OPEN ACCESS

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Nefrite Lúpica: a Era da Terapia Multitarget

Lupus Nephritis: The Era of Multitarget

José César de Oliveira Filho[1,2]
[1]*Serviço de Nefrologia, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia;*
[2]*Serviço de Nefrologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA);*
[2]*Serviço de Nefrologia D'or; Salvador, Bahia, Brasil*

A nefrite lúpica (NL) permanece uma das principais causas de morbidade e doença renal em estágio terminal (DRET) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Os esquemas tradicionais de imunossupressão em altas doses frequentemente resultam em remissões incompletas, danos orgânicos cumulativos e eventos adversos significativos. Objetivos: Avaliar os fundamentos, os determinantes histopatológicos e as evidências clínicas que sustentam as terapias multialvo e combinadas na NL, estabelecendo uma estrutura de estratificação de risco para o manejo clínico individualizado. Métodos: Síntese narrativa de ensaios clínicos randomizados fundamentais, coortes observacionais recentes e diretrizes internacionais e nacionais (KDIGO 2024, ACR 2024/2025, SBR 2024 e EULAR 2025). Principais achados: A abordagem multialvo — que combina corticosteroides em doses baixas a moderadas, agentes antiproliferativos (micofenolato de mofetila [MMF] ou ciclofosfamida) e um inibidor da calcineurina (ICN: tacrolimo ou voclosporina) ou um agente biológico direcionado às células B (belimumabe ou obinutuzumabe) — melhora significativamente as taxas de resposta renal completa, acelera a redução da proteinúria e diminui o risco de recidivas renais em até 55%. A avaliação histopatológica permanece como principal elemento orientador das decisões terapêuticas. A estratificação precoce de risco indica que a terapia tripla triplica as taxas de resposta completa em pacientes de alto risco, enquanto pacientes de risco baixo a moderado alcançam elevadas taxas de resposta com esquemas duplos otimizados, evitando o tratamento excessivo. Conclusão: A terapia multialvo redefine o tratamento da NL ao substituir abordagens rígidas de monoterapia por esquemas combinados de precisão, individualizados de acordo com a gravidade clínica, a histologia renal e os perfis individuais de risco, permitindo a redução rápida das doses de corticosteroides e a preservação dos néfrons em longo prazo.
Palavras-chave: Nefrite Lúpica; Terapia Multialvo; Micofenolato de Mofetila; Inibidores da Calcineurina; Belimumabe; Obinutuzumabe.

Background: Lupus nephritis (LN) remains a major cause of morbidity, end-stage kidney disease (ESKD) in patients with systemic lupus erythematosus. Traditional high-dose immunosuppressive regimens often result in incomplete remissions, cumulative organ damage, and substantial adverse events. Objectives: To evaluate the rationale, histological drivers, and clinical evidence supporting multitarget and combination therapies in LN, establishing a risk-stratified framework for personalized clinical management. Methods: Narrative synthesis of pivotal randomized clinical trials, recent observational cohorts, and international/national guidelines (KDIGO 2024, ACR 2024/2025, SBR 2024, and EULAR 2025). Main Findings: The multitarget approach—combining low-to-moderate dose corticosteroids,

Correspondence addresses:
Dr. José César de Oliveira Filho
josecesar@ebserh.gov.br

Received: June 10, 2026

Revised: July 24, 2026

Accepted: August 10, 2026

Published: September 30, 2026

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of author's initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

Copyright
© 2026 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

antiproliferative agents (mycophenolate mofetil [MMF] or cyclophosphamide), and a calcineurin inhibitor (CNI: tacrolimus or voclosporin) or a B-cell targeted biologic (belimumab or obinutuzumab)—significantly improves complete renal response rates, accelerates proteinuria reduction, and decreases renal flare risks by up to 55%. Histopathological evaluation remains the pivotal guide. Early risk stratification indicates that triple therapy triples complete response rates in high-risk patients, whereas low-to-moderate risk patients achieve high response rates with optimized doublet regimens, avoiding overtreatment. Conclusion: Multitarget therapy redefines LN treatment by replacing rigid monotherapies with precision combination regimens tailored to clinical severity, renal histology, and individual risk profiles, enabling rapid corticosteroid tapering and long-term nephron preservation.
Keywords: Lupus Nephritis; Multitarget Therapy; Mycophenolate Mofetil; Calcineurin Inhibitors; Belimumab; Obinutuzumab.

A nefrite lúpica (NL) está presente em aproximadamente 35% dos pacientes no momento do diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e prevalência de 60% durante os primeiros dez anos de evolução.[1]

Devido à natureza crônica da doença, são comuns as exacerbações renais alternando com períodos de quiescência; cada exacerbação leva a danos irreversíveis ao órgão, aumentando o risco de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) e de progressão para doença renal em estágio terminal. Com isso, a despeito dos avanços na terapia imunossupressora nas últimas décadas, cerca de 10-30% dos pacientes com formas proliferativas de nefrite lúpica evoluem para doença renal em estágio terminal (DRT) e com redução da sobrevida global de 92% para 88% em 10 anos.[2-4]

Os regimes clássicos de indução baseados em ciclofosfamida e micofenolato associado a corticoides, embora eficazes no controle da inflamação aguda, apresentam limitações expressivas, incluindo baixa taxa de remissão completa a curto prazo, recidivas entre 27-66%, toxicidade gonadal, mielossupressão grave e maior prevalência de infecção– especialmente atreladas ao corticoide.[5-8]

O tratamento de doenças imunes sempre exigiu equilíbrio entre a controle da doença, redução recidivas e de efeitos adversos das medicações. Em transplante renal a resposta foi combinar medicamentos com mecanismos distintos e complementares, reduzindo rejeição e permitindo menor a exposição individual aos diferentes componentes.[9] Nesse contexto, a associação entre um inibidor de calcineurina, um agente antiproliferativo e corticosteroide como base da imunossupressão.[9]

Diante da experiencia em transplante renal, o objetivo da combinação de drogas na NL é aumentar a probabilidade e a velocidade da resposta terapêutica, prevenir recorrências e permitir menor exposição a glicocorticoides. O benefício, porém, depende da escolha adequada dos componentes e do monitoramento de toxicidade pois pode elevar o risco de infecção, citopenias, toxicidade reprodutiva, efeitos metabólicos ou nefrotoxicidade hemodinâmica, conforme o regime empregado. Portanto, intensidade terapêutica e profilaxias devem acompanhar a fase da doença e o risco individual.[9-12]

O manejo contemporâneo desloca-se de uma sequência uniforme, sequencial, para uma estratégia de início mais precoce, combinada e orientada pelo fenótipo clínico, histológico e prognóstico de cada paciente. Essa transição não elimina o papel do micofenolato ou da ciclofosfamida como drogas de base; ao contrário, integra esses agentes a inibidores de calcineurina ou terapias dirigidas a células B quando a relação entre benefício e risco é favorável. A terapia multitarget representa, assim, uma mudança de arquitetura terapêutica e não apenas a inclusão de uma terceira droga.[9,10,11,12]

Terapia Multitarget em Nefrite Lúpica: As Principais Opções

A evidência inicial veio do estudo piloto de Bao e colaboradores (2008), que demonstrou

taxas de remissão completa significativamente superiores com o esquema MMF + Tacrolimo + corticoide em relação à ciclofosfamida venosa (70% *vs*. 20%, p = 0,004) em pacientes com NL Classe V+IV. Posteriormente, o ensaio clínico randomizado multicêntrico chinês liderado por Liu ZH e colaboradores (2015), envolvendo 368 pacientes, confirmou a superioridade da terapia multitarget na indução de remissão completa às 24 semanas quando comparada aos pulsos mensais de ciclofosfamida (45,9% *vs*. 25,6%, p < 0,001), com maior taxa de resposta renal (parcial e completa) de 83,5% *vs* 63%, apresentando ainda menor incidência global de eventos adversos graves, em especial leucopenia e infecções graves.[13,14]

Com o advento dos ensaios internacionais com Voclosporina (estudos AURA-LV e AURORA 1), a terapia multitarget tripla induziu taxas de remissão renal completa significativamente mais elevadas do que o grupo controle (40,8% *vs*. 22,5%, p < 0,0001) e sem incremento de infecção. Além disso, em 52 semanas, manteve da TFG e a preservação histológica em análises de biópsia de seguimento (AURORA 2).[15-17]

Paralelamente, a adição de imunobiológicos na nefrite lúpica representou um avanço revolucionário. O estudo de fase III BLISS-LN (2020) avaliou o belimumabe (anticorpo monoclonal anti-BAFF/BLyS) adicionado à terapia padrão (MMF ou Euro-Lupus). Aos 2 anos (104 semanas), o grupo Belimumabe alcançou maior taxa de Resposta Renal de Eficácia Primária (PERR: 43% *vs*. 32%, OR 1,6, p = 0,03) e maior taxa de Remissão Renal Completa (30% *vs*. 20%, p = 0,02). O achado mais marcante do estudo foi a redução de 55% no risco de ocorrência de flare renal (HR 0,45; IC95%: 0,28–0,72; p = 0,0008), consolidando o belimumabe como agente poupador de corticoide e protetor renal a longo prazo. Além disso, em análises subsequentes, o Belimumabe trouxe uma menor taxa de progressão de perda da TFGe, um desfecho mais robusto que análise de proteinúria como desfecho substituto.[18-19]

Mais recentemente, o estudo REGENCY (2025) e a revisão sistemática de Arif e colaboradores (2026) demonstraram a eficácia do Obinutuzumabe (anti-CD20 tipo II com citotoxicidade aprimorada) no tratamento de nefrites lúpicas proliferativas, alcançando remissão completa de 46,4% *vs*. 33,1% no placebo (p = 0,02) e permitindo o desmame bem-sucedido de prednisona para níveis 7,5 mg/dia. No entanto, o estudo trouxe um aumento na taxa de infecção no grupo intervenção.[20-21]

Convergência das Diretrizes

KDIGO 2024 e II Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2024, a diretriz do American College of Rheumatology publicada em 2025 e a atualização EULAR 2025 incorporaram, em graus diferentes, a terapia combinada ao tratamento inicial.[9-12] A KDIGO mantém múltiplas alternativas para classes III/IV, incluindo micofenolato ou ciclofosfamida em baixa dose com glicocorticoide, com possibilidade de associação a belimumabe ou inibidor de calcineurina. O ACR passou a favorecer esquemas triplos em pacientes com NL ativa como primeira linha e o EULAR 2025 recomendou combinação precoce para a maioria dos pacientes quando houver acesso, com atenção especial aos fatores de pior prognóstico (Tabela 1).

Apenas o ACR determinou uma prioridade entre as opções de 3ª droga nos esquemas terapia tripla: proteinúria: < 3 g belimumabe e ≥3g Inibidor de calcineurina. No entanto, posteriormente o EULAR incorporou o Obinutuzumabe como opção de 3ª droga e essa, tem um papel antiproteinúrico consolidado no tratamento da membranosa e podocitopatias e também deve entrar como opção em paciente com proteinúria > 3 g/24h – especialmente sem biópsia.[10,12,20]

Assim como ocorreu no transplante renal, a terapia multitarget vem concomitante a tendência de desmame mais rápido e seguro do corticoide, com uma tendência a se buscar um esquema de dose reduzida. [9-12]

Tabela 1. Nefrite Lúpica: regimes de indução nas diretrizes.

MATRIZ COMPARATIVA DE DIRETRIZES INTERNACIONAIS E NACIONAIS PARA NEFRITE LÚPICA (2024/2026)				
Diretriz & Ano	**Regime de Indução Recomendado (Classes III/IV ± V)**	**Indução na Classe V Pura (Membranosa)**	**Esquema Inicial de Corticoide (Pulsoterapia & Oral)**	**Meta de Desmame de Corticoide & Suporte Adjuvante Universal**
EULAR 2025 (Atualizado com Obinutuzumabe)	TERAPIA COMBINADA DE 1ª LINHA (Preferencial para pacientes com fatores de mau prognóstico): • MPAA (MMF 2–3 g/dia) ou CYC Euro-Lupus + BELIMUMABE (1b/A) • MPAA (MMF 2–3 g/dia) + CNI (Voclosporina ou Tacrolimo) (1b/A) • MPAA (MMF 2–3 g/dia) + OBINUTUZUMABE (1000 mg EV nas W0, W2, W24, W26 e W52) (1b/A) ALTERNATIVAS EM MONOTERAPIA: • MMF isolado (1a/A) ou CYC Euro-Lupus isolado (1a/A) para casos sem fatores de gravidade. • CYC Alta Dose (NIH) mantido para formas rapidamente progressivas (GNRP).	• Terapia combinada recomendada: MMF + CNI (Voclosporina/Tacrolimo), MMF + Belimumabe ou MMF + Obinutuzumabe. • Prednisona oral em dose mais baixa (20 mg/dia) iniciada na Classe V pura.	PULSOTERAPIA + ORAL EM DOSE REDUZIDA: • Metilprednisolona EV 500 a 2500 mg acumulados (1–3 dias). • Prednisona oral inicial 0,3 a 0,7 mg/kg/dia para formas proliferativas e 20 mg/dia para Classe V pura.	META DE DESMAME DE CORTICOIDE: • Redução gradual obrigatória de Prednisona para ≤ 5,0 mg/dia em 4 a 6 meses, com retirada completa em remissão sustentada. SUPORTE NÃO IMUNOLÓGICO UNIVERSAL: • Hidroxicloroquina (≤ 5 mg/kg/dia real) para 100% dos pacientes. • Bloqueio do SRAA (IECA/BRA) + iSGLT2 (TFG ≤ 60 ou proteinúria residual).
ACR 2024 / 2025 (American College of Rheumatology)	TERAPIA TRIPLA PREFERENCIAL DE 1ª LINHA: • Corticoide (Pulso + oral) + MPAA (MMF) + (BELIMUMABE ou CNI [Voclosporina/Tacrolimo]). - CNI preferida se PRT ≥ 3 g/g. - Belimumabe preferido se manifestações extrarrenais ativas ou TFG reduzida. ALTERNATIVAS: • CYC Euro-Lupus + Belimumabe + Corticoide. • Dupla terapia (MMF ou CYC) apenas se a tripla não estiver disponível.	TERAPIA TRIPLA GUIADA POR PROTEINÚRIA: • Se PRT ≥ 1,0 g/g: Terapia Tripla com Pulso de GC + MPAA + CNI (Voclosporina ou Tacrolimo). • Se PRT < 1,0 g/g: Corticoide + (MPAA, Azatioprina ou CNI).	PULSOTERAPIA UNIVERSAL: • Metilprednisolona EV recomendada para TODAS as formas de NL proliferativa E para Classe V se PRT ≥ 1,0 g/g. • Seguido de Prednisona oral com desmame rápido.	META DE DESMAME DE CORTICOIDE: • Desmame acelerado obrigatório de Prednisona oral para ≤ 5,0 mg/dia em até 6 meses. SUPORTE UNIVERSAL & ESCALONAMENTO: • HCQ + Bloqueio do SRAA obrigatórios. • Escalonamento para anti-CD20 (Rituximabe/Obinutuzumabe) em casos refratários.
KDIGO 2024 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)	QUATRO OPÇÕES DE PRIMEIRA LINHA: a) MMF (2,0–3,0 g/dia ou MPAA) + Corticoide. b) CYC Euro-Lupus (dose baixa EV) + Corticoide. c) MMF + Belimumabe OU Euro-Lupus + Belimumabe. d) MMF + CNI (Voclosporina ou Tacrolimo) + Corticoide.	• Proteinúria Nefrótica: Imunossupressão combinada (GC + MMF, CYC, CNI, Rituximabe ou AZA). • Subnefrótica: Guiada por manifestações extrarrenais do LES + suporte nefroprotetor.	PULSOTERAPIA EV + ORAL: • Metilprednisolona EV (250–500 mg/dia por 1–3 dias). • Seguido de Prednisona oral em dose baixa a moderada.	META DE DESMAME DE CORTICOIDE: • Protocolo de desmame progressivo para minimizar toxicidade acumulada. SUPORTE UNIVERSAL: • HCQ (ajustada por peso real) + Bloqueio SRAA + iSGLT2.
SBR 2024 (Sociedade Brasileira de Reumatologia)	IMUNOSSUPRESSÃO DE 1ª LINHA (Uma opção): • MMF (2,0–3,0 g/dia) por 6 meses OU • CYC Euro-Lupus (500 mg EV a cada 2 sem x 6 doses) OU • CYC NIH (0,5–1,0 g/m² EV mensal x 6m) em formas graves/GNRP. ASSOCIAÇÕES / 2ª LINHA: • Multitarget (MMF + Tacrolimo) ou Belimumabe + MMF	ESTRATÉGIA GUIADA POR GRAVIDADE: • MMF (2,0–3,0 g/dia) OU CYC (Euro-Lupus / NIH) OU Azatioprina OU Terapia Multitarget (MMF + Tacrolimo) OU CNI em monoterapia.	PULSOTERAPIA + ORAL DESMAMANDO: • Metilprednisolona EV até 500 mg/dia por 1–3 dias. • Prednisona oral 0,25–0,5 mg/kg/dia (máx 40–60 mg/dia).	META DE DESMAME DE CORTICOIDE: • Prednisona oral para ≤ 5,0 mg/dia em 3 a 6 meses. SUPORTE UNIVERSAL: • HCQ (≤ 5 mg/kg/d) + Bloqueio do SRAA + iSGLT2.

Preditores de Gravidade e Metas de Resposta

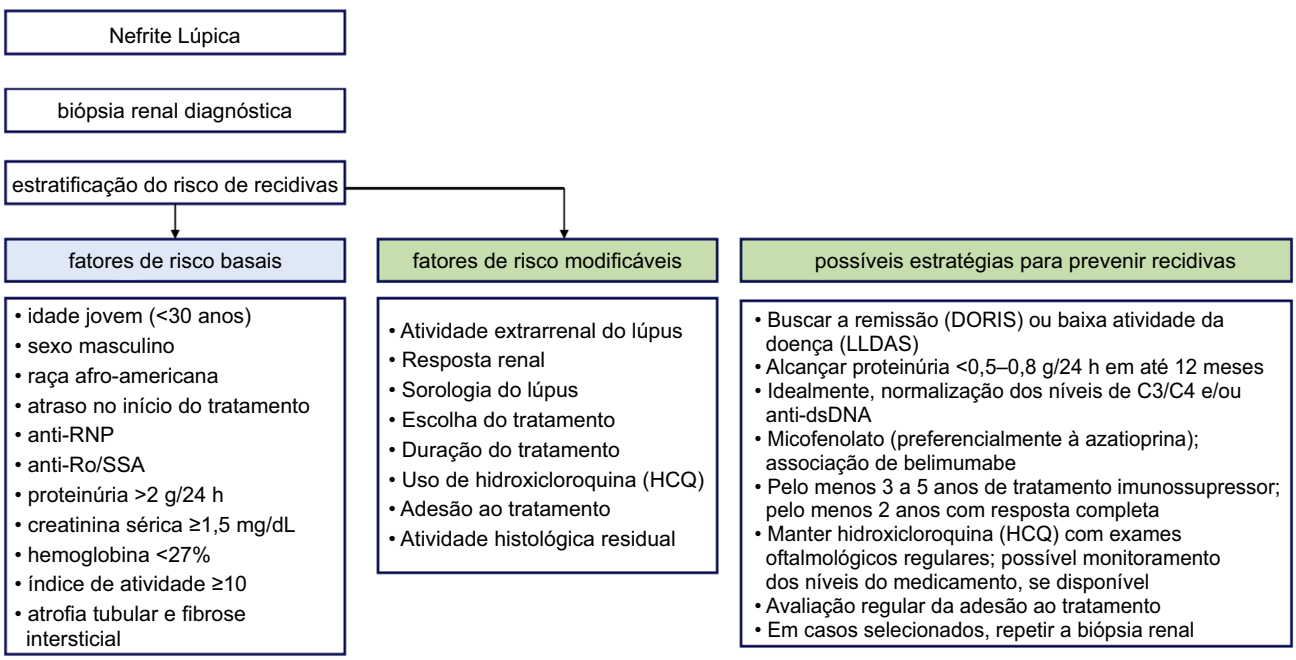
A individualização começa pela identificação do risco renal. Entre os fatores associados a pior evolução estão função renal reduzida na apresentação, idade, gênero, atraso no diagnóstico ou no início do tratamento, proteinúria elevada, hipertensão, lesões proliferativas, necrose fibrinoide, crescentes, microangiopatia trombótica, inflamação tubulointersticial, maior índice de cronicidade (>3), recorrências prévias e adesão insuficiente.[22] Esses elementos não possuem o mesmo peso em todos os pacientes e devem ser interpretados em conjunto (Figura 1).

A atualização EULAR de 2025 enfatiza a combinação precoce drogas, já defendida no ACR 2025, especialmente na presença de fatores prognósticos desfavoráveis. Essa recomendação amplia a importância da estratificação inicial, mas não estabelece um único regime obrigatório: função renal, classe histológica, atividade extrarrenal, risco infeccioso, desejo reprodutivo, acesso e experiência do serviço continuam determinantes.[12] Apesar de se tratar de um estudo observacional utilizando-se os critérios de mau prognóstico é possível determinar os pacientes de maior risco e ratificar que terapia combinada é capaz de maximizar a taxa de remissão completa (25% *vs*. 57%), ainda inferiores aos 93% no grupo sem nenhum fator de mal prognóstico.[23]

Função Renal

Dentre os fatores prognósticos a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) reduzida (< 60 mL/min/1,73 m²) no diagnóstico merece atenção particular pois pode refletrir inflamação potencialmente reversível, lesão vascular, dano tubulointersticial ou cronicidade já estabelecida. Além de indicar maior risco, ela limita a extrapolação de alguns ensaios, que excluíram ou possuem pouca representação de subgrupo de pacientes pacientes – resumidos nas Tabelas 2 e 3. Por isso, a ciclofosfamida em dose alta (NIH) ainda se mostra útil perfil de pacientes, reforçado no EULAR 2025.

Figura 1. Avaliação do risco de recidivas em pacientes com nefrite lúpica e possíveis estratégias preventivas.



Cr, creatinina; HCQ, hidroxicloroquina; DORIS, Definição de Remissão no Lúpus Eritematoso Sistêmico; LLDAS, estado de baixa atividade da doença no lúpus.

Tabela 2. EULAR 2025 – Fatores prognósticos na nefrite lúpica.

Fatores Prognósticos na Nefrite Lúpica **Resposta subótima e progressão da DRC *versus* recidivas renais**	
Resposta subótima / progressão para DRC	**Recidivas renais**
TFG reduzida ao diagnóstico <60 mL/ min/1,73 m²	Não adesão ao tratamento
Recidiva renal prévia	Menor duração do tratamento <3 anos
Proteinúria em faixa nefrótica ao diagnóstico	Resposta incompleta após a terapia inicial
Hipertensão ao diagnóstico	Atividade extrarrenal e sorológica persistente
Sexo masculino	Ausência de uso de HCQ
Índice de cronicidade elevado >3, na presença de atividade	Idade jovem <30 anos e/ou sexo masculino
Evidência histológica de crescentes	Atividade histológica residual IA-NIH ≥2 na rebiópsia
Inflamação tubulointersticial grave	—

Abreviaturas: DRC, doença renal crônica; HCQ, hidroxicloroquina; IA-NIH, índice de atividade dos National Institutes of Health; TFG, taxa de filtração glomerular.
Fonte: Parodis A et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. Ann Rheum Dis. 2026;85:75-90. doi:10.1016/j.ard.2025.09.007.

Proteinúria

A proteinúria e constitui o biomarcador clínico mais consistente de prognóstico renal em longo prazo. Análises dos estudos Euro-Lupus e MAINTAIN demonstraram que alcançar proteinúria inferior a 0,7 a 0,8 g/dia ao redor de 12 meses apresenta elevada capacidade de prediz preservação da função renal. Em sentido oposto, proteinúria persistente e ausência de resposta parcial ou completa sinalizam risco aumentado de recorrência, progressão da doença renal crônica e necessidade futura de terapia renal substitutiva.[24,25]

Na abordagem, ao individualizar a imunossupressão e interpretar a proteinúria é importante ter 2 cuidados: primeiro analisar o tipo de proteína (seletiva *vs* não seletiva) e segundo tentar estimar na biópsia se a proteinúria deve-se à desorganização estrutural imposta pela proliferação, degeneração podocitária ou do componente membranoso – com últimos com menor impacto em prognóstico – como demonstrado em podocitopatias e membranosas primárias. Ou seja, uma mesma proteinúria pode representar evoluções bem diferentes na mesma patologia.

A resposta deve ser avaliada de forma seriada. Redução substancial da proteinúria nos primeiros seis meses e aproximação de valores inferiores a 0,7-0,8 g/dia em 12 meses sustentam a continuidade do regime quando a TFGe permanece estável. Em sentido oposto, piora funcional, proteinúria persistentemente elevada ou ausência de resposta parcial exigem revisão de adesão, dose e exposição ao fármaco, causas não imunes de proteinúria, complicações vasculares e, em casos selecionados, rebiópsia renal.

Biópsia Renal

A biópsia renal é o instrumento diagnóstico e prognóstico mais valioso na abordagem da nefrite lúpica. No entanto, a tradicional classificação morfométrica da ISN/RPS em classes puramente

Tabela 3. Análise comparativa de função renal nos principais estudos randomizados.

Estudo & Ano	Creatinina Básica - Intervenção (mg/dL ou µmol/L)	Creatinina Básica - Controle (mg/dL ou µmol/L)	TFG / eGFR Básica - Intervenção (mL/min/1,73 m²)	TFG / eGFR Básica - Controle (mL/min/1,73 m²)
NIH High-Dose CYC (Gourley 1996 / Boumpas 1992)	106 ± 9,6 µmol/L (~1,20 mg/dL)	100 ± 12,1 µmol/L (~1,13 mg/dL) [Grupo MP]	25–80 mL/min (critério de inclusão)	25–80 mL/min (critério de inclusão)
Ciclosporina A / CNI isolado (1992 / 2010; autores pouco legíveis na imagem)	96,9 ± 57,7 µmol/L (~1,04 mg/dL)	128,8 ± 44,2 µmol/L (~1,46 mg/dL) (Corticoide isolado)	81,3 ± 28 mL/min	123,8 ± 44,2 mL/min
Euro-Lupus Trial (Houssiau 2002)	1,09 ± 0,54 mg/dL	1,21 ± 0,76 mg/dL (High-Dose CYC; 8,5 ± 5,9 g cumulativos)	Preservada (apenas 22% com SCr ≥ 1,3 mg/dL)	Preservada (apenas 22% com SCr ≥ 1,3 mg/dL)
Multitarget Piloto (Bao et al. 2008)	0,87 ± 0,2 mg/dL	0,89 ± 0,30 mg/dL (IV CYC 0,75 g/m² mensal)	98,6 ± 23,5 mL/min/1,73 m²	96,6 ± 26,3 mL/min/1,73 m²
ALMS (Appel 2009)	Mean SCr ~1,0–1,2 mg/dL	Mean SCr ~1,0–1,2 mg/dL (IV CYC 0,5–1,0 g/m² mensal)	80,5 mL/min/1,73 m² (incluiu 32 pts com eGFR < 30)	82,3 mL/min/1,73 m²
Multitarget Multicêntrico (Liu et al. 2015)	69,0 ± 26,4 µmol/L (~0,78 mg/dL)	72,5 ± 25,0 µmol/L (~0,82 mg/dL) (IV CYC 0,75 g/m² mensal)	93,2 ± 37,2 mL/min/1,73 m²	93,5 ± 33,6 mL/min/1,73 m²
BLISS-LN (NEJM 2020)	0,80–0,90 mg/dL	0,80–0,90 mg/dL (Placebo + MMF 3 g/d ou Euro-Lupus)	100,0 ± 37,7 mL/min/1,73 m²	101,0 ± 42,7 mL/min/1,73 m²
AURA-LV & AURORA 1 (Rovin 2019 / 2021)	0,82–0,90 mg/dL	0,82–0,90 mg/dL (Placebo + MMF 2,0 g/dia)	95,3 ± 28,4 mL/min/1,73 m²	100,2 ± 27,1 mL/min/1,73 m²
NOBILITY (Furie 2022 / 2024)	0,87 ± 0,34 mg/dL	0,80 ± 0,33 mg/dL (Placebo + MMF 2,0–2,5 g/dia)	102,0 ± 30,6 mL/min/1,73 m²	102,1 ± 32,9 mL/min/1,73 m²
REGENCY (NEJM 2025)	0,79 mg/dL (0,34–3,75)	0,74 mg/dL (0,27–4,33) (Placebo + MMF 2,0–2,5 g/dia)	127 mL/min/1,73 m² (15–163)	129 mL/min/1,73 m² (13–166)

numéricas (Classes I a VI) é insuficiente para capturar toda a complexidade fisiopatológica da agressão parenquimatosa e direcionar com precisão o esquema imunossupressor ideal

A tomada de decisão clínica contemporânea exige a avaliação sistemática da microscopia óptica (MO), imunofluorescência (IF) e microscopia eletrônica (ME), combinada à quantificação rigorosa dos índices de atividade (IA, pontuação 0 a 24) e cronicidade (IC, pontuação 0 a 12) modificados pelo NIH.[26-27]

O mapeamento histológico minucioso permite categorizar os pacientes em três perfis histopatológicos fundamentais que determinam a seleção racional do regime de indução:

Perfil de Alta Atividade Inflamatória e Risco Renal Iminente

Necrose fibrinoide, cariorrexe, crescentes celulares ou fibrocelulares, vasculopatia lúpica, microangiopatia trombótica e inflamação tubulointersticial intensa identificam uma doença de maior gravidade. A extensão e a distribuição das lesões, o índice de cronicidade e a velocidade de deterioração funcional são tão relevantes quanto sua simples presença.[26,27]

Racional Terapêutico: Este padrão histológico reflete uma tempestade inflamatória aguda destrutiva, frequentemente manifestada clinicamente como glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) ou disfunção renal aguda com TFGe < 60 mL/min/1,73m². Nesses cenários, adiar a citotoxicidade de rápida ação expõe o paciente ao risco irreversível de esclerose glomerular e fibrose tubulointersticial permanente. Portanto, a identificação desses marcadores histológicos graves indica formalmente a terapia de resgate parenquimatoso agudo com pulsoterapia de Metilprednisolona EV (500 mg/dia x 3 dias) e Ciclofosfamida em pulsos intravenosos (Protocolo NIH)

É imprescindível salientar que, como pacientes com TFGe < 60 e preditores histológicos de gravidade não foram pouco representados nos estudos clássicos (tabela 2) e que o protocolo

NIH não foi estudado em combinação com outras drogas, em especial inibidores de calcineurina e belimumabe.

Perfil Membranoso e Lesão Podocitária

Na classe V, depósitos subepiteliais, espículas da membrana basal e padrão granular de imunoglobulinas e complemento definem a lesão membranosa. Apagamento pedicelar extenso pode acompanhar a NL membranosa ou caracterizar podocitopatia lúpica. Proteinúria nefrótica, hipoalbuminemia e risco trombótico ajudam a dimensionar a gravidade clínica, mas a intensidade da proteinúria deve ser interpretada com a histologia e a TFGe.

O racional para associar um inibidor de calcineurina é particularmente atraente nesse fenótipo: além da imunomodulação, a inibição da calcineurina estabiliza o citoesqueleto podocitário e produz redução rápida da proteinúria [28]. Os ensaios com tacrolimo e voclosporina sustentam a eficácia da combinação com micofenolato e glicocorticoide, sobretudo em pacientes com TFGe preservada o suficiente para o uso seguro desses agente. A queda precoce da proteinúria deve ser interpretada em conjunto com a função renal, pressão arterial e exposição ao fármaco – sempre que possível guiada pelo seu nível sérico.

Mais recentemente, os anti-CD20 ganharam força no tratamento da Nefrite Lúpica, especialmente com o REGENCY. Tal classe de drogas também traz racional de estabilização de podócitos, agregando seu efeito não imunossupressor a já demonstrada eficiência em podocitopatias e membranosas primárias. Portanto, nesse racional também pode ser uma opção terapêutica.[20,21]

Perfil Proliferativo Ativo sem Lesões Graves

Nesses pacientes, a fisiopatologia é dominada pela deposição de imunocomplexos circulantes e ativação de linfócitos B e complemento, sem a gravidade destrutiva fulminante que exigiria alquilantes de alta toxicidade. A estratégia ideal fundamenta-se na combinação de MMF com um imunobiológico direcionado: belimumabe (para neutralização de BAFF, redução de *flares* e preservação prolongada da TFG) ou Obinutuzumabe (anti-CD20 tipo II, para depleção B profunda nos casos com elevada atividade sorológica e consumo de complemento).

Metas de Resposta

A remissão clínica completa continua sendo o alvo preferencial, mas não encerra o acompanhamento. Recorrências e atividade histológica residual podem ocorrer apesar da melhora dos parâmetros clínicos (sumário urina, proteinúria, C3, C4 e antiDNA). Por isso, o plano terapêutico deve prever manutenção prolongada, redução gradual dos glicocorticoides, vigilância de eventos adversos, adesão e reavaliação diagnóstica quando a resposta observada não corresponde ao esperado (Tabela 4)[9,11,12].

Imunossupressão: Proposta de Abordagem Prática

Diante de tudo que foi exposto, abordagem proposta começa pela definição do risco clínico-histológico e será composta por drogas combinadas, escolhidas tendo como pilar uma estratégia mais agressiva para formas graves: piora da função renal e preditores de gravidade histológica.[9-12]

A abordagem começa pela definição do risco clínico-histológico. Hidroxicloroquina, controle pressórico, bloqueio do sistema renina-angiotensina quando indicado, vacinação, prevenção de infecção e manejo do risco cardiovascular e trombótico acompanham a imunossupressão. A droga de base costuma ser micofenolato; ciclofosfamida ganha prioridade quando há deterioração rápida da função renal, lesões necrotizantes/crescentes extensas, impossibilidade de uso oral ou necessidade de um regime totalmente supervisionado (Figura 2).[9-12]

Tabela 4. Mapeamento de taxas de recidivas nos principais estudos de nefrite Lúpica.

Estudo & Ano	Esquema / Comparação Avaliada	Recidiva / Flare (Intervenção)	Recidiva / Flare (Controle)	Diferença Absoluta (Δ pp)	Medida de Risco (HR / OR / RR)	p-valor
NIH Classic Trials (1982/1986)	High-Dose IV CYC *vs* Pulsos de Metilprednisolona (MP) isolada sem imunossupressor	15,0%	65,0%	-50,0%	RR 0,23 (p < 0,001)	p < 0,0100
Euro-Lupus - ELNT (2002/2010)	Euro-Lupus 3g *vs* NIH ~8,5g–12g	22,0%	20,0%	2,0%	HR 1,06 (IC 95%: 0,43–2,61)	p = 0,7400
MAINTAIN Nephritis (2010/2015)	MMF (2 g/dia) *vs* Azatioprina (2 mg/kg/dia)	19,0%	25,0%	-6,0%	HR 0,75 (IC 95%: 0,33–1,71)	p = 0,3800
ALMS Maintenance (2011)	MMF (2 g/dia) *vs* Azatioprina (2 mg/kg/dia)	16,4%	32,4%	-16,0%	HR 0,50 (IC 95%: 0,29–0,87)	p = 0,0030
Multitarget Manutenção (2017)	Multitarget (Tacro 2–3 mg/d + MMF 0,5–1 g/d) *vs* Azatioprina (2 mg/kg/d)	5,5%	7,6%	-2,1%	HR 0,82 (IC 95%: 0,28–2,41)	p = 0,7400
BLISS-LN (2020)	MMF ou CYC + Belimumabe *vs* Placebo + MMF ou CYC	14,2%	27,3%	-13,1%	HR 0,45 (IC 95%: 0,28–0,73)	p = 0,0008
AURORA 1 & 2 (2021/2024)	MMF + Corticoide + Voclosporina (23,7 mg BID) *vs* Placebo + MMF + Corticoide	8,6%	18,2%	-9,6%	HR 0,46 (IC 95%: 0,24–0,88)	p = 0,0200
REGENCY (2025)	MMF + Corticoide desmamado + Obinutuzumabe *vs* Placebo + MMF + Corticoide	18,9%	35,6%	-16,7%	Dif. Ajustada: -35,8%	p = 0,0020

Escolhida a primeira a 2ª droga (Ciclofosfamida NIH / Euro-Lupus ou micofenolato) próximo passo é determinar 3ª droga entre belimumabe ou Inibidor de calcineurina – (sendo o mais usado na prática a ciclosporina, e não as drogas estudadas – voclosporina e Tacrolimo). Apesar de colocado como uma das drogas para combinação terapêutica, o Obinutuzumabe ainda não está na prática clínica e ainda precisa trazer dados em redução de progressão de doença para ser empregado em detrimento do Belimumabe ou do Inibidor de calcineurina, principalmente diante da maior prevalência de infecção no REGENCY.[9-12,16]

O racional para escolha da 3ª droga é o mesmo empregado pelo ACR 2025 (vide tabela) mas no lugar do valor absoluto da proteinúria utiliza-se a histologia: alterações proliferativas, podocitopatia ou membranosa associada (Figura 3).[10]

A reavaliação deve ocorrer em intervalos curtos durante a indução, idealmente mensal. A ausência de melhora exige confirmar adesão, dose, interação medicamentosa e revisar diagnóstico antes de rotular refratariedade e, uma vez determinada, ser indicado rebiópsia.

A manutenção deve prosseguir por pelo menos três anos na maioria dos pacientes, com duração individualizada segundo profundidade da resposta, recorrências, atividade extra-renal, idade, toxicidade e achados de uma eventual rebiópsia [9,10,11,12]. Ao final da indução, pacientes sem remissão completa, especialmente se biópsia inicial com preditores de gravidade, devem ser rebiopsiados para definir regime de ISS (Figura 3).

Biopsia Renal

Não é o objetivo desse artigo mas, conforme demostrado na Figura 1, o manejo imunossupressor guiado pela histologia tem 3 momentos de discussão sobre a indicação protocolar da biópsia renal: ao diagnóstico de NL, durante a ISS (6-12 meses) e para suspensão da imunossupressão.

Figura 2. Escolha na 2ª droga na Nefrite Lúpica; Esquema deve ser revisto quando obinutuzumabe for uma opção mais acessível;

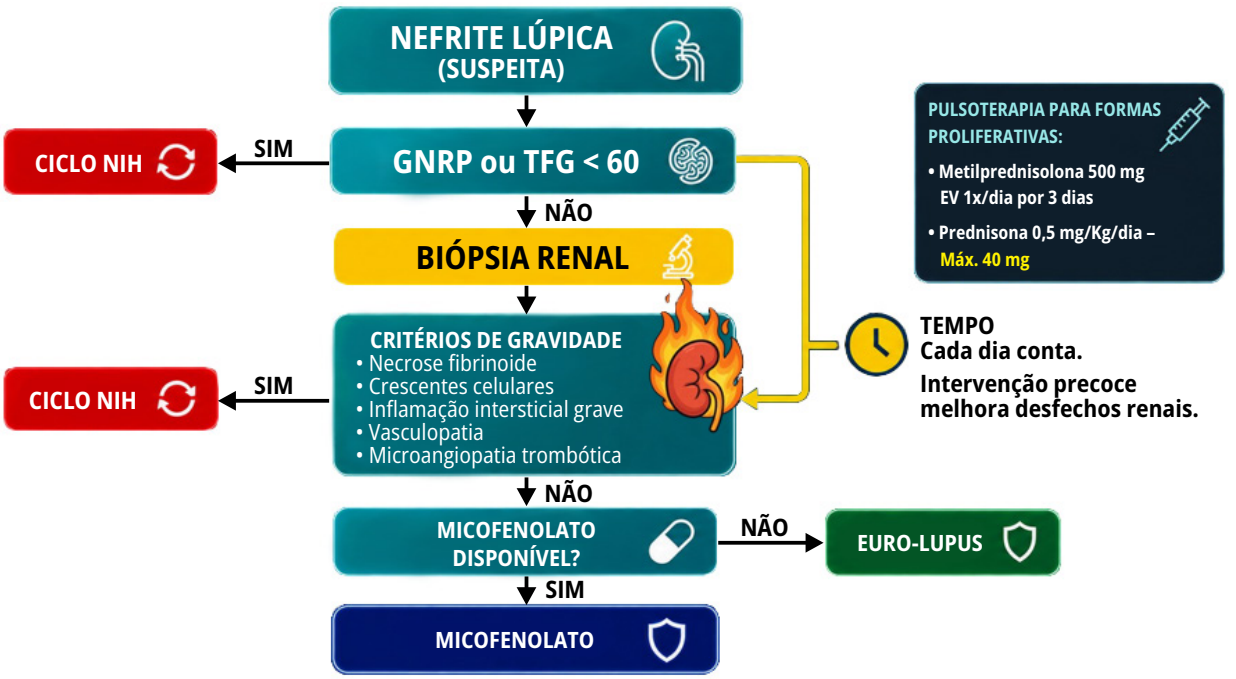
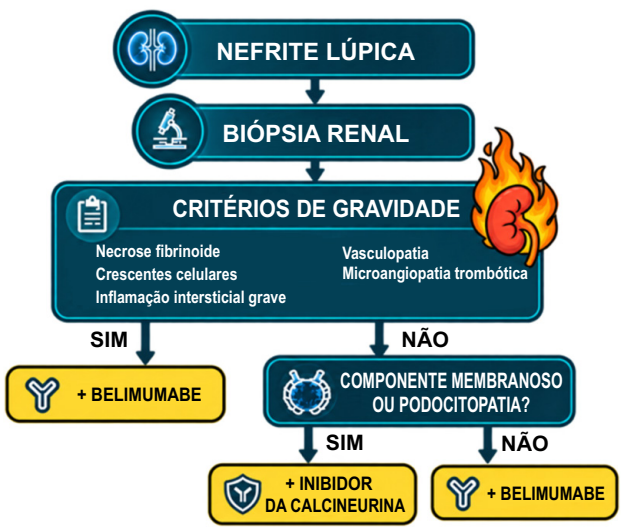


Figura 3. A escolha da 3ª droga da terapia multitarget – O fluxograma coloca a priorização do belimumabe como droga antiproliferativa e também como prioridade quando não há componente de podocitopatia ou membranoso – nesse último caso por ser única droga implicada em redução de progressão de perda da TFG. Esquema deve ser revisto quando obinutuzumabe for uma opção mais acessível;



Ao Diagnóstico e Recidivas

Indicação formal pelos principais Guidelines vigentes, a biópsia renal ao diagnóstico guia a imunossupressão na fase mais crítica da doença – Figura 5, devendo ser realizada na ausência de contraindicações. Na recidiva, deve-se individualizar a necessidade de rebiópsia, especialmente se classe III/IV na biópsia inicial, reservando-a para suspeita de mudança histológica ou suspeita de microangiopatia trombótica.

Durante do tratamento (6 – 12 meses)

Inicialmente, reservamos biópsia protocolar para casos muito graves na biópsia inicial e que dificilmente chegarão em 12 meses em remissão completa ou com remissão sorológica (antiDNA NR, C3 e C4 normais). Se alguma contraindicação houver a biópsia nesse momento ou estiver em piora da função renal mudamos o tratamento (ex: NIH > MMF/tacro ou Beli ou Euro-LUPUS > NIH ou MMF/TAcro ou Beli> NIH ou ainda discussão

dobre adicionar antiCD20) e repetimos a biópsia após nova indução. Após o período inicial de 12 meses, deve ser individualizado cada indicação, seja por suspeita de atividade clínica ou sorológica.

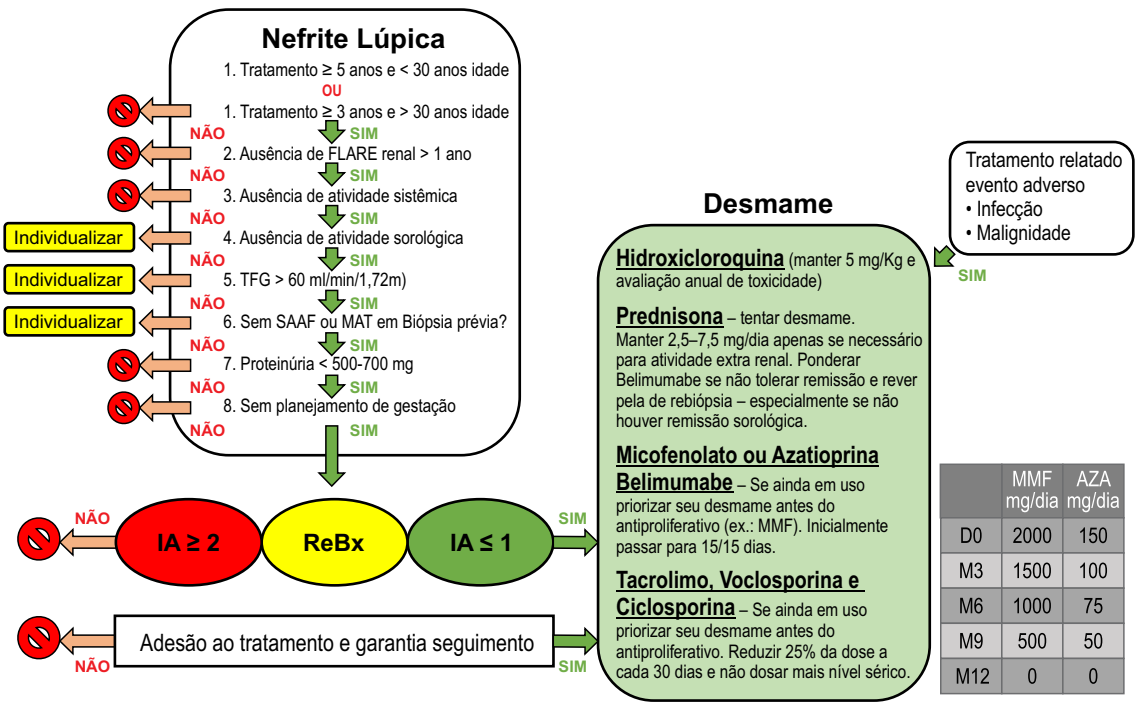
Suspensão da Imunossupressão

No Follow-up do manejo do paciente com NL chegaremos o momento de suspensão da imunossupressão. Esse período é definido classicamente com ≥ 3 anos de tratamento com pelo menos 1 ano sem atividade de doença sistêmica. Hoje, diante dos dados de maior recidiva para pacientes < 30 anos propomos definimos 1 ano sem atividade de doença com ≥ 3 anos tratamento para > 30 anos e ≥ 5 anos de tratamento para < 30 anos de idade. No entanto, não há dados de segurança de desmame de ISS em pacientes com TFGe < 60 ml/min/1.72m3, devendo-se nesses casos ser individualizado e ponderado manter ISS por tempo indeterminado, especialmente se antiDNA persistentemente elevados e C3/C4 consumidos (Figura 4).

Conclusão

A terapia multitarget redefine o tratamento da nefrite lúpica ao combinar precocemente fármacos com mecanismos complementares e reduzir a dependência de glicocorticoides. Seu valor não está em tratar todos os pacientes com o mesmo trio, mas em selecionar a combinação mais coerente com o risco e o mecanismo predominante. Inibidores de calcineurina, belimumabe e obinutuzumabe ampliam a probabilidade de resposta quando associados a uma droga de base, embora diferenças de população, duração e desfechos impeçam comparações indiretas simplistas. A prática deve integrar clínica, histologia, trajetória da proteinúria e da TFGe,

Figura 4. Biópsia protocolocar para suspensão de imunossupressão - Adapted - Kidney International Reports (2023) 8, 1481–1488. A inatividade clínica é definida como: ausência de atividade lúpica extrarrenal; sedimento urinário com menos de cinco hemácias ou leucócitos por campo de grande aumento; ausência de cilindros celulares; creatinina sérica e proteinúria estáveis por pelo menos 24 meses. Remissão sorológica níveis normais de C3 e C4; e anticorpos anti-dsDNA negativos.



toxicidade, preferência e acesso, com reavaliação precoce e manutenção individualizada. [30]

Referência

1. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology (Oxford). 2016;55(2):252-262.
2. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1432-1441.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003;82(5):299-308.
4. Moroni G, Quaglini S, Radice A, et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(9):2531-2539.
5. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med. 1996;125(7):549-557.
6. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil *versus* cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009;20(5):1103-1112.
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial. Arthritis Rheum. 2002;46(8):2121-2131.
8. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone *versus* two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet. 1992;340(8822):741-745.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. Kidney Int. 2024;105(1 Suppl):S1-S69.
10. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, et al. 2024 American College of Rheumatology guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2025;77(9):1045-1065.
11. Reis-Neto ET, Seguro LPC, Sato EI, et al. II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. Adv Rheumatol. 2024;64(1):48.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. Ann Rheum Dis. 2026. doi:10.1136/ard-2025-226644.
13. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol. 2008;19(10):2001-2010.
14. 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.
15. 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. Lancet. 2021;397(10289):2070-2080.
16. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. Kidney Int. 2019;95(1):219-231.
17. 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.
18. 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.
19. 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. Kidney Int. 2022;101(2):403-413.
20. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. N Engl J Med. 2025;392(15):1471-1483.
21. Arif M, et al. Obinutuzumab in treating lupus nephritis: a systematic review. Immun Inflamm Dis. 2026;14(4):e70439.
22. Banos A, Bertsias G. Flares in lupus nephritis: risk factors and strategies for their prevention. Curr Rheumatol Rep. 2023;25(10):183-191. doi:10.1007/s11926-023-01109-6.
23. Hanaoka H, Sakai R, Aoki T, Sasaki Y, Kosaka T, Yoshinaga S, et al. Early risk stratification in lupus nephritis based on established prognostic factors: association with outcomes under triple therapy. Arthritis Res Ther. 2026;28(1):158.
24. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):526-531.
25. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine

versus mycophenolate mofetil for maintenance immunosuppression of proliferative lupus nephritis: results of a randomized trial (MAINTAIN). Ann Rheum Dis. 2010;69(12):2083-2089.

26. 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.
27. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004;15(2):241-250.
28. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. Nat Med. 2008;14(9):931-938.
30. Parodis I, Anders HJ, Bajema IM, et al. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primers. 2025;11:62.