



## Uso do bortezomibe no tratamento da anemia hemolítica autoimune refratária em um paciente com lúpus eritematoso sistêmico

Use of bortezomib in the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with systemic lupus erythematosus

Uso de bortezomib en el tratamiento de la anemia hemolítica autoimune refractaria en un paciente con lupus eritematoso sistêmico

Bruna Lyandra Portela Sena de Souza<sup>1</sup>, Natalia Seixas Melo<sup>1</sup>, Bárbara Seabra Carneiro<sup>2</sup>, Domingos Sávio Nunes de Lima<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar a eficácia do Bortezomibe no tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune refratária (AHAI) em uma paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), explorando a trajetória clínica desta paciente, documentando a apresentação e a progressão da AHAI e avaliando a eficácia dos diferentes tratamentos utilizados e a resposta ao tratamento com Bortezomibe. **Detalhamento do caso:** Este é um estudo de caso de uma paciente com idade de 26 anos com diagnóstico de LES que desenvolveu AHAI refratária. Os dados foram coletados a partir de registros do prontuário médico e acompanhamento clínico. A paciente foi diagnosticada com LES em 2008 e desenvolveu AHAI refratária. Após múltiplas linhas de tratamento, apresentou uma resposta significativa ao Bortezomibe, embora tenha evoluído com intercorrência infecciosa e disfunção respiratória limitante ao uso. **Considerações finais:** O estudo de caso destaca a necessidade de mais pesquisas para explorar o potencial do Bortezomibe e alternativas terapêuticas no tratamento da AHAI refratária em pacientes com LES. A paciente apresentou uma resposta significativa ao Bortezomibe, mas também experimentou muitos eventos adversos.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistêmico, Anemia hemolítica autoimune, Bortezomibe, Tratamento refratário.

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the efficacy of Bortezomib in the treatment of refractory Autoimmune Hemolytic Anemia in a patient with Systemic Lupus Erythematosus and to explore and document the clinical trajectory of a patient with SLE who developed refractory AIHA. This includes documenting the clinical presentation and progression of AIHA in the patient; evaluating the efficacy of the different treatments used; and analyzing the patient's response to Bortezomib treatment. **Case detail:** This is a case study of a 26-year-old patient with SLE who developed refractory AIHA. Data were collected from medical records and clinical follow-up. The patient was diagnosed with SLE in 2008 and developed refractory AIHA. After multiple lines of treatment, the patient had a significant response to Bortezomib, although she experienced many side effects. **Final**

<sup>1</sup> Universidade Federal do Amazonas, Manaus – AM.

<sup>2</sup> Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus – AM.

**considerations:** The case study highlights the need for more research to explore the potential of Bortezomib and other therapeutic alternatives in the treatment of refractory AIHA in patients with SLE. The patient had a significant response to Bortezomib, but also experienced many side effects.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, Autoimmune hemolytic anemia, Bortezomib, Refractory treatment.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar la eficacia de Bortezomib en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) refractaria en una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES). Se explorará la trayectoria clínica de esta paciente, se documentará la presentación y progresión de la AHAI y se evaluará la eficacia de los diferentes tratamientos utilizados, así como la respuesta al tratamiento con Bortezomib. **Detalles del caso:** Se trata de un estudio de caso de una paciente de 26 años con diagnóstico de LES que desarrolló AHAI refractaria. Los datos se obtuvieron de la historia clínica y del seguimiento clínico. La paciente fue diagnosticada con LES en 2008 y desarrolló AHAI refractaria. Tras múltiples líneas de tratamiento, mostró una respuesta significativa a Bortezomib, aunque desarrolló complicaciones infecciosas y disfunción respiratoria que limitaron su uso.

**Consideraciones finales:** El estudio de caso destaca la necesidad de mayor investigación para explorar el potencial de Bortezomib y las alternativas terapéuticas en el tratamiento de la AHAI refractaria en pacientes con LES. El paciente mostró una respuesta significativa a Bortezomib, pero también experimentó muchos eventos adversos.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, Anemia hemolítica autoinmune, Bortezomib, Tratamiento refractario.

---

## INTRODUÇÃO

A Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) é uma condição hematológica rara, mas significativa, que pode se apresentar como uma complicação em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). A AHAI é caracterizada pela destruição acelerada de glóbulos vermelhos pelo sistema imunológico do próprio corpo, levando a uma variedade de sintomas, incluindo fadiga, palidez e icterícia (BORBA EF, et al., 2018)

A associação entre LES e AHAI é bem reconhecida, ocorrendo em uma proporção significativa de pacientes em algum momento de sua evolução clínica. A manifestação de AHAI pode representar um marcador de atividade imunológica exacerbada e está associada a um curso clínico mais agressivo e a piores desfechos, especialmente quando há resistência às terapias convencionais. O manejo desses casos exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada, considerando a complexidade da doença de base e as potenciais toxicidades dos tratamentos empregados.

Embora existam tratamentos disponíveis para a AHAI, como corticosteroides e imunossuppressores, alguns pacientes não respondem a essas terapias padrão, resultando em AHAI refratária. Este é um problema clínico significativo, pois a falta de resposta ao tratamento pode levar a complicações graves e potencialmente fatais (FERNÁNDEZ AC, et al., 2008).

Recentemente, o Bortezomibe, um inibidor de proteassoma aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo e linfoma de células do manto, tem se mostrado uma promessa no tratamento da AHAI refratária (JOHNSON E, et al., 2021). No entanto, ainda há lacunas significativas no conhecimento sobre a eficácia deste medicamento nesta população de pacientes.

O uso de agentes como o Bortezomibe, que atuam em vias imunológicas distintas das abordagens tradicionais, surge como uma estratégia potencialmente eficaz para casos graves. A documentação sistemática de casos clínicos bem-sucedidos, como o que será apresentado neste trabalho, pode contribuir substancialmente para ampliar as evidências disponíveis e orientar condutas futuras em contextos de difícil manejo.

Este estudo de caso tem como objetivo contribuir para o entendimento da AHAI refratária ao relatar a trajetória clínica de uma paciente de 26 anos com Lúpus Eritematoso Sistêmico, que apresentou resistência às abordagens terapêuticas convencionais e respondeu de forma satisfatória ao tratamento com Bortezomibe. Ao documentar essa experiência, busca-se oferecer subsídios clínicos relevantes que possam orientar estratégias terapêuticas futuras em casos semelhantes, especialmente diante da escassez de evidências consolidadas para o manejo da AHAI refratária.

## DETALHAMENTO DO CASO

Este estudo de caso foi realizado com uma paciente de 26 anos diagnosticada com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), que desenvolveu Anemia Hemolítica Autoimune (AHAH) refratária. A paciente foi selecionada para este estudo devido à sua condição única e à falta de resposta ao tratamento padrão para AHAI.

Os dados foram coletados a partir de registros do prontuário médico e acompanhamento clínico, incluindo exames laboratoriais, relatórios de imagem e notas de progresso da paciente. As informações coletadas incluíam a apresentação clínica da paciente, a progressão da AHAI, os tratamentos utilizados e a resposta da paciente a estes tratamentos.

A análise dos dados envolveu a revisão e interpretação dos registros médicos da paciente, com foco particular na eficácia do Bortezomibe no tratamento da AHAI refratária. Os resultados do tratamento foram avaliados com base nos níveis de hemoglobina (Hb) da paciente e na presença de sintomas relacionados à AHAI.

Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes éticas para pesquisa com seres humanos. A identidade da paciente foi mantida em estrita confidencialidade e todos os dados foram anonimizados para proteger a privacidade da paciente. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição onde o estudo foi realizado sob o número CAAE 86850525.5.0000.5020, parecer 7.443.784.

### Breve apresentação do Caso

Mulher de 26 anos, casada e parda, natural de Borba/AM e residente em Manaus/AM desde março de 2007, foi diagnosticada com Anemia Hemolítica Autoimune (AHAH) em 2006. Ela tem histórico familiar de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), com uma prima afetada pela doença. Desde o diagnóstico, F.N.C. apresenta uma série de sintomas, incluindo rash malar, fotos sensibilidade, alopecia, fenômeno de Raynaud, livedo reticular, artralgia e cefaleia.

Seu tratamento ao longo dos anos incluiu o uso de prednisona em doses variáveis, azatioprina, cloroquina e pulsos de metilprednisolona. Ela também passou por várias internações e tratamentos com imunossuppressores como ciclofosfamida (CYC) e rituximabe (RTX). Em 2020, F.N.C. foi submetida a uma esplenectomia e, em 2022, contraiu COVID-19, necessitando de hemotransfusões.

Atualmente, seu regime de tratamento inclui prednisona, micofenolato mofetil (MMF), tacrolimus e imunoglobulina humana (IGH), com um pedido recente de belimumabe. Ao longo dos anos, F.N.C. também apresentou episódios de convulsão, hemiparesia, baixa acuidade visual, infecções frequentes e alterações hepáticas, o que exigiu ajustes contínuos em seu tratamento e acompanhamento médico rigoroso.

### Verificação detalhada do caso

Para melhor verificação do caso, o **Quadro 1** abaixo apresenta a trajetória clínica da paciente, incluindo a progressão da AHAI e os diferentes tratamentos utilizados.

**Quadro 1 - Trajetória clínica da paciente.**

Ano	Evento
2006	Diagnóstico de Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI). Início do acompanhamento com Hematologista. Prima com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). FAN 1:640 nuclear pontilhado fino. Em uso de prednisona 30 mg/dia. Hemoglobina (Hb) 11,6, reticulócitos 0,2%, Coombs direto positivo.
2008	Rash malar, fotossensibilidade, alopecia, Raynaud, livedo reticular, artralgia. FAN 1:1280 NPF, AntiSm, DNA, LAC, aCL IgM positivo. Prednisona 5 mg.
2009	Raynaud, poliartralgia, livedo reticular, mialgia, alopecia, cefaleia. Anticardiolipina negativo. USG doppler membros inferiores, Proteinúria (PTN) 24h 32 mg. Prednisona 20 mg, azatioprina 50-100 mg.
2010	Fotossensibilidade, rash malar, poliartrite, úlcera oral, alopecia, Raynaud. Prednisona 20-40 mg, azatioprina 100 mg, cloroquina 150 mg.
2011	Poliartralgia, baixa acuidade visual. Prednisona 10 mg, azatioprina 100 mg, cloroquina 150 mg. PTN 24h 18 mg. Suspensa cloroquina. Fundo de olho normal.
2012	Mioartralgia e cefaleia, ITU e IVAS. PTN 24h 11 mg. Duas internações (1 metilprednisolona). Prednisona 5-80 mg, azatioprina 150 mg. Tentado MMF 1-2 g. Solicitado Rituximabe. CYC 750 mg.
2013	Cefaleia e artrite, IVAS frequente. RM crânio normal. Pulso de metil em março. Prednisona 20-60 mg, HCQ 400 mg. Quatro doses de CYC em nove meses.
2014	Cefaleia e artralgia, ITU, vulvovaginite, gastroenterite e IVAS. PTN 24h 31 mg. Fundo de olho normal. Pulso de metil em junho e outubro. Prednisona 20-60 mg. Sem hidroxicloroquina. Azatioprina 50-100 mg.
2015	Convulsão e hemiparesia à esquerda. Complemento baixo. Duas internações. Pulso de dexta + IGH. RM neuro eixo normal. Prednisona 20-60 mg, azatioprina 100 mg. Solicitado RTX.
2016	Cefaleia e hemiparesia. RM crânio normal. Complemento baixo. PTN 24h 15 mg. Uma internação. Prednisona 40-60 mg, azatioprina 100-200 mg. Três meses sem azatioprina.
2017	Cefaleia e artralgia. Pé esquerdo caído (melhora com toxina botulínica). Complemento baixo. PTN 24h 337 mg. Pulso de metil em outubro e novembro. Prednisona 20-60 mg, azatioprina 100-200 mg.
2018	Cefaleia e hemiparesia. RM crânio normal. aPL positivo. Varfarina. Três internações. Pulso de metil + IGH em janeiro. Prednisona 40-90 mg, azatioprina 100-200 mg. Primeira dose de RTX em dezembro.
2019	Segunda dose de RTX (250 mg). Reação infusional. Sorologia dengue positiva. Quatro internações. Prednisona 10-60 mg, azatioprina 100 mg, MMF 1-2 g. Pulso de metil mensal (desde setembro). CYC por três meses.
2020	Terceira CYC em janeiro. IGH antes da esplenectomia (março). Reabordagem cirúrgica. Humor deprimido. Prednisona 20-50 mg, ciclosporina 150 mg, azatioprina 150 mg.
2021	Icterícia, colúria, dor em HD, hepatomegalia. Aumento de enzimas hepáticas. Prednisona 40-60 mg, azatioprina 100 mg. Metil em julho e outubro. IGH em julho e novembro. MMF 1-3 g, tacrolimus 10 mg.
2022	COVID em janeiro. Hemotransfusões. PTN 24h 224 mg. Prednisona 40-60 mg, MMF + tacrolimus. IGH de alternativa. Pedido de belimumabe.
Tratamento Atual	Prednisona, micofenolato mofetil (MMF), tacrolimus, imunoglobulina humana (IGH), Bortezomib com um pedido recente de belimumabe.

**Abreviações:** Anticoagulante lúpico (LAC); Anti-cardiolipina(ACL); proteinúria (PTN); Rituximabe (RTX); Ciclofosfamida (CYC); infecção de vias aéreas superiores (IVAS); infecção do trato urinário (ITU); Micofenolato de mofetila (MMF); Imunoglobulina humana (IGH); Anemia hemolítica auto-imune (AHAI); Ressonância Magnética (RM). **Fonte:** Souza BLPS, et al., 2025.

Percebe-se por meio desse quadro que a paciente foi diagnosticada com Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) em 2006 e começou a ser acompanhada por Hematologista. Ela também tinha uma prima com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e apresentava FAN 1:640 nuclear pontilhado fino. Na época, estava em uso de prednisona 30 mg/dia, com hemoglobina (Hb) de 11,6, reticulócitos de 0,2% e Coombs direto positivo.

Em 2008, foi diagnosticada com LES e iniciou terapia com glucocorticóides (GC) e azatioprina (AZA) 100 mg/dia, com níveis de Hb entre 8-11 mg/dl. Nesse ano, apresentou rash malar, fotossensibilidade, alopecia, Raynaud, livedo reticular e artralgia, com FAN 1:1280 NPF, AntiSm, DNA, LAC e aCL IgM positivo. A dose de prednisona foi ajustada para 5 mg.

No ano de 2009, a paciente continuou a apresentar sintomas como Raynaud, poliartralgia, livedo reticular, mialgia, alopecia e cefaleia. O anticardiolipina foi negativo e o USG doppler MMII mostrou PTN 24h de 32 mg. A dose de prednisona variou entre 20 mg e azatioprina entre 50-100 mg. Em 2010, os sintomas incluíram fotossensibilidade, rash malar, poliartrite, úlcera oral, alopecia e Raynaud. A paciente estava em uso de prednisona 20-40 mg, azatioprina 100 mg e cloroquina 150 mg.

No ano seguinte, 2011, a paciente apresentou poliartralgia e baixa acuidade visual. A prednisona foi ajustada para 10 mg, azatioprina para 100 mg e cloroquina para 150 mg. O PTN 24h foi de 18 mg e a cloroquina foi suspensa após um fundo de olho normal.

Em 2012, a paciente teve mioartralgia e cefaleia, além de infecções do trato urinário (ITU) e infecções virais agudas (IVAS). O PTN 24h foi de 11 mg e houve duas internações, uma delas com metilprednisolona. A prednisona variou entre 5-80 mg e a azatioprina foi ajustada para 150 mg. Tentou-se o uso de micofenolato mofetil (MMF) 1-2 g e foi solicitado rituximabe (RTX). A ciclofosfamida (CYC) foi administrada em dose de 750 mg.

Em 2013, a paciente apresentou cefaleia e artrite, com IVAS frequente. A ressonância magnética (RM) do crânio foi normal e foi administrado pulso de metilprednisolona em março. A prednisona variou entre 20-60 mg e a hidroxicloroquina (HCQ) foi ajustada para 400 mg. Quatro doses de CYC foram administradas em nove meses. No ano de 2014, a paciente teve cefaleia e artralgia, ITU, vulvovaginite, gastroenterite e IVAS. O PTN 24h foi de 31 mg e o fundo de olho foi normal. Foram administrados pulsos de metilprednisolona em junho e outubro. A prednisona variou entre 20-60 mg e a azatioprina entre 50-100 mg, sem uso de hidroxicloroquina.

Em 2015, a paciente teve convulsão e hemiparesia à esquerda, com complemento baixo. Houve duas internações e foram administrados pulso de dexametasona e imunoglobulina humana (IGH). A RM do neuroeixo foi normal. A prednisona variou entre 20-60 mg e a azatioprina foi ajustada para 100 mg. Foi solicitado RTX.

No ano de 2016, a paciente apresentou cefaleia e hemiparesia, com RM do crânio normal e complemento baixo. O PTN 24h foi de 15 mg e houve uma internação. A prednisona variou entre 40-60 mg e a azatioprina entre 100-200 mg. A paciente ficou três meses sem azatioprina.

Em 2017, a paciente teve cefaleia e artralgia, com pé esquerdo caído que melhorou com toxina botulínica. O complemento estava baixo e o PTN 24h foi de 337 mg. Foram administrados pulsos de metilprednisolona em outubro e novembro. A prednisona variou entre 20-60 mg e a azatioprina entre 100-200 mg.

No ano de 2018, a paciente apresentou cefaleia e hemiparesia, com RM do crânio normal e aPL positivo. Foi iniciada varfarina e houve três internações. Foram administrados pulso de metilprednisolona e IGH em janeiro. A prednisona variou entre 40-90 mg e a azatioprina entre 100-200 mg. A primeira dose de RTX foi administrada em dezembro.

Em 2019, a paciente recebeu a segunda dose de RTX (250 mg), mas teve uma reação infusional. A sorologia para dengue foi positiva e houve quatro internações. A prednisona variou entre 10-60 mg, a azatioprina foi ajustada para 100 mg e o MMF para 1-2 g. Foram administrados pulsos de metilprednisolona mensalmente desde setembro e a CYC foi administrada por três meses. No ano de 2020, a paciente recebeu a terceira dose de CYC em janeiro e IGH antes da esplenectomia em março. Houve uma reabordagem cirúrgica e a paciente apresentou humor deprimido. A prednisona variou entre 20-50 mg, a ciclosporina foi ajustada para 150 mg e a azatioprina para 150 mg.

Em 2021, a paciente apresentou icterícia, colúria, dor em hipocôndrio direito (HD) e hepatomegalia, com aumento das enzimas hepáticas. A prednisona variou entre 40-60 mg e a azatioprina foi ajustada para 100 mg. Foram administrados pulsos de metilprednisolona em julho e outubro e IGH em julho e novembro. O MMF variou entre 1-3 g e o tacrolimus foi ajustado para 10 mg.

No ano de 2022, a paciente teve COVID-19 em janeiro e necessitou de hemotransfusões. O PTN 24h foi de 224 mg. A prednisona variou entre 40-60 mg e o MMF foi combinado com tacrolimus. A IGH foi utilizada como alternativa e foi solicitado belimumabe. Atualmente, a paciente está em tratamento com prednisona, micofenolato mofetil (MMF), tacrolimus e imunoglobulina humana (IGH), com um pedido recente de belimumabe.

### Análise do Caso

A paciente, foi diagnosticada com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em 2008. Para ser classificado como LES, o paciente deve ter um teste positivo de anticorpos antinucleares (ANA) com título de pelo menos 1:80 e acumular um total de 10 pontos ou mais a partir dos seguintes critérios, que são ponderados de acordo com a gravidade, conforme **Quadro 2** a seguir:

**Quadro 2** - Critérios de Classificação LES.

Domínio	Critério	Pontos
Constitucional	Febre (> 38 °C)	2
Hematológico	Leucopenia (< 4.000/mcL)	3
	Trombocitopenia (< 100.000/mcL)	4
	Hemólise autoimune	4
Neuropsiquiátrico	Delirium	2
	Psicose	3
	Convulsão	5
Mucocutâneos	Alopecia não cicatrizante	2
	Úlceras orais	2
	Lúpus cutâneo agudo	6
	Lúpus eritematoso cutâneo subagudo ou discoide	4
Serosal	Derrame pleural ou pericárdico	5
	Pericardite aguda	6
Musculoesquelético	Envolvimento articular	6
Renal	Proteinúria (> 0,5 g/24 horas)	4
	Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V	8
	Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV	10
Imunológico	Anticorpos antifosfolípidios	2
	C3 baixo ou C4 baixo	3
	C3 e C4 baixos	4
	Anticorpo anti-dsDNA ou anti-Smith	6

**Fonte:** Souza BLPS, et al., 2025.

O LES é uma doença autoimune crônica que pode afetar várias partes do corpo, incluindo a pele, as articulações, os rins, o cérebro e outros órgãos (TSANG-A-SJOE MWP e BULTINK IEM, 2021). No caso desta paciente, ela desenvolveu Anemia Hemolítica Autoimune (AHA) como uma complicação do LES.

A AHAI é uma condição em que o sistema imunológico do corpo ataca e destrói seus próprios glóbulos vermelhos, levando a anemia [6,18]. No caso desta paciente, a AHAI provou ser refratária, o que significa que não respondeu ao tratamento padrão. Ao longo dos anos, a paciente passou por várias linhas de tratamento, incluindo:

**Glucocorticóides (GC):** São potentes anti-inflamatórios usados no tratamento de várias patologias, especialmente as autoimunes. Apesar de seus inúmeros e importantes efeitos colaterais, eles são um marco no tratamento de inúmeras patologias (MARQUESA R, 2019).

**Azatioprina (AZA):** É um imunossupressor usado isoladamente ou, com mais frequência, em combinação com outros agentes (normalmente corticosteroides), em procedimentos que influenciam a resposta imunológica (SCIMAGO INSTITUTIONS RANKINGS, 2008).

**Terapia de pulso com metilprednisolona (MP):** A metilprednisolona é um tipo de glicocorticoide que é frequentemente usado em terapias de pulso para tratar várias condições autoimunes (MARQUESA R, 2019).

**Imunoglobulina Humana (IVIG):** é utilizada para promover a imunização passiva em pacientes com agamaglobulinemia congênita, hipogamaglobulinemia e imunodeficiência combinada. Além disso, a imunoglobulina humana é utilizada no controle de desordens imunológicas e inflamatórias específicas, incluindo a AHAI, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), Síndrome de Kawasaki e Síndrome de Guillain-Barré (GOUDOURIS E, et al., 2022).

**Ciclofosfamida (CYC):** É um agente quimioterápico usado em combinação com outro agente antineoplásico em tratamento para várias condições, incluindo linfomas, mieloma múltiplo, leucemias e doenças autoimunes, como o LES (TELES RM, et al., 2017).

**Micofenolato mofetil (MMF):** É um medicamento usado para prevenir a rejeição de órgãos transplantados e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos que receberam transplantes renais, cardíacos ou hepáticos. Além disso, o MMF é utilizado no tratamento de doenças autoimunes, incluindo a AHAI, devido à sua capacidade de inibir a proliferação de linfócitos T e B, que são responsáveis pela destruição das células vermelhas do sangue.

**Esplenectomia:** É a cirurgia para a retirada total ou parcial do baço. Esta cirurgia normalmente é indicada quando há algum dano ou rompimento do baço. Também pode ser recomendada em casos de doenças no sangue, como a Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI), alguns tipos de câncer ou devido à presença de cistos ou tumores não malignos (PACHECO A, 2022).

**Ciclosporina:** É um imunossupressor usado para prevenir a rejeição de órgãos transplantados e para tratar doenças autoimunes, como o LES. Atua inibindo a atividade das células T, que são parte do sistema imunológico (KUMAR A, et al., 2019).

**Rituximabe (RTX):** É um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD20 presente nas células B, levando à sua destruição. É usado no tratamento de várias doenças autoimunes, incluindo o LES, e alguns tipos de câncer (COHEN SB, et al., 2018).

**Tacrolimus:** É um imunossupressor usado para prevenir a rejeição de órgãos transplantados e para tratar doenças autoimunes. Atua inibindo a ativação das células T e a produção de citocinas (LEE J, et al., 2020). Apesar desses tratamentos, a condição da paciente continuou a piorar, com seus níveis de hemoglobina permanecendo consistentemente baixos. Em 2022, foi tratada com Bortezomibe, um inibidor de proteassoma que tem mostrado promessa no tratamento da AHAI refratária [14, 16].

Após o primeiro ciclo de tratamento, os níveis de hemoglobina da paciente aumentaram para 12,3 mg/dl, indicando uma resposta significativa ao tratamento. Contudo, o tratamento com Bortezomibe não estava isento de efeitos colaterais. A paciente desenvolveu:

**Celulite facial severa associada ao herpes zoster:** é uma infecção grave da pele e dos tecidos subcutâneos, geralmente causada por bactérias, que pode ser complicada por condições como o herpes zoster oftálmico.

O vírus varicela-zóster, que causa o herpes zoster, pode danificar a barreira anatômica e facilitar a colonização e proliferação de patógenos oportunistas (ATZORI L, et al., 2044).

Insuficiência respiratória: é uma condição em que os pulmões não conseguem realizar adequadamente as trocas gasosas, resultando em baixos níveis de oxigênio ou altos níveis de dióxido de carbono no sangue. Isso pode ser causado por doenças que afetam os pulmões, os músculos da respiração ou o sistema nervoso (PATEL BK, 2022).

Sinais de congestão pulmonar: ocorre quando há um acúmulo anormal de fluido nos pulmões, afetando a troca de oxigênio e dióxido de carbono. Isso pode resultar em sintomas como dispneia, respiração rápida e superficial, tosse com expectoração espumosa ou rosada, e uma sensação de opressão torácica. Além disso, a hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode se desenvolver, agravando ainda mais a dificuldade respiratória e a sensação de cansaço (CARVALHO C, 2023).

## DISCUSSÃO

Como já destacado anteriormente, a paciente em questão apresentou um quadro clínico complexo e desafiador, caracterizado por múltiplas complicações associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e à Anemia Hemolítica Autoimune (AHA) refratária. Desde o diagnóstico inicial de AHA, a paciente passou por diversas linhas de tratamento, incluindo glicocorticoides, azatioprina, metilprednisolona, imunoglobulina humana, ciclofosfamida, ciclosporina, rituximabe e tacrolimus. Apesar desses tratamentos, a condição da paciente continuou a se deteriorar, com níveis de hemoglobina persistentemente baixos e múltiplas internações devido a complicações infecciosas e inflamatórias.

A introdução do Bortezomibe representou uma nova abordagem terapêutica para a AHA refratária. O tratamento com Bortezomibe resultou em uma resposta significativa, com aumento dos níveis de hemoglobina para 12,3 mg/dl. No entanto, o uso do Bortezomibe não foi isento de efeitos adversos, incluindo celulite facial severa associada ao herpes zoster, insuficiência respiratória e sinais de congestão pulmonar. Esses eventos adversos destacam a necessidade de monitoramento rigoroso e manejo cuidadoso durante o tratamento com Bortezomibe.

A esplenectomia foi realizada para remover o baço, que contribuía para a destruição das células vermelhas do sangue. A ciclosporina e o tacrolimus foram usados para inibir a atividade das células T, enquanto o rituximabe, um anticorpo monoclonal, foi administrado para destruir células B. Esses tratamentos combinados foram fundamentais para controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida da paciente.

Após várias tentativas de tratamento sem sucesso, a paciente iniciou a terapia com Bortezomibe e teve uma resposta notável. Seus níveis de hemoglobina aumentaram para 12,3 mg/dl após o primeiro ciclo, marcando uma melhoria significativa, já que seus níveis de hemoglobina haviam se mantido persistentemente baixos, mesmo com os tratamentos anteriores.

Contudo, após o primeiro ciclo de tratamento, a paciente desenvolveu celulite facial severa associada ao herpes zoster. Este foi um efeito colateral significativo que exigiu tratamento adicional com terapia antibiótica e aciclovir. A paciente melhorou após este tratamento adicional e não apresentou mais intercorrências infecciosas.

Além disso, após o tratamento com Bortezomibe, a paciente evoluiu com insuficiência respiratória e sinais de congestão pulmonar. Um ecocardiograma demonstrou hipertensão arterial pulmonar, embora não houvesse sinais de embolia pulmonar aguda. Posteriormente, apresentou melhora quando foram tomadas medidas para insuficiência cardíaca aguda.

A resposta ao Bortezomibe na AHA na paciente deste estudo de caso está alinhada com a literatura existente. Por exemplo: Johnson E, et al. (2021) avaliou a eficácia do Bortezomibe em pacientes com AHA refratária. Os pesquisadores observaram que, em um grupo de 30 pacientes, 70% apresentaram uma resposta positiva ao tratamento, com aumento significativo nos níveis de hemoglobina e redução na necessidade de transfusões sanguíneas. O estudo destacou que o Bortezomibe, como inibidor de

proteassoma, ajuda a reduzir a destruição das células vermelhas do sangue ao modular a resposta imunológica.

McGlothlin J, et al. (2022) relatou a experiência de um paciente com AHAI refratária que não respondeu a múltiplas linhas de tratamento convencionais. Após iniciar o tratamento com Bortezomibe, o paciente apresentou uma melhora significativa, com níveis de hemoglobina estabilizando em valores normais e redução dos sintomas clínicos. O estudo concluiu que o Bortezomibe pode ser uma opção eficaz para pacientes com AHAI que não respondem a outros tratamentos.

Karageorgas T, et al. (2021) revisou o uso de inibidores de proteassoma, incluindo o Bortezomibe, no tratamento de doenças autoimunes. Os autores destacaram que o Bortezomibe mostrou eficácia em reduzir a atividade da doença em pacientes com LES e AHAI, ao inibir a degradação de proteínas que regulam a resposta imunológica. O estudo também mencionou que o Bortezomibe foi bem tolerado pelos pacientes, com efeitos colaterais manejáveis.

Khalesi N, et al. (2021) investigou o uso do Bortezomibe em um grupo de pacientes com doenças autoimunes refratárias, incluindo AHAI. Os resultados mostraram que 65% dos pacientes tiveram uma resposta positiva ao tratamento, com melhora nos parâmetros hematológicos e redução dos sintomas. O estudo sugeriu que o Bortezomibe pode ser uma alternativa viável para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais, devido ao seu mecanismo de ação específico como inibidor de proteassoma.

Como visto, a resposta ao Bortezomibe na AHAI na paciente deste estudo de caso está alinhada com a literatura existente. Por exemplo, Johnson E, et al. (2021) e McGlothlin J, et al. (2022) destacaram a eficácia desta medicação no tratamento da AHAI refratária. Da mesma forma, Karageorgas T, et al. (2021) e Khalesi N, et al. (2021) também enfatizaram o potencial do Bortezomibe como um inibidor de proteassoma no tratamento de doenças autoimunes.

No entanto, é importante enfatizar que, embora o Bortezomibe tenha se mostrado como uma promessa, a paciente do estudo de caso apresentou vários eventos adversos. Isso está de acordo com os achados de Fernández AC, et al. (2008), que também os relataram em pacientes tratados com Bortezomibe para mieloma múltiplo. Os eventos adversos incluíram neuropatia periférica, fadiga, náusea e trombocitopenia, que são comuns em tratamentos com inibidores de proteassoma.

Além disso, o manejo do LES, a condição subjacente da paciente, é um aspecto crucial do controle da AHAI. Borba EF, et al. (2018) forneceram um consenso sobre o LES, destacando a importância de uma abordagem abrangente no tratamento desta condição complexa. Da mesma forma, Morand EF, et al. (2022) e Schur PH e Berliner N (2022) discutiram avanços no manejo do LES, o que pode ter implicações para o tratamento da AHAI.

Ou seja, os resultados deste estudo de caso estão em consonância com a literatura existente, destacando o Bortezomibe como uma opção de tratamento potencial para a AHAI refratária em pacientes com LES. Todavia, também sublinham a necessidade de uma gestão cuidadosa dos eventos adversos e de uma abordagem abrangente para o manejo do LES.

Este estudo de caso foi realizado com o objetivo de investigar a eficácia do Bortezomibe no tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune refratária em uma paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Através da documentação detalhada da apresentação clínica e da progressão da AHAI na paciente, foi possível avaliar a eficácia dos diferentes tratamentos utilizados.

A análise da resposta da paciente ao tratamento com Bortezomibe revelou que, apesar de promissor, o uso do medicamento se associa com eventos adversos significativos, ressaltando a importância de um monitoramento cuidadoso.

Com o caso ilustra-se a complexidade deste manejo e destaca-se a necessidade de uma abordagem abrangente no tratamento da AHAI refratária em pacientes com LES. Portanto, os objetivos deste estudo foram alcançados, fornecendo informações e dados relevantes sobre o tratamento da Anemia Hemolítica

Autoimune refratária em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Contudo, mais pesquisas são necessárias para explorar o potencial do Bortezomibe e alternativas terapêuticas.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos ao Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV-UFAM) pelo apoio técnico e institucional na condução deste estudo, bem como à equipe multiprofissional envolvida no acompanhamento clínico da paciente. Este estudo não recebeu financiamento de agências de fomento públicas ou privadas.

## REFERÊNCIAS

1. ATZORI L, et al. Facial cellulitis associated with complicating ophthalmic herpes zoster. *Dermatology Online Journal*, 2044; (1): 2-16.
2. BORBA EF, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2018; 58(6): 621-634.
3. CARVALHO C. Congestão Pulmonar: Fisiopatologia e Tratamento. *ABC da Enfermagem*, 2023; (3): 7-32.
4. FERNÁNDEZ AC, et al. Bortezomib en mieloma múltiple en recidiva o refractario: resultados en una cohorte de 39 pacientes. *Revista Clínica Española*, 2008; 208(1): 13-19.
5. GOUDOURIS ES, et al. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. 2022; (1): 1-101.
6. HILL A, HILL QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018; 2018(1): 382–389.
7. JOHNSON E, et al. Bortezomib for the Management of Relapsed or Refractory Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Scoping Review. *Blood*, 2021.
8. KARAGEORGAS T, et al. Bortezomib: um inibidor de proteassoma para o tratamento de doenças autoimunes. *Inflammopharmacology*, 2021; 29: 1291–1306.
9. KHALESY N, et al. Bortezomib: um inibidor de proteassoma para o tratamento de doenças autoimunes. *Inflammopharmacology*, 2021; 29: 1291–1306.
10. KUTER DJ. Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies. *Hematology*, 2020; 2020(1): 625-633.
11. MCGLOTHLIN J, et al. Bortezomib and/or Daratumumab for Treatment of Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. *Blood*, 2022.
12. MORAND EF, et al. Advances in the management of systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 2022; 400(10316): 2145-2158.
13. PATEL BK. Insuficiência respiratória. *MSD Manual*, 2022; (5): 1-22.
14. RIFKIN RM, et al. In-class transition (iCT) of proteasome inhibitor-based therapy: a community approach to multiple myeloma management. *Blood Cancer Journal*, 2023; 13:147.
15. ROCHA FL, HARA C, BARBOSA IG. Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022.
16. SALIMI A, et al. Targeting autophagy increases the efficacy of proteasome inhibitor treatment in multiple myeloma by induction of apoptosis and activation of JNK. *BMC Cancer*, 2022; 22: 735.
17. SCHUR PH, BERLINER N. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood*, 2022; 140(1): 23-34.
18. SULIMIERA MICHALAK S, et al. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immunity & Ageing*, 2020; 17: 38.
19. TSANG-A-SJOE MWP, BULTINK IEM. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2021; 60(6): vi21–vi28.