controle da atividade da doença e melhoria na qualidade de vida dos pacientes com LES.

2196

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Novos tratamentos. Terapias biológicas. imunomoduladores.

¹ Acadêmica, Universidade de Vassouras.

² Acadêmico, Universidade de Vassouras.

³ Acadêmica, Universidade de Vassouras.

⁴ Acadêmica, Universidade de Vassouras.

⁵ Acadêmica, Universidade de Vassouras.

⁶ Acadêmica, Universidade de Vassouras.

⁷ Professora orientadora vinculada ao serviço de Reumatologia da Universidade de Vassouras. Graduada em Medicina pela Fundação Técnico Educacional Souza Marques. Residência médica pelo Hospital dos Servidores do Estado em Reumatologia.

ABSTRACT: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a heterogeneous clinical presentation. Traditional treatment relies on the use of immunosuppressants and glucocorticoids; however, this approach is associated with significant adverse effects, driving the search for new therapeutic strategies. This integrative literature review aimed to analyze the main emerging or recently approved drugs for the treatment of SLE, evaluating their clinical efficacy and safety profile. A search was conducted in the PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases, and a total of 20 scientific articles were included after applying the inclusion and exclusion criteria. The data indicate that anifrolumab, belimumab, and voclosporin (in combination with mycophenolate mofetil) are the most promising and already approved options for patients with moderate to severe SLE or active lupus nephritis. In addition, investigational biological therapies, such as rituximab combined with belimumab, as well as phase II oral immunomodulators—upadacitinib, elsubrutinib, deucravacitinib, mazagitamab, and iberdomide—showed encouraging results but still require validation in phase III trials. Baricitinib, although initially promising, demonstrated limited clinical benefit and an unfavorable safety profile and is therefore not recommended at this time. In conclusion, current therapeutic advances point to a transition toward more targeted, personalized, and less toxic treatments, contributing to improved disease control and quality of life for patients with SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. New treatments. Biological therapies. Immunomodulators.

RESUMEN: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de presentación clínica heterogénea, cuyo tratamiento tradicional se basa en el uso de inmunosupresores y glucocorticoides. Sin embargo, este enfoque se asocia a efectos adversos significativos, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Esta revisión de la literatura tuvo como objetivo analizar los principales medicamentos emergentes o recientemente aprobados para el tratamiento del LES, evaluando su eficacia clínica y perfil de seguridad. Se realizó una búsqueda de trabajos previos en las plataformas PubMed y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), y se incluyeron un total de 20 artículos científicos tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Los datos analizados señalan al Anifrolumab, Belimumab y Voclosporina (en asociación con micofenolato de mofetilo) como las opciones más prometedoras y ya aprobadas para pacientes con LES moderado a grave o con nefritis lúpica activa. Además, terapias biológicas en investigación, como Rituximab en combinación con Belimumab, así como inmunomoduladores orales en fase II, como Upadacitinib, Elsubrutinitib, Deucravacitinib, Mazagitamab e Iberdomida, mostraron resultados alentadores, aunque aún requieren validación en estudios de fase III. El Baricitinib, aunque inicialmente prometedor, demostró beneficios limitados y un perfil de seguridad desfavorable, por lo que no se recomienda en este momento. En conclusión, los avances terapéuticos actuales señalan una transición hacia tratamientos más dirigidos, personalizados y con menor toxicidad, contribuyendo al control de la actividad de la enfermedad y a la mejora en la calidad de vida de los pacientes con LES.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico. Nuevos tratamientos. Terapias biológicas. inmunomoduladores.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica e complexa, caracterizada por ampla variabilidade clínica e períodos de remissão e exacerbação (Kalunian et al., 2023). Apesar dos avanços terapêuticos ao longo das últimas décadas, o manejo da doença ainda representa um desafio, especialmente em casos refratários ou com manifestações graves. O diagnóstico precoce e os avanços nos tratamentos medicamentosos contribuem significativamente para o aumento da sobrevida em pacientes com LES, tornando a busca por novas abordagens terapêuticas essencial no prognóstico e na qualidade de vida do paciente (Xu, Wang, Jia, & Liang, 2025).

O tratamento atual do LES é fundamentado principalmente no uso de imunossuppressores e glicocorticoides, mas essa abordagem está ligada, por vezes, a efeitos tóxicos e à baixa tolerância por parte dos pacientes (Zhang et al., 2023). Por esse motivo, as diretrizes da Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (EULAR) de 2023 para o tratamento do LES destacou, ainda, a importância de reduzir ao máximo o uso de glicocorticoides (Merrill et al., 2024). Sendo assim, nos últimos anos, a pesquisa tem se concentrado no desenvolvimento de terapias emergentes para o LES, com foco em alvos específicos do sistema imunológico, o chamado tratamento direcionado ao alvo (T₂T) (Morand, Abreu, Furie, Golder, & Tummala, 2025).

2198

Nesse sentido, novos agentes biológicos e pequenas moléculas vêm sendo estudados, incluindo inibidores de citocinas, moduladores de células B e T, além de terapias baseadas em nanotecnologia (Xu, Wang, Jia, & Liang, 2025). Essas inovações visam não apenas controlar a atividade da doença, mas também minimizar os efeitos adversos dos tratamentos tradicionais, sendo o principal objetivo alcançar a meta terapêutica recomendada de remissão ou, de forma alternativa, o estado de baixa atividade da doença (LLDAS), uma condição intermediária, mas clinicamente vantajosa (Tanaka, 2023).

O estudo focado na aprovação de novas terapias para o LES, entretanto, depende do sucesso de ensaios clínicos randomizados de fase III. Nesse contexto, são utilizados diversos desfechos para permitir uma avaliação abrangente dos tratamentos: os desfechos primários são fundamentais para medir a eficácia, os secundários fornecem perspectivas adicionais, ou seja, informações complementares principalmente relacionadas à segurança terapêutica (Arnaud, Parodis, Devilliers, & Chasset, 2024). Com base nisso, alguns medicamentos já foram aprovados

recentemente para o tratamento do LES, como é o caso do anifrolumabe, com estudos já em fase III.

A introdução do anifrolumabe, assim como a possível incorporação de novos agentes direcionados, pode representar um avanço significativo no cuidado dos pacientes com LES, ao possibilitar a redução do uso e dos riscos associados aos glicocorticoides e imunossupressores tradicionais (Mosca et al., 2024). Diante desse panorama de constantes avanços e da necessidade de terapias mais seguras, torna-se essencial analisar criticamente as abordagens terapêuticas emergentes no tratamento do LES. Esta revisão teve como objetivo explorar os principais medicamentos em desenvolvimento ou recentemente aprovados, avaliando eficácia clínica e perfil de segurança. O intuito é compreender o potencial desses fármacos no manejo da doença, buscando atingir a remissão ou pelo menos o estado de baixa atividade da doença, otimizando, assim, o bem-estar do paciente.

METODOLOGIA

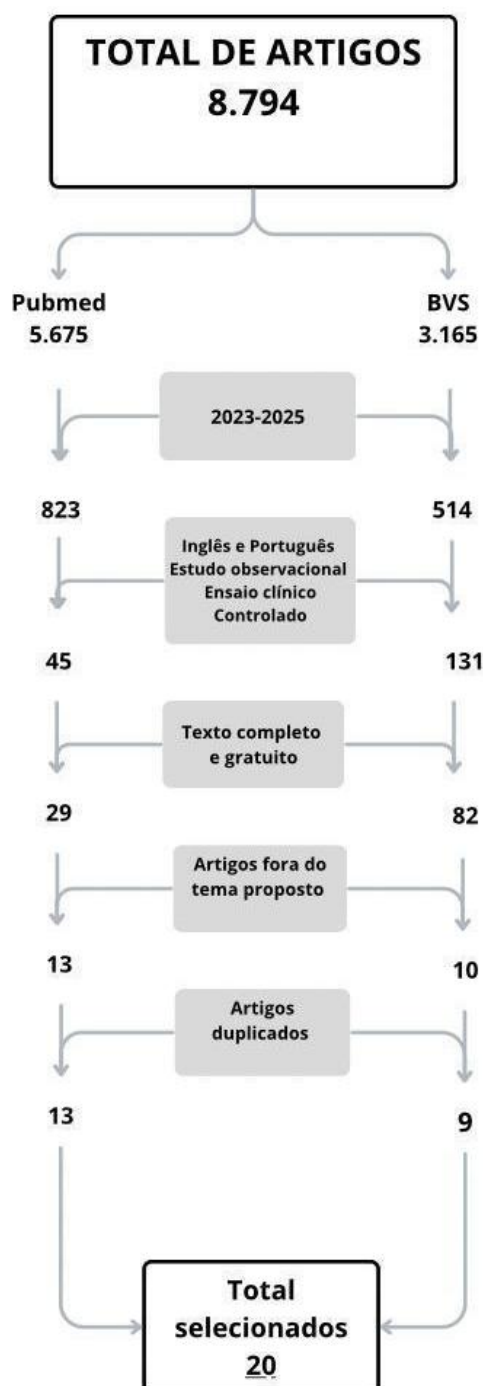
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e o portal regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “systemic lupus erythematosus” e “new treatment”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos de acesso livre publicados nos últimos 2 anos (2023-2025), nos idiomas inglês e português e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado e estudo observacional. No estudo, foram excluídos os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico com a temática apresentada, os quais não explicitaram novos tratamentos envolvendo o LES. Foram excluídos também os artigos duplicados.

RESULTADO

A busca resultou em um total de 8.794 trabalhos. Foram 5.675 artigos encontrados na base de dados PUBMED e 3.165 artigos na BVS. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 13 artigos na base de dados PUBMED e 10 artigos na BVS, sendo

que 3 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as duas bases de dados utilizadas nessa revisão de literatura.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



Dos 20 artigos selecionados, analisaram-se os principais medicamentos utilizados, com ênfase na eficácia clínica e no perfil de segurança de cada um (Tabela 1). Dentre os estudos revisados, 7 abordaram o uso do Anifrolumabe, medicamento com eficácia clínica já

comprovada em estudos de fase III e com perfil de segurança considerado aceitável. Outro fármaco citado com relevância nos estudos foi o Belimumabe, 4 artigos referenciaram que este medicamento também apresentou eficácia clínica comprovada em mesma fase, entretanto com perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de eventos adversos. Além desses, o Micofenolato de Mofetila (MFF), amplamente utilizado na prática clínica, foi citado em 2 estudos como uma opção já aprovada, com evidências de eficácia e segurança. Alguns medicamentos, como Deucravacitinibe, Upadacitinibe, Elsubrutinibe, Iberdomida e Mazagitamabe, demonstraram sinais promissores de eficácia, embora ainda estejam em fase II de investigação clínica. Cada um desses agentes foi citado isoladamente em estudos diferentes, totalizando 5 publicações distintas. Além desses, 3 pesquisa citam a Voclosporina como agente terapêutico promissor e já aprovado por agências regulatórias como a Food and Drug Administrations (FDA) dos EUA. A Ciclosporina, mencionada em apenas 1 artigo, foi referenciada como uma alternativa terapêutica off-label, permanecendo ainda em estágio de análise, enquanto o Baracitinibe, abordado em apenas em 1 estudo também, não demonstrou benefícios significativos em desfechos secundários importantes. Além disso, 2 estudos abordaram terapias ainda em avaliação. O primeiro investigou a associação entre Belimumabe e Rituximabe, mas os resultados foram inconclusivos quanto à superioridade dessa combinação em relação ao uso isolado de Belimumabe. O segundo estudo analisou o uso de ômega 3 como terapia adjuvante, apontando sinais promissores de eficácia, especialmente quando utilizado em combinação com outras terapias, porém reforçou a necessidade de mais estudos para comprovar sua efetividade e segurança no contexto do LES.

2201

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, medicamentos, eficácia clínica e perfil de segurança.

| Autor | Ano | Medicamento | Eficácia clínica | Perfil de segurança |
|------------------------|------|-----------------------------|--|--|
| Werth et al. | 2025 | Iberdobida | Sinais promissores de eficácia em manifestações cutâneas (estudo fase II). | Favorável: com eventos adversos leves em vias aéreas superiores e trato urinário, além de neutropenia leve |
| Xu, Wang, Jia, & Liang | 2025 | Voclosporina e Ciclosporina | Ciclosporina: sem eficácia comprovada, uso off-label Voclosporina: eficácia comprovada (estudo em fase III) | Ciclosporina: atenção, grande incidência de eventos adversos como nefrotoxicidade e hipertensão. Necessário monitoramento Voclosporina: menor incidência de eventos |

| Autor | Ano | Medicamento | Eficácia clínica | Perfil de segurança |
|-------------------------------|------|---|--|---|
| | | | | adversos, ainda necessário monitoramento |
| Chakravarty et al. | 2025 | Micofenolato de Mofetila | Eficácia comprovada. | Aceitável: incidência de eventos adversos gastrointestinais e infecções. Necessário monitoramento. |
| You et al. | 2024 | Micofenolato de Mofetila | Eficácia comprovada | Aceitável: incidência de eventos adversos gastrointestinais e infecções. Necessário monitoramento |
| Mosca et al. | 2024 | Anifrolumabe | Eficácia comprovada (estudo em fase III) | Aceitável: necessário monitorar infecções virais |
| Merrill et al. | 2024 | Upadacitinibe e Elsubrutinibe | Sinais promissores de eficácia para ambos | Aceitável para ambos: eventos cardiovasculares não fatais, não relacionados ao tratamento |
| McDonnell et al. | 2024 | Mazagitamabe | Pode haver eficácia em subgrupos específicos (estudo em fase II) | Favorável: eventos adversos como náusea e febre foram leves (grau 1 e 2) |
| Tsoi, Nikolopoulos, & Parodis | 2024 | Anifrolumabe, Belimumabe e Voclosporina | Anifrolumabe e Belimumabe: Eficácia comprovada (estudo em fase III). Voclosporina: eficácia comprovada (estudo em fase III) | Anifrolumabe: Aceitável, necessário monitorar infecções virais Belimumabe: Favorável, com eventos adversos leves em vias aéreas superiores e trato urinário Voclosporina: Atenção, hipertensão, redução de taxa da filtração glomerular e anemia. Necessário monitoramento |
| Baker et al. | 2024 | Anifrolumabe | Eficácia comprovada (estudo em fase III). | Aceitável: necessário monitorar infecções virais |
| Dall'Era et al. | 2024 | Voclosporina | Voclosporina: eficácia comprovada (estudo em fase III) | Atenção: hipertensão, redução da taxa de filtração glomerular e anemia. Necessário monitoramento |
| Aranow et al. | 2024 | Belimumabe + Rituximabe | Estudos não conclusivos: o uso associado não demonstrou superioridade sobre o uso isolado de Belimumabe. | Atenção: maior incidência de efeitos adversos graves. Necessário monitorar. |

| Autor | Ano | Medicamento | Eficácia clínica | Perfil de segurança |
|---|------|---------------------------|---|---|
| Arnaud, Parodis, Devilliers, & Chasset | 2024 | Anifrolumabe e Belimumabe | Ambos com eficácia comprovada (estudo em fase III). | Anifrolumabe: Aceitável, necessário monitorar infecções virais Belimumabe: Favorável, com eventos adversos leves em vias aéreas superiores e trato urinário. |
| Salmon et al. | 2024 | Ômega 3 | Sinais promissores de eficácia quando usado em associação. Necessário mais estudos. | Seguro: poucos efeitos colaterais |
| Zhang et al. | 2024 | Belimumabe | Eficácia comprovada (estudo em fase III). | Favorável: com eventos adversos leves em vias aéreas superiores e trato urinário |
| Catlett et al. | 2023 | Deucravacitinibe | Sinais promissores de eficácia (estudo em fase II). | Aceitável: eventos adversos cutâneos como acne e erupção cutânea foram observados com maior frequência. |
| Yoshiya Tanaka | 2023 | Anifrolumabe | Eficácia comprovada (estudo em fase III). | Aceitável: é necessário ter atenção à infecções virais. |
| Kalunian et al. | 2023 | Anifrolumabe | Eficácia comprovada (estudo em fase III) | Aceitável: necessário monitorar infecções virais |
| Morand et al. | 2023 | Baracitinibe | Não alcançou o desfecho primário de eficácia na fase II do estudo. | Aceitável: com eventos adversos leves ou moderados em vias aéreas superiores, como nasofaringite e trato urinário. Associado também a eventos trombóticos |
| Morand et al. | 2023 | Deucravacitinibe | Sinais promissores de eficácia (estudo em fase II) | Aceitável: eventos adversos cutâneos como acne e erupção cutânea foram observados com maior frequência |
| Morand, Abreu, Furie, Golder, & Tummala | 2023 | Anifrolumabe | Eficácia comprovada (estudo em fase III). | Aceitável: necessário monitorar infecções virais |

DISCUSSÃO

A análise dos artigos selecionados evidencia um avanço significativo na busca por terapias mais eficazes e seguras no tratamento do LES. O destaque do Anifrolumabe em múltiplos estudos reforçou sua posição como uma das terapias biológicas mais promissoras

atualmente. Com um mecanismo de ação simples, o fármaco bloqueia a subunidade alfa do receptor de interferon tipo I (IFN-I), inibindo uma via central na patogênese do LES. Já aprovado pela FDA, seu uso é indicado para pacientes adultos com LES moderado a grave com resposta inadequada à terapia padrão baseada nos imunossupressores e nos glicocorticóides. É válido ressaltar que o Anifrolumabe mostrou perfil de segurança aceitável, embora com maior incidência de infecções virais, especialmente herpes zoster (Tanaka Y., 2023).

Assim como o Anifrolumabe, o Belimumabe também é um anticorpo monoclonal totalmente humano, entretanto, age nos estimuladores de linfócitos B solúveis (BLyS). Ao bloquear o BLyS, o fármaco reduz a ativação e a longevidade das células B autorreativas, levando à diminuição na produção de autoanticorpos, um dos principais fatores na fisiopatologia do LES. O perfil de segurança foi considerado mais favorável, sendo associado a efeitos adversos leves (Zhang et al., 2023). Ambos os medicamentos citados foram avaliados e aprovados em ensaios clínicos de fase III. No entanto, ainda faltam estudos comparando diretamente essas terapias biológicas entre si ou com imunossupressores convencionais, como o Metotrexato (Arnaud et al., 2024).

Ainda sobre o Belimumabe, um estudo recente (BLISS-BELIEVE) investigou sua combinação com o Rituximabe no tratamento de pacientes com LES ativo, visando alcançar o controle da doença sem o uso contínuo de imunossupressores e glicocorticóides. Embora o desfecho primário não tenha sido atingido, a combinação demonstrou impacto imunológico relevante, com redução de células B e melhora de marcadores sorológicos, como anticorpos anti-dsDNA e níveis de complemento. A justificativa para o uso combinado se baseia nos mecanismos de ação complementares dessas terapias: enquanto o Rituximabe promove depleção ampla de células B, o Belimumabe bloqueia o estímulo à sua sobrevivência. Apesar de não haver superioridade clínica clara, os achados indicam potencial benefício em subgrupos específicos e reforçam a necessidade de mais estudos para definir seu papel na prática clínica, pois os resultados ainda são inconclusivos (Aronow et al., 2024).

Dentre as abordagens terapêuticas emergentes para LES, um estudo utilizando técnicas de docking molecular indicou também os inibidores de calcineurina, Voclosporina e Ciclosporina, como opções no tratamento. Foi mencionado que ambas possuem boa afinidade com alvos envolvidos na patogênese do LES, pois agem nas proteínas causais da doença. Esses dados fornecem uma base promissora para futuras investigações clínicas, sugerindo que tais agentes podem representar alternativas viáveis ou complementares à terapêutica atual (Xu, Wang, Jia, & Liang, 2025).

Além disso, em particular, a Voclosporina, tem demonstrado resultados promissores como parte de uma terapia imunossupressora tripla, associada ao MFF e a baixas doses de glicocorticoides. Essa combinação mostrou-se superior aos regimes tradicionais baseados nos glicocorticoides, tanto em termos de segurança quanto de eficácia, com reduções mais precoces e expressivas da proteinúria em pacientes com nefrite lúpica ativa. Apesar de eventos adversos como queda na taxa de filtração glomerular, hipertensão e anemia terem sido mais relatados no grupo tratado com Voclosporina, o perfil de segurança geral foi considerado aceitável diante dos benefícios clínicos observados. Esses achados reforçam a diretriz atual de limitar a exposição prolongada aos glicocorticoides e favorecem o uso de esquemas terapêuticos mais modernos e direcionados (Dall'Era et al., 2024).

Nesse contexto de estratégias terapêuticas combinadas, destaca-se também o papel do Micofenolato de Mofetila (MMF), frequentemente associado à Voclosporina nos regimes modernos de tratamento de nefrite lúpica (Dall'Era et al., 2024). O MMF é um imunossupressor amplamente utilizado no tratamento do LES, atuando como pró-fármaco do ácido micofenólico, que inibe uma enzima essencial na síntese de nucleotídeos de guanossina, a irosina. Essa inibição compromete a proliferação de linfócitos B e T, reduzindo a produção de autoanticorpos como o anti-dsDNA, marcador sorológico importante na atividade da doença. Em pacientes com LES de início recente, sem acometimento grave de órgãos, mas com altos títulos de anti-dsDNA, dados preliminares sugerem que o uso precoce de MMF em baixas doses pode diminuir a incidência nefrite lúpica e reduzir o risco de crises graves. No entanto, seu uso contínuo requer avaliação cuidadosa frente aos potenciais efeitos adversos, reforçando a necessidade de estudos adicionais (You et al., 2024).

2205

No grupo de fármacos em fase exploratória, Upadacitinibe e Elsubrutinibe são inibidores orais seletivos de JAK e BTK, respectivamente, desenvolvidos para o tratamento de doenças autoimunes. A combinação desses agentes, conhecida como ABBV-599, demonstrou potencial para bloquear múltiplas vias fisiopatológicas envolvidas no LES, com perfil de segurança considerado aceitável nos estudos iniciais. Estudos clínicos de fase III já foram iniciados para avaliar sua eficácia e segurança de forma mais abrangente (Merrill et al., 2024). Medicamentos como Deucravacitinibe, um inibidor oral do TYK2, e o Mazagitamabe, um anticorpo monoclonal anti-CD38, também mostraram sinais iniciais de eficácia, mas ainda carecem de continuidade na investigação clínica (McDonnell et al., 2023). A Iberdobida, embora menos estudada, apresentou resultados encorajadores, especialmente em manifestações

cutâneas, com eventos adversos leves, o que sugere potencial de aplicação futura em subgrupos específicos de pacientes (Werth et al., 2025).

Além dessas terapias emergentes, outro inibidor seletivo de JAK é o Baracitinibe, que foi um dos primeiros da classe a ser investigado para LES de forma mais aprofundada. Embora já seja aprovado para o tratamento de outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide e dermatite atópica, os estudos realizados em pacientes com lúpus mostraram apenas benefícios clínicos modestos. Além disso, foram observadas taxas mais elevadas de eventos adversos, principalmente infecções, o que levantou preocupações em relação ao seu perfil de segurança. A descontinuação precoce dos ensaios de fase III também limitou a consolidação de evidências quanto à sua eficácia, sugerindo que seu uso no LES ainda não pode ser considerado seguro ou plenamente eficaz (Morand et al., 2023).

Por fim, como uma abordagem menos convencional, a correção da deficiência de ômega-3 foi identificada como uma estratégia terapêutica adicional promissora no LES. No entanto, ainda não há evidências clínicas suficientes para respaldar sua recomendação formal nas diretrizes atuais (Salmon et al., 2024).

CONCLUSÃO

2206

De acordo com os artigos analisados, conclui-se que as terapias de aprovação recente vêm se consolidando como opções eficazes e cada vez mais seguras no tratamento do LES, especialmente em pacientes com resposta inadequada à terapia convencional. No contexto deste estudo, o Anifrolumabe, o Belimumabe e a Voclosporina associada ao MMF representam as melhores alternativas para o LES, com potencial para se tornarem parte integrante da prática clínica. Embora promissores, os inibidores orais de JAK, BTK e TYK2, como Upadacitinibe, Elsubrutinibe e Deucravacitinibe, ainda necessitam de validação em estudos mais amplos antes de serem incorporados de forma rotineira. Dessa forma, o futuro do manejo do LES caminha para estratégias cada vez mais direcionadas, com menor toxicidade e maior personalização terapêutica, sempre com base em evidências confiáveis e na estratificação adequada dos pacientes.

REFERÊNCIA

Aranow, C., Allaart, C. F., Amoura, Z., Bruce, I. N., Cagnoli, P. C., Chatham, W. W., Clark, K. L., Furie, R., Groark, J., Urowitz, M. B., van Vollenhoven, R., Daniels, M., Fox, N. L., Grogan, Y. I., Henderson, R. B., van Maurik, A., Ocran-Appiah, J. C., Oldham, M., Roth, D. A., Shanahan, D., ... Teng, Y. O. (2024). Efficacy and safety of sequential therapy with

subcutaneous belimumab and one cycle of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: the phase 3, randomised, placebo-controlled BLISS-BELIEVE study. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(11), 1502–1512. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225686>

Arnaud, L., Parodis, I., Devilliers, H., & Chasset, F. (2024). Clinical trial outcomes for SLE: what we have and what we need. *Lupus science & medicine*, 11(1), e001114. <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-001114>

Baker, T., Sharifian, H., Newcombe, P. J., Gavin, P. G., Lazarus, M. N., Ramaswamy, M., White, W. I., Ferrari, N., Muthas, D., Tummala, R., Morand, E. F., Furie, R. A., Vital, E. M., Chamberlain, C., Platt, A., Al-Mossawi, H., Brohawn, P. Z., & Csomor, E. (2024). Type I interferon blockade with anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus modulates key immunopathological pathways in a gene expression and proteomic analysis of two phase 3 trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(8), 1018–1027. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225445>

Catlett, I. M., Aras, U., Hansen, L., Liu, Y., Bei, D., Girgis, I. G., & Murthy, B. (2023). First-in-human study of deucravacitinib: A selective, potent, allosteric small-molecule inhibitor of tyrosine kinase 2. *Clinical and translational science*, 16(1), 151–164. <https://doi.org/10.1111/cts.13435>

Chakravarty, E. F., Utset, T., Kamen, D. L., Contreras, G., McCune, W. J., Aranow, C., Kalunian, K., Massarotti, E., Clowse, M. E. B., Rovin, B. H., Lim, S. S., Majithia, V., Dall'Era, M., Looney, R. J., Erkan, D., Saxena, A., Olsen, N. J., Ko, K., Guthridge, J. M., Goldmuntz, E., ... James, J. A. (2024). Mycophenolate mofetil withdrawal in patients with systemic lupus erythematosus: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Rheumatology*, 6(3), e168–e177. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00320-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00320-X)

2207

Dall'Era, M., Kalunian, K., Solomons, N., Truman, M., Hodge, L. S., Yap, E., & Askanase, A. D. (2024). Comparison of a voclosporin-based triple immunosuppressive therapy to high-dose glucocorticoid-based immunosuppressive therapy: a propensity analysis of the AURA-LV and AURORA 1 studies and ALMS. *Lupus science & medicine*, 11(2), e001319. <https://doi.org/10.1136/lupus-2024-001319>

Kalunian, K. C., Furie, R., Morand, E. F., Bruce, I. N., Manzi, S., Tanaka, Y., Winthrop, K., Hupka, I., Zhang, L. J., Werther, S., Abreu, G., Hultquist, M., Tummala, R., Lindholm, C., & Al-Mossawi, H. (2023). A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 75(2), 253–265. <https://doi.org/10.1002/art.42392>

McDonnell, S. R. P., Nguyen, V. A., Walton, N. M., Merkwirth, C., Hong, F., Berg, D., Muensterman, E. T., & Furie, R. A. (2024). Mezagitamab in systemic lupus erythematosus: clinical and mechanistic findings of CD38 inhibition in an autoimmune disease. *Lupus science & medicine*, 11(1), e001112. <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-001112>

Merrill, J. T., Furie, R. A., Manzi, S., Van Vollenhoven, R. F., Martin, R. S., Mistry, P., ... & Morimoto, A. (2024). Efficacy and safety of upadacitinib or elsubrutinib alone or in combination for patients with systemic lupus erythematosus: A phase 2 randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*, 76(10), 1518–1529. <https://doi.org/10.1002/art.42926>

Morand, E., Pike, M., Merrill, J. T., van Vollenhoven, R., Werth, V. P., Hobar, C., Delev, N., Shah, V., Sharkey, B., Wegman, T., Catlett, I., Banerjee, S., & Singhal, S. (2023). Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 75(2), 242–252. <https://doi.org/10.1002/art.42391>

Morand, E. F., Abreu, G., Furie, R. A., Golder, V., & Tummala, R. (2023). Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 82(5), 639–645. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222748>

Morand, E., Smolen, J. S., Petri, M., Tanaka, Y., Silk, M., Dickson, C., Meszaros, G., de la Torre, I., Issa, M., Zhang, H., & Dörner, T. (2023). Safety profile of baricitinib in patients with systemic lupus erythematosus: an integrated analysis. *RMD open*, 9(3), e003302. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003302>

Mosca, M., Emmas, C., Nekeman-Nan, C., Stirnadel-Farrant, H., Chen, S., Carty, L., Waratani, M., Seo, C., Chen, S., & Sorrentino, A. (2024). Anifrolumab Study for Treatment Effectiveness in the Real World (ASTER) among patients with systemic lupus erythematosus: protocol for an international observational effectiveness study. *BMJ open*, 14(11), e086055. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-086055>

Salmon, J., Wallace, D. J., Rus, V., Cox, A., Dykas, C., Williams, B., Ding, Y., Hals, P. A., Johnsen, L., & Lipsky, P. E. (2024). Correction of omega-3 fatty acid deficiency and improvement in disease activity in patients with systemic lupus erythematosus treated with krill oil concentrate: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lupus science & medicine*, 11(2), e001201. <https://doi.org/10.1136/lupus-2024-001201> 2208

Tanaka Y. (2023). Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice. *RMD open*, 9(3), e003270. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003270>

Tsoi, A., & Parodis, I. (2024). Advances in the pharmacological management of systemic lupus erythematosus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 25(7), 705–716. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2354457>

Werth, V. P., Merrill, J. T., Furie, R., Dörner, T., van Vollenhoven, R., Lipsky, P., Weiswasser, M., Korish, S., Schafer, P. H., Stern, M., Li, S., & Delev, N. (2025). Effect of iberdomide on cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus: A randomized phase 2 clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 92(3), 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.09.074>

Xu, Y., Wang, Z., Jia, T., & Liang, S. (2025). Exploring potential drug targets for SLE through Mendelian randomization and network pharmacology. *PloS one*, 20(1), e0316481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316481>

You, Y., Zhou, Z., Wang, F., Li, J., Liu, H., Cheng, X., Su, Y., Chen, X., Zheng, H., Sun, Y., Shi, H., Hu, Q., Xu, J., Teng, J., Yang, C., & Ye, J. (2024). Mycophenolate Mofetil and New-

Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Clinical Trial. JAMA network open, 7(9), e2432131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32131>

Zhang, Z., Ye, Z., He, S., Tang, L., Xie, C., Yin, S., Chi, S., Yang, J., Yu, Q., Yang, M., Zhao, X., He, Y., Hu, J., Wang, W., & Tung, A. (2024). Belimumab safety in adult and paediatric Chinese patients with systemic lupus erythematosus: A Phase 4, multicentre, observational study. *Lupus*, 33(14), 1562–1572. <https://doi.org/10.1177/09612033241299175>