PRESCRIÇÃO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA EM CAMPO GRANDE – MS.

Autor(res)

Milena Foizer Leite
Fernanda Ferreira Miranda
Caue Bianchini
Beatriz Federice Castilho Procopio De Mello
Maiara Helena Navacchi Caseiro
Maria Júlia Amaral Farias
Julia Wyzykowski Ribeiro E Silva
Bruna Aguilar Larson Cruz
Kaique Daniel Alves De Oliveira
Bruno Dos Reis Martins Gressler Duarte

Categoria do Trabalho

Trabalho Acadêmico

Instituição

UNIVERSIDADE ANHANGUERA - UNIDERP

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por envolvimento heterogêneo e multissistêmico, associado à produção de uma ampla gama de autoanticorpos. Sua apresentação clínica é bastante diversificada, podendo variar desde formas agudas e graves, com risco de vida, até manifestações crônicas de curso intermitente ou contínuo. Em casos raros, pode ocorrer remissão espontânea, mesmo na ausência de tratamento (TRINDADE et al., 2021). Além disso, a gravidade e o padrão de acometimento orgânico diferem entre os indivíduos, podendo resultar em dano irreversível e risco de morte. (JINOOS; DALL'ERA, 2019).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico acomete principalmente mulheres jovens, e entre 15% e 20% dos casos ocorrem em crianças e adolescentes, especialmente em meninas entre 12 e 16 anos (HARRY; YASIN; BRUNNER, 2018). A presença da doença na infância implica em cuidados adicionais quando comparada à forma adulta, sendo considerada por muitos autores como uma patologia à parte: o Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil – LESJ, definido quando os sintomas se iniciam antes dos 16 anos de idade. Seu manejo é complexo e envolve acompanhamento por diversas especialidades médicas, que por vezes adotam condutas diferentes até mesmo para o tratamento de um mesmo sintoma, incluindo diferenças entre profissionais da mesma especialidade. Um exemplo é a divergência de prescrições entre reumatologistas e não reumatologistas (BERNATSKY et al., 2006).

No Brasil, entre 1996 e 2020, segundo os registros classificados pela CID-10 M32 – Lúpus Eritematoso Sistêmico,

foram registrados 70.909 casos de LES, sendo 1.933 na região Centro-Oeste e 324 no estado de Mato Grosso do Sul (BRASIL, 2024). As infecções representam uma das principais causas de morbimortalidade nesses pacientes. Aproximadamente 36% desenvolvem infecções durante o acompanhamento, e a mortalidade pode atingir 30% nos primeiros cinco anos de doença, sobretudo devido a complicações infecciosas. Estudos conduzidos em diferentes países com populações adultas identificaram fatores associados à ocorrência de infecções em pacientes com LES, incluindo o uso de corticosteroides sistêmicos, imunossupressores citotóxicos, presença de anticorpos anti-dsDNA e complicações como nefrite, serosite e distúrbios hematológicos (SU JIN JEONG et al., 2009; IÑIGO et al., 2017). Associado a isso, estudos mais recentes demonstraram resultados semelhantes em populações pediátricas, reforçando a relevância desses achados em crianças com LESJ (Maria; Cahya; Eggi, 2021).
A apresentação clínica e o grau de dano no Lúpus Eritematoso Sistêmico variam conforme fatores genéticos e condições socioeconômicas (FIOROT et al., 2019). A gravidade da doença pode estar associada à presença de danos irreversíveis, redução da longevidade e pior qualidade de vida relacionada à saúde, principalmente devido à alta frequência de infecções e à recorrência da atividade lúpica (PONS-ESTEL et al., 2021) (FERREIRA et al., 2018

Objetivo

Analisar a incidência de pacientes utilizando prescrição off label de medicamentos para controle do LESJ (Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil).Identificar os medicamentos off label utilizados no tratamento do LES pediátrico e sua incidência.Identificar os medicamentos não preconizados no PCDT sendo prescritos para o tratamento de LESJ.Comparar os medicamentos prescritos no PCDT com protocolos internacionais.Avaliar a ocorrência de reações adversas associadas ao uso de medicações off label Identificar os focos das infecções mais incidentes em pacientes com LESJ fazendo uso de medicação imunossupressora.

Material e Métodos

Este será um estudo observacional analítico, com delineamento de coorte retrospectiva, conduzido com crianças entre 1 mês e 16 anos de idade diagnosticadas com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ), conforme os critérios do American College of Rheumatology (ACR) ou do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), acompanhadas por um período mínimo de seis meses. Serão incluídos no estudo pacientes hospitalizados no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP-UFMS/Ebserh), em Campo Grande - MS, entre os dias 1º de janeiro de 2018 e 31 de dezembro de 2023. Serão excluídos prontuários com dados incompletos ou que não atendam aos critérios de elegibilidade estabelecidos, especialmente aqueles sem informações clínicas ou terapêuticas essenciais para a análise.
A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIDERP, sob o Parecer nº 7.836.652, de 14 de setembro de 2025. As informações serão extraídas dos prontuários eletrônicos e registros hospitalares por meio de um formulário padronizado (Apêndice A), elaborado especificamente para este estudo. Será realizada uma revisão sistemática dos prontuários. Serão coletadas variáveis sociodemográficas, como idade e sexo, além de informações clínicas, incluindo idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico, tempo de acompanhamento e número de internações prévias. Serão também registradas as manifestações clínicas mais comuns do LESJ, como nefrite lúpica (com identificação da classe histológica), artrite, alterações hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia e plaquetopenia), alterações cutâneas e de mucosas (incluindo alopecia), e manifestações neurológicas, como psicose e convulsões.
Quanto aos exames laboratoriais, serão analisados hemograma, fator antinuclear (FAN), níveis de complemento (C3 e C4) e demais alterações laboratoriais observadas tanto no momento do diagnóstico quanto após o início do

tratamento. Serão avaliadas também as medicações utilizadas durante o acompanhamento, diferenciando-se aquelas preconizadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) nacional daquelas utilizadas de forma off-label. Nos casos de uso off-label, serão registrados o nome do medicamento, a forma de acesso (doação, judicialização, estudo clínico ou outros), a dose utilizada, possíveis usos acima da dose recomendada para a faixa etária e os resultados clínicos e laboratoriais observados após a sua introdução, classificados como remissão, resposta parcial ou ausência de resposta.

Será investigada a ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso dessas medicações, desde que não atribuídas exclusivamente à atividade da doença. Além disso, será avaliada a incidência de infecções durante o tratamento com imunossupressores, com identificação do foco infeccioso (respiratório, urinário, abdominal, pele, entre outros), necessidade de internação, desfecho clínico (controle da doença, complicações ou óbito) e o estado vacinal dos pacientes, conforme o Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Os dados coletados serão digitados e analisados por meio do software Epi Info™. Variáveis categóricas serão descritas por frequências absolutas e relativas, enquanto variáveis contínuas serão analisadas por medidas de tendência central (média ou mediana) e dispersão (desvio padrão ou intervalo interquartil), conforme a distribuição dos dados. Para a verificação de associação entre variáveis categóricas, será utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson, adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Além da análise clínica, laboratorial e terapêutica dos dados coletados, será realizada uma comparação teórica entre os medicamentos prescritos para o tratamento do LESJ no contexto do hospital e as recomendações de protocolos internacionais amplamente reconhecidos, como os do American College of Rheumatology (ACR), da European League Against Rheumatism (EULAR) e de outras diretrizes de relevância internacional.

Resultados e Discussão

3.1 Características gerais da amostra

A amostra foi composta por 10 pacientes diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ), acompanhados entre 2018 e 2023 no serviço de reumatologia pediátrica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP/UFMS).

A idade média atual observada foi de 16,0 ± 2,83 anos, sendo que a idade média ao diagnóstico foi de 10,7 ± 2,56 anos, com predomínio absoluto do sexo feminino (100%). O tempo médio de acompanhamento não foi especificado, mas todos os participantes apresentavam diagnóstico confirmado conforme critérios do American College of Rheumatology (ACR).

A distribuição etária demonstrou maior concentração de adolescentes entre 14 e 17 anos, conforme representado na Figura 1, reforçando a prevalência da doença em meninas na puberdade, como já descrito em estudos epidemiológicos prévios.

No período de 6 anos observado no estudo (2018–2023), a prevalência de LESj foi de aproximadamente 4.54 casos para cada 100.000 crianças e adolescentes em Campo Grande; com uma incidência anual média 0,76 novos casos a cada 100.000 crianças e adolescentes. Houve ainda um atraso diagnóstico médio de 0,8 ano.

A incidência e prevalência encontradas nesta coorte enquadra na ampla faixa de incidência mundial (estimada entre 0,36 e 2,5 casos/100.000), como relatado no único estudo epidemiográfico de maior abrangência sobre LESj realizado por PINELES et al em 2011 (que não incluiu a população latino-americana).

Não há dados brasileiros epidemiologicamente relevantes sobre o perfil demográfico dos pacientes com lúpus juvenil e os estudos que os citam usualmente incluem um universo que abrange a doença nos adultos o que pode gerar certo viés, mas nos permite extrapolar dados para comparação.

O estudo brasileiro sobre Lúpus Juvenil mais relevante foi o publicado em 2016 por GOMES et al, que realizou um

coorte retrospectiva que analisou 847 paciente atendidos nos centros terciários na cidade de São Paulo - SP, mas que priorizou a análise do perfil clínico dos pacientes e não sua demografia.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia estima uma prevalência geral de 150 a 300 mil casos de lúpus eritematoso sistêmico (adultos e crianças) no Brasil (SBR, 2024). Mesmo considerando todas as formas da doença, a literatura brasileira baseia-se primordialmente em estimativas obtidas por dados nacionais referidos dos serviços de saúde ou limitados a análises com foco regional, como este mesmo estudo.

Também não há dados nacionais confiáveis de incidência de lúpus eritematoso sistêmico (adultos e crianças). Um comparativo com outros dois estudo regionais realizados em Cascavel-PR (SCHURK et al, 2011) e Natal-RN (VILAR et al, 2011) mostram uma incidência de 8 a 9 casos a cada 100mil pessoas/ ano.

Já a comparação exclusiva com dados em crianças e adolescentes, nosso achado foi um pouco superior à média europeia de 0,36 a 0,46 casos a cada 100mil pessoas/ ano (ELEFTHERIOU et al, 2022).

É claro que nossa coorte é limitada pelo tamanho da amostra, mas a comparação com as taxas internacionais também pode evidenciar variações influenciadas pela ancestralidade étnica, e os estudos multicêntricos realizados sobre o tema normalmente focam nos aspectos clínicos e inovações no manejo da doença.3.2 Internações

Entre os pacientes avaliados, nove (90%) apresentaram histórico de internação hospitalar desde o diagnóstico. A duração média das internações foi variável, mas observou-se que metade dos episódios (50%) durou apenas um dia, enquanto os demais distribuíram-se em períodos superiores, incluindo casos com tempo de internação acima de seis dias.

Os motivos principais das hospitalizações estiveram relacionados a complicações infecciosas e exacerbações da atividade da doença, destacando a gravidade e a complexidade do manejo clínico nessa faixa etária.3.3 Uso de medicações off-label

Observou-se elevada prevalência de uso de imunossupressores off-label, prescritos a nove pacientes (90%). Os anticorpos monoclonais rituximabe e o belimumabe foram os fármacos mais frequentemente utilizados, seguidos por outros agentes imunomoduladores empregados em situações de refratariedade ao tratamento convencional.

Os resultados demonstraram que o uso off-label constituiu a principal estratégia terapêutica adotada para o controle da doença, evidenciando a escassez de alternativas oficialmente aprovadas para o público pediátrico. A adoção dessas medicações ocorreu principalmente em casos de nefrite lúpica e manifestações hematológicas graves, com resposta clínica variável.

Cabe a observação que em novembro de 2022 houve a atualização do PCDT para lúpus eritematoso sistêmico em que foi incluído o Micofenolato de Mofetila entre os tratamentos de primeira linha para pacientes com nefrite lúpica classe III ou superior.

Conclusão

A prescrição de medicamentos off label, principalmente o Rituximabe e o Micofenolato de Mofetila provaram-se essenciais para modificação do desfecho da doença nesta coorte.

A necessidade de prescrição de medicamentos off label demonstra a insuficiência ou desatualização das terapias consideradas de primeira linha, previstas no PCDT, principalmente considerando as manifestações clínicas graves e a faixa etária pediátrica.

Referências

BERNATSKY, Serge; BOYER, Jean-François; ISENBERG, David; CLARKE, Ann E.; RAHMAN, Anisur; GORDON, Caroline; UROWITZ, Murray; GLADMAN, Dafna D. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism, v. 54, n. 8, p. 2550–2557, 2006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16868977/ Acesso

em: 25 out. 2025.
BLOOM, Barbara J. New drug therapies for the pediatric rheumatic diseases. Current Opinion in Rheumatology, v. 13, n. 5, p. 410–414, set. 2001. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11604597/ . Acesso em: 25 out. 2025.
BRASIL. Ministério da Saúde. Informações de Saúde: Sistema de Informações sobre Mortalidade. Brasília: SIM, 2024. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def . Acesso em: 25 out. 2025.
BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínicas e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/