

VALÉRIA SOARES PIGOZZI VELOSO

**Envolvimento renal em pacientes com
lúpus eritematoso sistêmico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Convênio Rede Centro-Oeste (UnB, UFG, UFMS) para obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva

**GOIÂNIA
2006**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás

©reprodução autorizada pelo autor

V546 Veloso, Valéria Soares Pigozzi
Envolvimento renal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico / Valéria
Soares Pigozzi Veloso. -- Goiânia, 2006

114f.; xv.; 30cm

Dissertação(mestrado)--Convênio Rede Centro-Oeste (UnB, UFG,
UFMS), Universidade de Brasília - Faculdade de Ciências de Saúde. 2006.

Orientador: Nilzio Antonio da Silva.

Bibliografia: f. 97-114.

1.Patologia do sistema urogenital 2.Rins 3.Nefropatia 4.Doenças renais
5.Nefrite 6. Insuficiência renal

CDU 616.61-002 Nefrite, inflamação renal

“Ando devagar porque já tive pressa, e levo esse sorriso porque já chorei demais, hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe, só levo a certeza de que muito pouco eu sei, ou nada sei...”

Dedicatória

Ao meu pai Izauro que partiu tão cedo, mas soube me ensinar a importância de se ter uma família. Meu eterno amor.

À minha mãe Daysi, minha companheira em todas as jornadas, meu exemplo de perseverança e amor incondicional. Minha eterna gratidão.

Ao meu esposo Emílio, amor da minha vida, por entender e compartilhar dos meus sonhos. Meu eterno amor.

Às minhas filhas Mariana e Lívia, razões da minha vida, sem as quais não me sentiria completa.

Ao meu irmão Isauro, amigo sempre presente, apesar da distância.

AGRADECIMENTOS

Em especial, ao meu orientador, Dr. Nilzio Antonio da Silva, por quem tenho admiração e respeito. Por ter confiado no meu trabalho, pela orientação recebida em todos os momentos.

À Dr^a. Marise Amaral Rebouças Moreira, por ter dedicado muito do seu tempo para releitura e análises das lâminas. Pela amizade e carinho recebido.

À amiga Edna, minha gratidão pelo incentivo para a realização deste estudo. Pelo apoio profissional em todos os momentos e principalmente pela sua amizade.

À amiga Alessandra por sua amizade e por estar sempre presente nos meus momentos de angústia e ansiedade, me mostrando a melhor solução.

Ao Dr. Mauri Felix de Souza pelo tempo disponibilizado para realização das biópsias renais e pelo seu apoio.

Às amigas Giovana, Bete e Sanzia pela amizade e solidariedade.

À amiga Ludmila de Freitas pela paciência em me ouvir e pela sua amizade.

Aos Dr. Maurício Zanolli, Dr. Roberto Guzzardi, Dr. Ivan de Melo, Dr. José Cícero Guillen, pela formação em Nefrologia e amizade.

À amiga Jozélia Rego pela atenção, carinho e disponibilidade a mim dispensada.

Ao Dr. Siderley de Souza Carneiro pela generosidade em ceder as lâminas para análise.

Às residentes de reumatologia Claudia Fonseca e Rossana de Moura Guedes pelo carinho com que me receberam no ambulatório de reumatologia.

Aos residentes de nefrologia Heitor Godinho e Alexandre Tosatti pela contribuição para a realização deste trabalho e auxílio na realização das biópsias renais.

Às colegas do laboratório Tatiana Moreira e Simone Rodrigues pelo auxílio na busca dos resultados de exames, pela amabilidade e carinho que me receberam.

À funcionária do Serviço de Patologia Joice pela paciência e dedicação em procurar as lâminas para serem analisadas.

Aos pacientes que participaram deste estudo, não só pela participação, mas por me terem permitido aprender com as suas lições de vida.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	001
1.1	Epidemiologia.....	004
1.2	Etiologia e patogenia do LES.....	005
1.3	Biomarcadores no LES.....	006
1.4	Envolvimento renal no LES.....	013
1.5	Patogenia da nefrite lúpica	015
1.6	Manifestações clínicas dos diversos padrões de injúria glomerular	018
1.7	Classificação da nefrite lúpica	018
1.8	Biópsia renal no LES	024
1.9	Justificativa	026
2	OBJETIVOS.....	027
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	029
3.1	Casuística	030
3.1.1	CrITÉRIOS de inclusão	030
3.1.2	CrITÉRIOS de exclusão	030
3.1.3	Aspectos éticos.....	031
3.2	Métodos	031
3.2.1	Tipo de estudo.....	031
3.2.2	Seleção de pacientes	031
3.2.3	Protocolo de investigação.....	031
3.2.4	Avaliação clínica	031
3.2.5	Avaliação laboratorial	033
3.2.6	Biópsia renal	036
3.2.7	Análise histológica	037
3.2.8	Grupos.....	038
3.2.9	Análise estatística.....	039
4	RESULTADOS.....	040
4.1	Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes	041
4.2	Comparação entre os grupos: pacientes com LES com nefrite e sem nefrite.....	049
4.3	Comparação entre os subgrupos: pacientes com LES com nefrite com insuficiência renal e sem insuficiência renal.....	050
4.4	Diagnóstico histológico.....	052
4.4.1	Classificação histológica da nefrite lúpica, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), de 1982	052

4.4.2	Correlação histológica da nefrite lúpica, de acordo com a OMS, entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal	053
4.4.3	Classificação histológica da nefrite lúpica de acordo com a nova classificação da ISN/RPS 2003	054
4.4.4	Avaliação histológica dos índices de cronicidade	057
4.4.5	Classificação histológica da nefrite lúpica, de acordo com a nova classificação da ISN/RPS, DE 2003, entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal	059
4.4.6	Avaliação histológica dos índices de cronicidade da classificação da nefrite lúpica entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal	061
4.5	Correlação clínico-laboratorial e histológica da nefrite lúpica de acordo com a classificação da OMS	065
5	DISCUSSÃO.....	067
5.1	Dados demográficos	070
5.2	Dados clínicos e laboratoriais.....	072
5.3	Achados histopatológicos.....	079
6	CONCLUSÕES.....	086
7	ANEXOS.....	089
8	REFERÊNCIAS	097

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	- Porcentagem
<	- Menor que
=	- Igual a
>	- Maior que
ACR	- American College of Rheumatology
Anti-ENA	- Auto-anticorpo antinuclear
BAT	- Bloqueador de receptor AT1 da angiotensina II
cm	- Centímetro
dL	- Decilitro
EC4d	- Produto de ativação do complemento ligado ao eritrócito
ECR1	- Receptor 1 do complemento
et al	- E outros
FAN	- Fator antinuclear
FMUFG	- Faculdade de Medicina da UFG
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUFG	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFG
HE	- Hematoxilina e eosina
IECA	- Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IF	- Imunofluorescência
IL10	- Interleucina 10
IMC	- Índice de massa corpórea
IRA	- Insuficiência renal aguda
IRC	- Insuficiência renal crônica
ISN/RPS	- International Society of Nephrology / Renal Pathology Society
ITU	- Infecção do trato urinário
kg	- Quilo
L	- Litro
LES	- Lúpus Eritematoso Sistêmico
m	- Metro
m ²	- Metro quadrado
MBG	- Membrana basal glomerular

ME	- Microscopia eletrônica
mg	- Miligrama
mL	- Mililitro
mmHg	- Milímetros de mercúrio
MO	- Microscopia óptica
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PA	- Pressão arterial
PAS	- Ácido periódico de Schiff
S	- Superfície corpórea
SLEDAI	- SLE Disease Activity Index
SPSS®	- Statistical Package for the Social Sciences
UFG	- Universidade Federal de Goiás
UFMS	- Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
UnB	- Universidade de Brasília
VHS	- Velocidade de hemossedimentação
Vwf	- Fator de von Willebrand

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de LES.....	042
Tabela 2 -	Distribuição dos pacientes quanto à história familiar de doença reumática	043
Tabela 3 -	Número e freqüência das doenças reumáticas encontradas em história familiar de doença reumática.....	043
Tabela 4 -	Distribuição dos pacientes quanto à história familiar de doença renal	044
Tabela 5 -	Número e freqüência das doenças renais encontradas em história familiar de doença renal	044
Tabela 6 -	Distribuição dos pacientes quanto à história familiar de HAS	044
Tabela 7 -	Número e freqüência de critérios para diagnóstico de LES de acordo com ACR.....	045
Tabela 8 -	Comprometimento renal no momento do diagnóstico de LES.....	046
Tabela 9 -	Padrão do FAN.....	047
Tabela 10 -	Freqüência dos auto-anticorpos antinucleares na população estudada.....	047
Tabela 11 -	Medicamentos imunossupressores utilizados no tratamento de LES.....	048
Tabela 12 -	Medicamentos anti-hipertensivos utilizados no tratamento de HAS nos pacientes portadores de LES	048
Tabela 13 -	Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais entre os grupos: pacientes com LES com nefrite e sem nefrite	049
Tabela 14 -	Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais dos subgrupos: nefrite lúpica com insuficiência renal e sem insuficiência renal	051
Tabela 15 -	Classificação histológica da nefrite lúpica de acordo com a classificação da OMS.....	052
Tabela 16 -	Correlação histológica da nefrite lúpica de acordo com a OMS entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal.....	053

Tabela 17 - Classificação histológica da nefrite lúpica de acordo com a nova classificação da ISN/RPS de 2003.....	055
Tabela 18 - Classificação histológica da nefrite lúpica quanto à avaliação tubular (índice de cronicidade).....	058
Tabela 19 - Classificação histológica da nefrite lúpica quanto à avaliação intersticial (índice de cronicidade).....	058
Tabela 20 - Classificação histológica da nefrite lúpica quanto à avaliação dos vasos.....	059
Tabela 21 - Classificação histológica da nefrite lúpica quanto à presença de crescentes.....	059
Tabela 22 - Classificação histológica da nefrite lúpica de acordo com a nova classificação da ISN/RPS de 2003 entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência rena.....	060
Tabela 23 - Classificação histológica da nefrite lúpica quanto à avaliação tubular (índice de cronicidade) entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal.....	061
Tabela 24 - Classificação histológica da nefrite lúpica quanto à avaliação intersticial (índice de cronicidade) entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal.....	062
Tabela 25 - Classificação histológica da nefrite lúpica quanto à avaliação dos vasos entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal.....	063
Tabela 26 - Classificação histológica da nefrite lúpica quanto à presença de crescentes entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal.....	064
Tabela 27 - Correlação clínico-laboratorial e histológica da nefrite lúpica de acordo com a classificação da OMS.....	066

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Nefrite lúpica classe II. Presença de proliferação mesangial. Coloração HE 056
- Figura 2 - Nefrite lúpica classe IV -G (A). Presença de proliferação global. Coloração HE 056
- Figura 3 - Nefrite lúpica classe V. Presença de spikes. Coloração pela prata..... 057

RESUMO

VELOSO, V.S.P. Envolvimento renal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Goiânia, 2006. Tese de Mestrado - Convênio Rede Centro-Oeste (UnB, UFG, UFMS)

O envolvimento renal no lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma complicação freqüente desta doença, além de estar relacionado à maior morbidade e mortalidade. O objetivo do estudo foi avaliar o envolvimento renal em pacientes portadores de LES, acompanhados no Serviço de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, determinar a freqüência de nefrite lúpica de acordo com critérios clínico-laboratoriais e histopatológicos, classificá-las de acordo com a classificação da OMS e ISN/RPS 2003, e tentar correlacionar os dados encontrados. Nefrite lúpica foi definida pela presença de proteinúria $>200\text{mg}/24$ horas e/ou hematúria (>8000 hemáceas/mL) associada a leucocitúria estéril e/ou cilindrúria. Insuficiência renal foi definida pela presença de creatinina sérica $> 1,3$ mg/dL e/ou depuração de creatinina < 60 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea. Todos os pacientes com nefrite lúpica e/ou insuficiência renal foram submetidos à realização de biópsia renal. Os pacientes foram divididos em dois grupos: lúpus com nefrite e sem nefrite. O grupo com nefrite por sua vez foi dividido em dois subgrupos: nefrite com função renal normal e nefrite com insuficiência renal. A comparação de dados clínicos e laboratoriais entre os grupos com nefrite e sem nefrite, revelou maior prevalência de HAS, maior creatinina sérica, maior proteinúria, menor depuração de creatinina e maior comprometimento renal no momento do diagnóstico da doença no grupo com nefrite. A presença de insuficiência renal ocorreu somente no grupo com nefrite. Em pacientes do subgrupo nefrite com insuficiência renal foi observada maior creatinina sérica, menor depuração de creatinina indicando lesão renal mais grave neste subgrupo. FAN positivo foi mais freqüente nos pacientes do subgrupo nefrite lúpica com insuficiência renal. A classe IV foi o tipo histológico mais freqüente, observado tanto na classificação da OMS como na nova classificação da ISN/RPS 2003 sendo que nesta última classificação houve um predomínio da classe IV-G (global). A prevalência de insuficiência renal encontrada no estudo foi de 20% e entre os pacientes com nefrite foi 44%, sendo esses resultados preocupantes, pois a doença renal e a insuficiência renal interferem na qualidade de vida destes pacientes, e são freqüentes causas de óbito.

Palavras chaves: lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, insuficiência renal.

SUMMARY

VELOSO, V.S.P. Renal involvement in patients with systemic lupus erithematosus. Goiânia, 2006. Tese de Mestrado - Convênio Rede Centro-Oeste (UnB, UFG, UFMS)

Renal involvement in systemic lupus erithematosus (SLE) is a recurrent complication of this disease, besides being related to a greater morbidity and mortality. The study objective was to evaluate the renal involvement in patients with SLE, followed by the Rheumatology Service of the Medical Clinic Department of the Faculty of the Federal University of Goiás Federal University, to determine the frequency of Lupus nephritis according to the clinicopathologic laboratory criteria, classifying them according to the classification of WHO and ISN/RPS 2003, and trying to correlate the data found. Lupus nephritis was defined by the presence of proteinuria >200mg/24 hours and/or hematuria (>8000 haemacies/mL) associated to esteril pyuria and/or cilindruria. Renal insufficiency was defined by the presence of serum creatinine >1,3mg/dl and/or depuration of creatinine <60mL/min/1,73m². All patients with Lupus nephritis and/or renal insufficiency were submitted to renal biopsy. The patients were divided in two groups: lupus with nephritis and without nephritis. The group with nephritis was divided in two subgroups: nephritis with normal renal function and nephritis with renal insufficiency. The comparison of some clinical and laboratorial data between the groups with nephritis and without nephritis, showed a greater prevalence of HAS, greater serum creatinine, greater proteinuria, less depuration of creatinine and greater renal involvement at the moment of the diagnosis of the disease in the group with nephritis. The presence of renal insufficiency occurred only in the group with nephritis. Patients from the nephritis with renal insufficiency subgroup was possible to see that they had greater serum creatinine, less depuration of creatinine indicating more serious renal injury in this subgroup. Positive AAN was more frequent in lupus nephritis subgroup. Class IV was the histological type of lupus nephritis more frequent, noticing both the WHO classification and the ISN/RPS 2003 new classification. According with the new classification, class IV-G was predominant. The prevalence of renal insufficiency found in the study was 20% and among other patients with nephritis was 44%, making this result apprehensive because renal disease and renal insufficiency interfere in the life quality of these patients, and they have been frequent causes the death.

Key words: systemic lupus erithematosus, lupus nephritis, renal insufficiency.

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença do tecido conjuntivo, multissistêmica, caracterizada pela produção de diversos auto-anticorpos e depósito tecidual de antígeno-anticorpo circulantes, expressando-se clinicamente em variadas formas, entre as quais a glomerulonefrite. A doença tem uma evolução variável, podendo cursar de forma insidiosa ou fulminante, com recorrências e remissões relacionadas a variações individuais, manejo terapêutico e outros fatores desconhecidos (WALLACE, DUBOIS, 1987). O termo “lupus” (latim: lobo) foi usado, por muitos séculos, em doenças de pele que apresentavam ulceração (CAMERON, 2001). Embora Osler tenha sido o primeiro a observar a presença do envolvimento renal no lúpus, em 1895, o reconhecimento do envolvimento visceral incluindo a doença renal ocorreu posteriormente. Importantes avanços na caracterização e compreensão da doença renal no LES ocorreram nas décadas de 20 a 40 do século XX. Os primeiros trabalhos descrevendo a doença renal e características histopatológicas renais *post mortem* foram realizados por Keith e Rowntree em 1922. Glomerulonefrite crônica foi descrita pela primeira vez em quatro pacientes com LES em 1922. Em 1957, foram descritas as primeiras alterações histopatológicas da nefrite lúpica com a realização da biópsia renal (MUEHRCKE et al., 1957; WALLACE et al., 2002).

O diagnóstico de LES é definido pelo seu quadro clínico junto com a presença de anticorpos direcionados contra um ou mais componentes nucleares, particularmente anti-DNA (GROSSMAN, KALUNIAN, 2002). Os critérios de classificação estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR), revisados em 1982 e modificados em 1997, são amplamente aceitos (TAN et al., 1982; HOCHBERG, 1997). O ACR propôs uma relação de 11 características principais e o preenchimento de no mínimo quatro desses critérios, de modo simultâneo ou seqüencial, confere 96% de sensibilidade e especificidade para a classificação de LES (CAMERON, 2001). Os critérios estabelecidos pelo ACR são: erupção malar, erupção discóide, fotossensibilidade, úlceras orais e nasofaríngeas, artrite em duas ou mais articulações, serosites, alteração renal definida como proteinúria >0,5g/24 horas e/ou cilindrúria, distúrbio neurológico (psicose ou convulsões), distúrbio hematológico (anemia hemolítica, leucopenia <4000/mL, linfopenia <1500/mL, trombocitopenia <100.000/mL, distúrbio imunológico (presença de anti-DNA, anti-Sm, células LE e/ou VDRL falso-positivo) e FAN positivo. O diagnóstico de LES continua sendo realizado, utilizando-se a clínica e os exames laboratoriais, e alguns pacientes podem não apresentar o número de critérios necessário para a sua classificação. A não simultaneidade de quatro dos 11 critérios estabelecidos pelo ACR pode dificultar o diagnóstico.

1.1 Epidemiologia

Na literatura mundial a prevalência e a incidência do LES é bastante variável na maioria das populações estudadas, acometendo principalmente mulheres jovens, e variando de acordo com sua localização (MILLS, 1994). Na América do Norte e no norte europeu a prevalência do LES é de 40 por 100.000 habitantes (HOCHBERG, 1990). A incidência é maior em negros americanos e hispânicos que em outras populações, com características de maior agressividade da doença, dependendo em parte, de fatores socioeconômicos (LIANG et al., 1991) e de fatores genéticos (HOPKINSON et al., 2000). No Brasil existem poucos estudos epidemiológicos realizados nesta área, entre os quais pode-se citar o estudo de incidência de LES na cidade de Natal (RN) onde a incidência encontrada foi de 8,7 casos novos/ 100 mil habitantes/ano (VILAR et al., 2003). A prevalência e mortalidade do LES são ambas 10 vezes maiores nas mulheres negras americanas que nas caucasianas (RUIZ-ARASTORZA et al., 2001). No Reino Unido o LES é mais comum na população afro-caribenha e asiática que na população branca. Há evidências de que a população não branca dos Estados Unidos e do Reino Unido tem um espectro de doença mais agressiva que a população branca, incluindo manifestações renais (KASLOW, 1982; SAMANTA et al., 1991). LES é uma enfermidade predominantemente de mulheres jovens (mais de 80%), mas pode ocorrer em ambos os sexos, em qualquer idade. O sexo feminino é o maior fator de risco para o desenvolvimento do LES, com relação feminino/masculino de 2:1 em

crianças pré-puberais, 4-5/1 em adolescentes, 8-12/1 em adultos e 2/1 em pacientes acima de 60 anos (CAMERON, 1999). As manifestações clínicas são semelhantes em homens e mulheres. Pacientes lúpicas podem ter membros familiares saudáveis, que apresentam anticorpo antinuclear positivo e outros anticorpos em aproximadamente 20% (CAMERON, 1999).

1.2 Etiologia e Patogenia do LES

Os pacientes com LES apresentam uma produção anormal de auto-anticorpos direcionados contra o próprio organismo e atualmente tem-se estudado muito a respeito dos mecanismos desencadeantes dessa auto-imunidade. Atenção especial tem sido dada à apoptose (mecanismo de morte celular) e à sua relação com a produção de auto-anticorpos (ARRUDA CAMPOS, 2005). Também são destacados vários fatores na etiopatogenia do LES, tais como fatores genéticos, ambientais, relacionado ao sexo, hormonais, drogas (ALINDON, 2000).

Tipicamente, no LES existem vários auto-anticorpos direcionados contra ácidos nucléicos e proteínas específicas que agem na transcrição celular. O principal alvo são os nucleossomos (estruturas intracelulares) (CAMERON, 1999).

No processo de morte celular (apoptose), ocorre liberação de diversos antígenos intra-nucleares, entre os quais a cromatina. A cromatina é uma molécula formada por várias unidades denominadas nucleossomos, ligadas entre si por histonas e proteínas não histonas (ARRUDA CAMPOS, 2005;

BURLINGAME, CERVERA, 2002). Sendo os nucleossomos estruturas intracelulares, a única forma de expô-los ao sistema imunológico é através do processo de apoptose. Durante a apoptose, diversas enzimas, como as endonucleases, degradam o material nucléico, formando antígenos como a cromatina e os seus componentes: nucleossomos, DNA e histonas. Esses antígenos são fagocitados por macrófagos, antes que eles sejam liberados na circulação (LICHT et al., 2001; ARRUDA CAMPOS, 2005).

Desse modo, sugere-se que no LES existe um desequilíbrio entre a velocidade de apoptose celular e a capacidade dos macrófagos em fagocitá-las, resultando num acúmulo de auto-antígenos. Esses auto-antígenos são apresentados a células T específicas pré-ativadas e estas, estimulam a produção de auto-anticorpos pelos linfócitos B (hiperatividade de linfócitos B), como anticromatina, antinucleossomo, anti-histona e anti-DNA (LICHT et al., 2001; ARRUDA CAMPOS, 2005).

1.3 Biomarcadores no LES

Biomarcadores são definidos como eventos genéticos, biológicos, bioquímicos ou moleculares, que se correlacionam com a patogenia da doença ou manifestações que podem ser avaliadas quali-quantitativamente em laboratórios (ILLEI et al., 2004).

Embora a etiologia do LES não seja totalmente compreendida, há evidências de que fatores genéticos, hormonais e ambientais estejam envolvidos na patogênese da doença. Compreendendo a necessidade de se determinar biomarcadores para o LES, as instituições “Food and Drug

Administration” e “National Institute of Health” definiram um grupo de biomarcadores para o LES que foram divididos em: biomarcadores de susceptibilidade, para diagnóstico, e para atividade de doença e biomarcadores específicos para envolvimento de órgão (LIU et al., 2005).

Marcadores de susceptibilidade

Fatores genéticos estão envolvidos na predisposição do desenvolvimento do LES e são influenciados por fatores ambientais. Estudos demonstraram que auto-anticorpos estão presentes em pacientes com LES, alguns anos antes do desenvolvimento de sintomas clínicos (ARBUCKLE et al., 2003), sugerindo que o sistema imunológico dos indivíduos geneticamente predispostos é alterado. Têm-se encontrado a associação do LES com o sistema de HLA. O primeiro relato de associação entre LES e HLA foi feito em 1971, com o HLA classe I B8 (LINDQVIST; RIQUELME, 1999). A prevalência de HLA B7 e B8 está aumentada no LES e o antígeno HLA B8 pode estar associado com uma forma mais severa de comprometimento renal. Estudos posteriores mostraram forte associação do HLA classe II DR2 e DR3 com a presença de LES. Os pacientes lúpicos com anti-Ro/SSA positivo apresentam alta prevalência de HLA DR3. A deficiência de componentes do complemento também está associada ao desenvolvimento do LES. A deficiência de C1q, C2 e C4 relaciona-se com um maior risco de desenvolvimento de LES (LINDQVIST; RIQUELME, 1999). A deficiência de C4A, também chamada de C4 Anull, é a deficiência de complemento mais comum, ocorrendo em freqüências variáveis em diferentes populações. Em algumas populações, 50%

a 80% dos pacientes com LES têm deficiência de C4A. A deficiência de C2 está associada a uma menor frequência de LES e a uma forma de doença menos agressiva que as deficiências de C1q e C4. A deficiência de C4B é vista em alguns grupos étnicos, tais como espanhóis, mexicanos e aborígenes australianos. A genética do C4 difere em vários grupos étnicos. Nos brancos, 75% do gene do C4 são de forma “longa” devido a inserção da seqüência reguladora da expressão de C4 e, nos afro-americanos, mais de 40% do gene do C4 são de forma “curta” (alta-expressão). Em alguns indivíduos, a deficiência de C4 promove a perda da tolerância do “self” e contribui para o desenvolvimento da doença (susceptibilidade a doença); em outros, os níveis elevados de C4 contribui para o dano causado pelo complexo imune (severidade da doença) (KARP, 2005).

Marcadores para diagnóstico

A determinação de auto-anticorpos, como FAN, Anti-ENA (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-snRNP e anti-SM) e anti-DNA, são utilizados no diagnóstico de LES, conforme estabelecidos pela American College Rheumatology (ACR) em 1982. A presença do anticorpo antinuclear (FAN) apresenta uma sensibilidade de mais de 90%, porém uma especificidade de aproximadamente 70% para LES. A positividade do teste anti-DNA é mais específica, mas menos sensível que o anticorpo antinuclear para diagnosticar LES (HAHN, 2001). Os anticorpos para antígenos nucleares (anti-ENA) são encontrados com frequência, principalmente quatro anticorpos para antígenos ribonucleares (Sm, RNP, Ro/SSA, La/SSB). O anticorpo para Sm (anti-Sm) é

altamente específico para LES, considerado patognomônico de LES, embora não muito prevalente (aproximadamente 30%) e está fortemente associado à nefrite (CAMERON, 2001). A presença de anti-RNP define um subgrupo de pacientes com doença mista do tecido conjuntivo com sintomas de esclerodermia, LES e polimiosite e fenômeno de Raynaud.

Tem-se investigado a possibilidade de os níveis anormais de E-C4d (produto de ativação do complemento ligado ao eritrócito) e de E-CR1 (receptor 1 do complemento) auxiliarem no diagnóstico. Observou-se, através de análises utilizando citometria de fluxo, que valores significativamente mais elevados de E-C4d e mais baixos de ECR1 são encontrados em pacientes portadores de LES, quando comparados com pacientes com outras doenças auto-imune ou controles saudáveis (LINDQVIST; RIQUELME, 1999). O teste E-C4d/ECR1 mostrou 81% de sensibilidade e 91% de especificidade para LES x controle saudável e 72% de sensibilidade e 79% de especificidade para LES x outras doenças auto-imune, com valor preditivo negativo de 92% (LIU et al., 2005).

Anticorpo antinucleossomo tem sido encontrado em 70-80% dos pacientes com LES, com alta especificidade (>97%) para o diagnóstico da doença (REVEILE, 2004; SIMON et al., 2004).

Marcadores para atividade de doença

A atividade de doença pode ser definida como as manifestações reversíveis do processo inflamatório subjacente. Envolve a presença de novos sintomas ou sinais do acometimento de um órgão ou a piora do envolvimento

de um órgão já acometido, ou seja, aumento da atividade da doença (KESZTAJN, 1998). Reflete o tipo e a gravidade do envolvimento dos órgãos a cada momento. A capacidade de estabelecer o grau de atividade de doença em um paciente com LES é de grande importância, já que muitas decisões terapêuticas se baseiam na acurácia do julgamento clínico.

Diversos marcadores laboratoriais de atividade lúpica vêm sendo pesquisados na tentativa de detectar precocemente os surtos de atividade; no entanto, nenhum deles é absoluto, ou seja, detectável em todas as situações em que a doença entra em atividade, qualquer que seja o órgão (KESZTAJN, 1998).

Anticorpos anti-DNA nativo: a determinação seriada de anticorpos anti-DNA nativo parece ser um bom indicador no diagnóstico e no acompanhamento de atividade clínica da doença. Alguns estudos observaram que as recidivas clínicas em pacientes com anti-DNA positivo foram precedidas por aumento pronunciado no anti-DNA, que pôde ser detectado 10 semanas antes da recidiva ocorrer (KESZTAJN, 1998). Os títulos de anti-DNA podem flutuar com a atividade da nefrite lúpica. O anti-DNA encontra-se positivo em aproximadamente 90% dos pacientes lúpicos não tratados (HAHN, 2001).

O sistema complemento e seus produtos de ativação têm importante papel na patogenia e atividade do LES. Tradicionalmente, medidas de CH 50, C3 e C4 têm sido usadas como monitores de atividade de doença. Produtos de ativação do complemento como C1r, C1s, inibidor de C1, C4a, C3a, C5a e C5b, são mais específicos a para ativação de complemento que

C3 e C4 e têm sido indicados como marcadores de atividade em vários estudos (ILLEI et al., 2004).

Em pacientes em atividade, os níveis de C4 e C1q tendem a ser menores que os de C3, sugerindo ativação da via clássica do complemento (CAMERON, 1999).

O aumento do nível sérico de alfa-interferon, em pacientes com LES, foi relatado primeiramente em 1979 e tem sido subseqüencialmente confirmado (HOOKS et al., 1979; BENGTSSON et al., 2000). Recentes estudos têm mostrado que o alfa-interferon sérico aumenta durante a atividade da doença e associa-se com envolvimento de múltiplos órgãos (BENGTSSON et al., 2000).

Nos últimos anos, vários fatores humorais incluindo citocinas (interleucina-6, interleucina-16 e 18), auto-anticorpos (antinucleossomo, anti-proteína C reativa), proteínas de fase aguda (proteína C reativa, ferritina) têm sido investigadas para avaliar a associação com atividade e severidade do LES (SJOWALL et al., 2004).

Buscando estabelecer grau de atividade global no LES, foram criados vários índices de atividade de doença como o “Disease Activity Index” SLE (SLEDAI), “Systemic Lupus Activity Measure” (SLAM), “British Isles Lupus Assessment Group” (BILAG) e “University of Califórnia, San Francisco/Johns Hopkins University Lupus Activity Index” (LAI), que comparam vários parâmetros clínicos e laboratoriais. Uma das dificuldades em lidar com os índices existentes é que eles representam variáveis ou mesmo aspectos diferentes ou níveis de gravidade diversos das mesmas variáveis, onde são atribuídos pesos diferentes a cada manifestação (KESZTAJN, 1998).

Marcadores específicos para envolvimento de órgão

O LES pode acometer vários tecidos ou órgãos e nem sempre simultaneamente. Entre as várias manifestações do LES, a nefrite é uma causa de significativa morbidade e mortalidade (CAMERON, 1999).

Recentes estudos têm demonstrado que o nucleossomo é o maior auto-antígeno alvo das células T e B no LES (LIU et al., 2005). O anticorpo antinucleossomo tem sido encontrado em 70-80% dos pacientes com LES e tem alta especificidade (>97%) (REVEILE, 2004; SIMON et al., 2004). Esse anticorpo tem sido utilizado como marcador de doença renal em pacientes com nefrite lúpica e anti-DNA negativo (MIN et al., 2002). Um estudo publicado em 2002, por MIN et al., encontrou anticorpo antinucleossomo positivo em 60% dos pacientes com anti-DNA negativo, que apresentavam atividade renal, sugerindo que o anticorpo antinucleossomo pode ser um marcador de envolvimento renal na ausência de anti-DNA positivo.

Há uma forte correlação entre a presença de anticorpo antiC1q e o envolvimento renal em pacientes lúpicos. Em alguns estudos, a ausência de anticorpo antiC1q na histologia renal, tem sido usada para exclusão de diagnóstico de nefrite lúpica (TRENDELENBURG et al., 1999) e o aumento de antiC1q sérico relaciona-se com a atividade renal.

O fator de von Willebrand (vWF) é uma glicoproteína liberada pela ativação do endotélio vascular. Os níveis plasmáticos do vWF são elevados em pacientes com nefrite lúpica e o aumento da excreção urinária do vWF foi observado em pacientes com nefrite lúpica em atividade. Não foi encontrada correlação entre a excreção urinária do vWF e a proteinúria,

indicando que o aumento da excreção do vWF não resulta da proteinúria. Pacientes com nefrite lúpica rapidamente progressiva tem altos níveis de excreção do vWF. Provavelmente o aumento da excreção urinária do vWF se origina da lesão do endotélio renal, refletindo processo inflamatório imunomediado na nefrite lúpica (BOBKOVA et al., 2001).

1.4 Envolvimento Renal no LES

A nefrite é conhecida como a mais séria complicação do LES e o preditor mais forte de pior prognóstico. Nefrite e as conseqüências de seu tratamento são causas significativas de morbidade e mortalidade. O óbito é diretamente atribuído à insuficiência renal em 67% dos casos de LES (HUNTER; HIRWITZ, 2005). A nefrite lúpica proliferativa permanece como principal causa de falência renal e de mortalidade entre os pacientes com LES (HUONG, 1999). Embora se faça uso de terapias imunossupressoras mais agressivas, 10-25% dos pacientes desenvolvem insuficiência renal terminal (BONO et al., 1999), fazendo com que a nefrite lúpica corresponda a 1-2% de todas as causas de insuficiência renal crônica terminal (THERVET et al., 2001).

O envolvimento renal é uma manifestação comum no LES. Essa manifestação pode ocorrer em qualquer momento da doença, incluindo o do diagnóstico. Anormalidades no exame de urina, com ou sem elevação da creatinina sérica, estão presentes em aproximadamente 30-50% dos pacientes no momento do diagnóstico (BARR et al., 2003). Sessenta por cento dos adultos e 80% das crianças podem desenvolver alterações renais mais tardiamente.

A característica renal predominante da nefrite lúpica é a proteinúria, presente em quase todos os pacientes (80-100%), freqüentemente associada à síndrome nefrótica (45-65%). A hematúria microscópica está presente em 40-80% e a hematúria macroscópica é rara (1-2%). De acordo com CAMERON (1999) hipertensão arterial não é mais comum nos pacientes com nefrite que nos sem nefrite lúpica, porém os com nefrite são mais severamente hipertensos. A redução da taxa de filtração glomerular também é freqüente variando entre 40-80% em algum momento da doença e poderá evoluir com rápido declínio da função renal em aproximadamente 30% (CAMERON, 2001).

A nefrite túbulo-intersticial, caracterizada pela presença de imuno-complexos depositados na membrana basal tubular e infiltrado intersticial predominantemente composto por linfócitos e monócitos, ocorre aproximadamente em 50% dos pacientes com nefrite (CAMERON, 2001).

As lesões vasculares necrotizantes, do tipo não inflamatório e inflamatório com infiltrado linfo-monocitário na parede do vaso, também podem ser encontradas, e mais raramente trombo arteriolar intrarenal. Todas essas alterações vasculares são sinais de pior prognóstico (APPEL et al., 1994).

A maioria das anormalidades renais aparece após o diagnóstico, ou seja, nos primeiros seis a 36 meses. Embora a elevação da creatinina plasmática ocorra em 30% de todos os pacientes com LES, o declínio da função renal é uma manifestação incomum no primeiro ano de diagnóstico (ROSE et al., 2002).

A total incidência do envolvimento renal, entre os pacientes com LES, provavelmente exceda a 90%, uma vez que a biópsia renal em pacientes sem qualquer evidência de doença renal pode revelar glomerulonefrite mesangial, focal ou proliferativa difusa (glomerulonefrite silenciosa) (CAMERON, 2001; ROSE et al., 2002).

1.5 Patogenia da Nefrite Lúpica

Embora não se conheça por completo a etiologia do LES, está claro que várias formas de injúria tecidual com diferentes mecanismos efetores podem produzir a nefrite lúpica. Os antígenos intrínsecos como componentes da matriz extracelular ou glicoproteínas da superfície da membrana basal glomerular podem servir de alvo para a ligação de auto-anticorpos. A lesão renal pode resultar de auto-anticorpos ligados a antígenos circulantes formando complexos imunes (pré-formados), que serão depositados no glomérulo, ou auto-anticorpos que se ligam a antígenos depositados no glomérulo e nas paredes dos vasos, causando formação de complexo-imune *in situ*. Esses complexos imunes são compostos de auto-anticorpos anti-DNA, e podem incluir compostos de nucleossomos, cromatina, C1q, Ro (SS-A) e ribossomos. Esses complexos imunes promovem a ligação do complemento e a Fc do receptor, iniciando uma reação inflamatória e citotóxica (WEENING et al., 2004).

Os nucleossomos também vêm sendo apontados como antígenos precursores responsáveis pelo processo de glomerulonefrite. Isso porque os nucleossomos liberados no processo de morte celular apresentam carga

elétrica positiva, permitindo que os imunocomplexos formados com esses nucleossomos possam depositar-se em estruturas de carga elétrica negativa da membrana basal glomerular (MBG), como o heparan sulfato e a laminina. Os imunocomplexos podem também ligar-se às células endoteliais e mesangiais do glomérulo. Uma vez depositados, o processo inflamatório local é desencadeado, resultando na glomerulonefrite (AMOURA et al., 2000; LICHT et al., 2001; ARRUDA CAMPOS, 2005).

O local de formação do complexo imune pode determinar o tipo de lesão renal. Estudos experimentais sugerem que as lesões mesangiais ou proliferativas resultam de depósitos de complexos imunes, formados na circulação, (pré-formados) e que a nefropatia membranosa resulta de complexos imunes formados devido à ligação de anticorpos circulantes com antígenos previamente depositados no espaço subepitelial (*in situ*) (WEENING et al., 2004).

Com a fixação do complemento, os depósitos de imunocomplexos podem ativar outros braços da resposta inflamatória, como o recrutamento de leucócitos pró-inflamatórios. Assim se inicia o processo de injúria da doença auto-imune, além de ativar células que causam dano glomerular como infiltrado de macrófagos, células T produtoras de citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral-alfa, interleucina 6, interferon-gama e fator de crescimento derivado das plaquetas. Todas estas citocinas têm um extenso potencial de injúria renal (WEENING et al., 2004).

Modelo animal de nefrite lúpica espontânea tem sido visto em alguns tipos de camundongos, como híbrido NZB B/W F1, que apresentam defeitos genéticos responsáveis pela proliferação de células B, com importante papel

na apoptose (CAMERON, 2001). Experimentalmente o lúpus também pode ser provocado em ratos, injetando-se auto-anticorpo contra DNA ou fosfolípedes ou peptídeos derivados de antígenos Sm.

No LES, o padrão de injúria glomerular pode ser dividido em: mesangial, endotelial e epitelial (WEENING et al., 2004).

No padrão mesangial, a hiper celularidade e o acúmulo de matriz mesangial resultam do depósito de complexo imune no mesângio, daí o nome de nefrite lúpica proliferativa mesangial.

O padrão endotelial tem um componente exsudativo caracterizado pelo acúmulo de leucócitos e pela proliferação endocapilar. Está freqüentemente associado à destruição da parede capilar, ao depósito de complexos imunes e a variados graus de proliferação mesangial e à formação de crescentes. Pode ocorrer nas formas proliferativas endocapilares da nefrite lúpica. O acúmulo persistente de imunocomplexo no espaço subendotelial pode causar lesões mais severas e crônicas, incluindo interposição celular e duplicação da membrana basal glomerular. Essa alteração endotelial geralmente ocorre em associação com patologia mesangial, porque o mesângio encontra-se em continuidade com o espaço subendotelial e torna-se acessível ao imunocomplexo circulante. Essa combinação do padrão mesangiocapilar ou membranoproliferativo é particularmente comum na fase crônica da nefrite lúpica.

No padrão epitelial, anticorpos e complemento causam uma lesão citotóxica nos podócitos, resultando daí uma lesão não proliferativa, não exsudativa, na parede capilar. Este é o tipo de lesão que ocorre na glomerulopatia membranosa lúpica.

1.6 Manifestações Clínicas dos Diversos Padrões de Injúria Glomerular

A manifestação clínica usual dos três padrões morfológicos pode ser baseada na topografia e nas características das lesões glomerulares.

A patologia mesangial usualmente causa hematúria microscópica e proteinúria sub-nefrótica (<3,5 g/24 horas), com preservação ou mínima redução do ritmo de filtração glomerular. O padrão endocapilar é caracterizado por uma redução aguda no ritmo de filtração glomerular, pela presença de hematúria e de proteinúria de intensidade variável. O padrão epitelial ou membranoso está associado com proteinúria significativa e freqüentemente à síndrome nefrótica (proteinúria >3,5 g/24 horas), com preservação ou gradual redução no ritmo de filtração glomerular (WEENING et al., 2004).

1.7 Classificação da Nefrite Lúpica

Histórico

Com a introdução da biópsia renal, em 1950, somada à aplicação de técnicas de imunofluorescência e de microscopia eletrônica, em 1960, permitiu-se um melhor conhecimento dos mecanismos de injúria glomerular imuno-mediada e criou-se uma classificação para os vários padrões de injúria renal no LES. Em 1964, a glomerulonefrite segmentar e focal, a glomerulonefrite proliferativa difusa e a glomerulonefrite membranosa foram reconhecidas como entidades separadas, no estudo da nefrite lúpica (POLLAK et al., 1964; BALDWIN et al., 1970).

Em 1974, foi formulada a primeira classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a nefrite lúpica (APPLEL et al., 1978). Essa

classificação avaliava apenas lesões glomerulares e se dividia nas seguintes classes:

Classe I: usada para tecidos renais que não mostravam anormalidades glomerulares na microscopia óptica (MO), na imunofluorescência (IF) e na microscopia eletrônica (ME).

Classe II: foi definida pela presença de depósitos imunes em mesângio (doença puramente mesangial). Foi subdividida em duas subclasses:

- a) Mesângio normocelular na MO, mas com depósitos mesangiais na IF e ME
- b) Mesângio hipercelular na MO e depósitos mesangiais na IF e ME.

Classe III: definida como glomerulonefrite proliferativa, acometendo menos que 50% dos glomérulos, também chamada de focal.

Classe IV: definida como glomerulonefrite proliferativa, acometendo mais que 50% dos glomérulos (difusa).

Classe V: glomerulonefrite membranosa.

Lesões vasculares e túbulointersticiais não foram incluídas nessa classificação.

Em 1982, a classificação da OMS foi modificada pela International Study of Kidney Diseases in Children (CHURG; SOBIN, 1982), e encontra-se vigente até hoje, sendo a classificação mais usada para laudos histopatológicos de nefrite lúpica e referência para publicações científicas. Nessa classificação, acrescentou-se uma nova classe (classe VI), e as classes já existentes foram subdivididas nas seguintes subclasses:

Classe I: aplicada para glomérulo normocelular (normal) e dividida em duas subclasses baseadas na identificação de depósitos imunes:

- a) Ausência de depósitos na IF e ME
- b) Normal na MO, mas com depósitos na IF e ME

Classe II: aplicada para alteração mesangial pura (mesangiopatia) e dividida em duas categorias, de acordo com a severidade da hiper celularidade mesangial:

- a) Hiper celularidade leve (+)
- b) Hiper celularidade moderada (++)

Classe III: definida como glomerulonefrite segmentar e focal (associada com leves ou moderadas alterações mesangiais) e dividida em três subtipos:

- a) Com lesões necrotizantes ativas
- b) Com lesões necrotizantes ativas e lesões esclerosantes
- c) Com lesões esclerosantes

Classe IV: definida como glomerulonefrite difusa (com proliferação mesangial severa, proliferação endocapilar ou mesangio-capilar e/ou extensos depósitos subendoteliais). Não foi estipulado critério para porcentagem de glomérulos acometidos. Foi subdividida em quatro subtipos:

- a) Sem lesões segmentares
- b) Com lesões necrotizantes ativas
- c) Com lesões necrotizantes ativas e lesões esclerosantes
- d) Com lesões esclerosantes

Classe V: definida como glomerulonefrite membranosa, mas foi dividida com base na presença de hiper celularidade mesangial e

superposições com nefrite lúpica proliferativa focal (classe III) e proliferativa difusa (classe IV):

- a) Glomerulonefrite membranosa pura
- b) Associada à classe II (a ou b)
- c) Associada à classe III (a- c)
- d) Associada à classe IV (a-d)

Classe VI: foi introduzida para definir glomerulonefrite com lesões esclerosantes avançadas, embora a porcentagem de glomérulos esclerosados não tenha sido definida.

O conceito de lesão renal aguda e crônica foi introduzido por PIRANI et al. (1964), mas foi Austin (AUSTIN et al., 1983; AUSTIN et al., 1984) que desenvolveu um sistema semi-quantitativo de escores para avaliação de atividade e cronicidade das lesões encontradas na biópsia renal, como guia para tratamento e prognóstico. Os índices de atividade e cronicidade são usados em conjunto com a classificação de nefrite lúpica da OMS por alguns patologistas, embora a reprodutividade e a predibilidade desses índices tenham sido questionadas por alguns (SCHWARTZ et al., 1993).

São considerados índices de atividade: as anormalidades glomerulares como a proliferação celular endocapilar, a necrose fibrinóide, a cariorexis, a ruptura da membrana basal glomerular, presença de crescentes celulares ou fibrocelulares, a presença de trombos hialinos, o infiltrado de leucócitos e anormalidades tubulointersticiais como o infiltrado de células mononucleares. São considerados índices de cronicidade as alterações glomerulares como esclerose glomerular segmentar ou global, a presença

de crescentes fibróticos e as alterações tubulointersticiais como fibrose intersticial e atrofia tubular (AUSTIN et al., 1983).

Em 2003, foi publicada uma nova proposta de classificação da nefrite lúpica, revisada pela “International Society of Nephrology” (ISN) e “Renal Pathology Society” (RPS), que preserva a simplicidade da classificação original da OMS, incluindo os índices de atividade e cronicidade propostos em 1982 e novas modificações (WEENING et al., 2004). Essa nova classificação tem como objetivo proporcionar uma clara descrição das várias lesões e classes da nefrite lúpica, padronizar definições e enfatizar lesões de relevância clínica para futuros estudos clinicopatológicos (WEENING et al., 2004; YOKOYAMA et al., 2004).

Classificação da nefrite lúpica (ISN/RPS), 2003:

Classe I: nefrite lúpica mesangial mínima

- MO normal, mas com acúmulo de imunocomplexo identificado na IF, e ME

Classe II: nefrite lúpica proliferativa mesangial, caracterizada por algum grau de hiper celularidade mesangial definido por três ou mais células mesangiais, por área mesangial, associada a depósitos imunes mesangial na IF ou ME.

Classe III: nefrite lúpica focal é definida quando há envolvimento em menos de 50% de todos os glomérulos. Os glomérulos acometidos geralmente mostram lesões proliferativas endocapilares, segmentares ou cicatrizes glomerulares inativas, com ou sem necrose de parede capilar, ou crescentes com depósitos subendoteliais de distribuição segmentar. Apresenta três subtipos:

Classe III (A): lesão ativa: nefrite lúpica proliferativa focal

Classe III (A/C): lesão ativa e crônica: nefrite lúpica proliferativa focal e esclerosante

Classe III (C): lesão crônica inativa com cicatriz glomerular: nefrite lúpica esclerosante focal

Classe IV: Definida como nefrite lúpica difusa, quando envolve 50% ou mais de todos os glomérulos da amostra da biópsia. As lesões podem ser definidas como segmentar, quando menos de 50 % do tufo glomerular é acometido ou global, quando mais de 50% do tufo glomerular é acometido. Esta classe é subdividida em nefrite lúpica difusa segmentar (classe IV-S), quando mais de 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares, e nefrite lúpica difusa global (classe IV-G), quando mais de 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões globais. As subclasses IV-S e IV-G também são subdivididas de acordo com as características das lesões em aguda e crônica:

Classe IV-S (A): lesão ativa: nefrite lúpica proliferativa difusa segmentar

Classe IV-G (A): lesão ativa: nefrite lúpica proliferativa difusa global

Classe IV-S (A/C): lesão ativa e crônica: nefrite lúpica proliferativa difusa segmentar e esclerosante

Classe IV-G (A/C): lesão ativa e crônica: nefrite lúpica proliferativa difusa global e esclerosante

Classe IV-S (C): lesão crônica inativa com cicatriz: nefrite lúpica difusa segmentar esclerosante

Classe IV-G (C): lesão crônica inativa com cicatriz: nefrite lúpica difusa global esclerosante

Classe V: nefrite lúpica membranosa. Definida pela presença de depósitos imune subepiteliais (*spikes*), de maneira global ou segmentar, associado freqüentemente a depósitos imunes mesangiais e hiper celularidade mesangial. Se depósitos imunes subendoteliais forem encontrados na MO, garantem um diagnóstico combinado com a classe III ou classe IV, dependendo da sua distribuição (classe V associada à classe III ou à classe IV). Essa classe pode evoluir mais lentamente para cronicidade, onde há o desenvolvimento de glomeruloesclerose segmentar ou global sem a superposição de nefrite lúpica proliferativa.

Classe VI: nefrite lúpica em estágio avançado. Definida quando mais de 90% dos glomérulos apresentam glomeruloesclerose global, ou seja, sem evidência de lesão glomerular ativa. Pode representar estágio avançado da classe III, IV ou V da nefrite lúpica.

1.8 Biópsia renal no LES

O papel da biópsia renal em pacientes com LES tem sido bastante discutido e controverso (MITTAL; RENNKE, 2005). Há opiniões que sugerem que a biópsia renal deva ser realizada em todos os pacientes com LES que apresentarem anormalidades no exame de urina ou alteração na função renal (CAMERON, 2001; MITTAL; RENNKE, 2005), sendo muito importante no manejo de pacientes com nefrite, especialmente para identificar os pacientes de alto risco de progressão, tipo de tratamento recomendado e prognóstico (MITTAL; RENNKE, 2005).

A biópsia renal tem um importante papel no diagnóstico, na classificação e no estadiamento das lesões na nefrite lúpica. A descrição

detalhada (quanti e qualitativa) de todos os achados da MO, IF e ME auxiliam na definição da classe da nefrite lúpica (às vezes mais que 1 classe), assim como a extensão e severidade da lesão glomerular, tubulointersticial e vascular (WEENING et al., 2004).

Tem-se discutido se a biópsia renal pode ter um valor preditivo para a nefrite lúpica (ESDAILE et al., 1992), ou é apenas um método de avaliação para se obter informação prognóstica (AUSTIN et al., 1983; AUSTIN et al., 1994).

Vários estudos têm mostrado, através de biópsias seriadas, transformações dos padrões histológicos. Uma transformação particularmente comum é a da glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV) para uma forma predominantemente membranosa (classe V) (MORONI et al., 1999). Vários estudos indicam que a presença de classe IV, fibrose intersticial são preditivos para IRC e falência renal demonstrando a importância da biópsia renal no tratamento da nefrite lúpica (ESDAILE et al., 1989; DONADIO et al., 1995).

Observa-se na literatura, uma grande variabilidade quanto à progressão da nefrite lúpica para doença renal crônica e doença renal terminal. Em estudo publicado por JACOBSEN et al., em 1998 e 1999, foi encontrada progressão da nefrite lúpica para insuficiência renal crônica (IRC) e doença renal crônica terminal (IRCT), em 45% e 12%, respectivamente. A doença renal foi a maior causa de óbito no LES, responsável por aproximadamente metade da mortalidade LES-relacionada encontrada neste estudo multicêntrico.

A sobrevida de pacientes com LES tem aumentado nos últimos 20 anos. Isso tem sido atribuído a muitos fatores, como diagnóstico precoce da

doença renal, melhor monitorização sorológica, uso de corticosteróides e agentes imunossupressores, melhor tratamento da infecção associada, hiperlipidemia e hipertensão (CAMERON, 1999; MOK et al., 1999).

O tratamento precoce de todos os pacientes com nefrite lúpica tem sido advogado para prevenir complicações renais e IRC (ESDAILE et al., 1994); entretanto, para minimizar o risco de terapia agressiva, faz-se necessário identificar os pacientes com alto risco de progressão de doença renal em estágios iniciais da doença quando a função renal ainda está preservada.

Apesar dos tratamentos imunossupressores mais agressivos e prolongados, aproximadamente 20% dos pacientes continuam progredindo para IRC (VALERI et al., 1994).

1.9 Justificativa

Considerando que a nefrite lúpica é uma doença potencialmente grave, de tratamento prolongado, com elevada mortalidade, que pode evoluir para insuficiência renal crônica terminal, com discrepâncias em sua prevalência e por não ter estudos em nossa região a respeito, realizou-se o presente estudo para avaliar a frequência de nefrite lúpica com as suas características clínicas, laboratoriais e histológicas.

2 OBJETIVOS

- a) Determinar a frequência de nefrite lúpica, de acordo com critérios clínico-laboratoriais e histopatológicos.
- b) Classificar os diferentes tipos histológicos da nefrite lúpica, de acordo com a classificação da OMS e ISN/RPS 2003.
- c) Avaliar a prevalência da insuficiência renal.
- d) Correlacionar os dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram avaliados de modo sucessivo, 80 pacientes com diagnóstico de LES no período de abril de 2005 a março de 2006, em acompanhamento no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (HC-FMUFG).

3.1.1 Critérios de inclusão

a) Pacientes com LES, com diagnóstico baseado nos critérios de classificação do “American College of Rheumatology” (ACR), em acompanhamento no Serviço de Reumatologia do HC-FMUFG.

b) Pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, de ambos os sexos.

c) Pacientes que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

3.1.2 Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos segundo os seguintes critérios:

a) Gestantes

b) Pacientes sem diagnóstico definido de LES

c) Pacientes em vigência de processo infeccioso grave

d) Recusa do paciente

3.1.3 Aspectos éticos

A coleta de dados foi iniciada, após a aprovação do protocolo de estudo e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1), pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do HC-FMUFG.

3.2 Métodos

3.2.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo de corte transversal.

3.2.2 Seleção de pacientes

A escolha dos pacientes foi realizada de maneira aleatória, conforme atendimento no Serviço de Reumatologia do HC-FMUFG, desde que preenchessem os critérios de inclusão para este estudo.

3.2.3 Protocolo de investigação

- Avaliação clínica
- Avaliação laboratorial
- Avaliação histológica de material obtido por biópsia renal dos pacientes com diagnóstico de nefrite lúpica

3.2.4 Avaliação clínica

Para a avaliação clínica dos pacientes lúpicos, foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários de cada paciente, desde a admissão no Serviço de Reumatologia até o momento do estudo, com a finalidade de

verificar a idade no diagnóstico da doença (anos), tempo de seguimento (anos), comprometimento renal no momento do diagnóstico da doença. A seguir, para a avaliação clínica e exame físico atual foi preenchido protocolo (Anexo 2), com os seguintes dados:

Idade, sexo, data do atendimento, raça, tempo de diagnóstico de LES (anos), antecedente familiar para doença auto-imune, hipertensão arterial e nefropatia, história clínica de edema, hematúria e hipertensão arterial, tempo de hipertensão, tabagismo, etilismo, medicação em uso (imunossupressores, antihipertensivos), critérios para diagnóstico de LES, segundo ACR, doenças associadas, peso em Kilogramas (Kg), altura em metros (m), índice de massa corporal (IMC) calculado pela fórmula: peso em Kilogramas (Kg) dividido pela altura em metros (m) ao quadrado (peso/altura²).

A pressão arterial (PA) foi medida pela pesquisadora (médica), utilizando estetoscópio e esfigmomanômetro com manguito padrão (12 x 23 cm), após repouso de cinco minutos, posição sentada, seguindo recomendação da OMS (WHO, ARTERIAL HYPERTENSION, 1978). A PA sistólica foi determinada pelo som inicial de Korotkoff (fase I) e a PA diastólica pelo desaparecimento do som de Korotkoff (fase V).

3.2.5 Avaliação laboratorial

- Uréia sérica: método cinético UV, reagente Urea Winer lab. Análise em equipamento automatizado Konelab 60i, valores em mg/dL, valor referencial: 15 - 40 mg/dL.
- Creatinina sérica: método cinético a 500nm, sem desproteinização, reagente creatinina Wiener lab. Análise em aparelho automatizado Konelab 60i, valores em mg/dL, valor referencial: 0,6 – 1,2 mg/dL (mulher) e 0,7- 1,3 mg/dL (homem).
- Depuração de creatinina: segundo a fórmula:

$$\frac{\text{Creatinina urinária (mg/dL) } \times \text{ Volume minuto (mL/min) } \times 1,73}{\text{Creatinina sérica (mg/dL) } \times S}$$

Onde:
S = superfície corpórea
Volume minuto = volume de urina em 24 horas/1440 minutos
Os valores são apresentados em ml/min
Valor referencial: homem: 95-135 mL/min e mulher: 88-128 mL/min
Corrigido por superfície corpórea de 1,73 m²

- Proteinúria de 24 horas: método colorimétrico quantitativo automatizado, Bradford modificado, utilizando o reagente Proti U/LCR (Wiener lab) Análise em aparelho automatizado Konelab 60i. Valores em mg/24 horas, com valor referencial: 20 - 200 mg/24 horas.
- Colesterol total, colesterol LDL, triglicérides: método enzimático para determinação do colesterol, reagente colestat Wiener lab. Análise em aparelho automatizado Konelab 60i. Valores em mg/dL,

valor referencial do colesterol total <200 mg/dL, colesterol LDL <130 mg/dL, triglicérides <150 mg/dL.

- Proteinograma: método colorimétrico, reagente Winer lab. Análise em aparelho automatizado Konelab 60i para proteínas totais. Valores em g/ dL, sendo valor referencial: 6,0 - 8,0 g/dL.
- Albumina: método colorimétrico, reagente Winer lab, utilizando aparelho automatizado Konelab 60i. Valores em g/dL, sendo valor referencial: 3,5 - 5,5 g/dL.
- Hemograma: contagem eletrônica automatizada, utilizando aparelho automatizado Pentra -80- ABX (princípio de contagem-impedância e citometria de fluxo), aliada à microscopia.
Hemoglobina: valores em g/dL, valor referencial: 12,0 - 16,0 (mulher), 14,0 - 18,0 (homem).
Hematócrito: valores em porcentagem (%), valor referencial: 36 - 45% (mulher), 41 -50 % (homem).
Leucócitos: valores em uL, valor referencial : 4000 - 10000 uL.
Plaquetas: valores em uL, valor referencial: 150.000 - 450.000 uL.
- VHS: método de Westergren. Valores em mm/h, valor referencial <20 mm/h.
- Urocultura: inoculação da amostra em ágar CLED (semeadura) e incubação em estufa 37°C, por 24 horas. Em seguida, faz-se a contagem de colônias no meio de cultura. A identificação do microorganismo e o antibiograma se dão por microscopia e automação (equipamento Micro-Scan auto scan-4).

- Análise do sedimento urinário: através de leitura em Câmara de Neubauer, no microscópio Nikon (aumento de 400 vezes) é feita a qualificação e a quantificação dos elementos figurados (leucócitos, hemáceas, cilindros). Valores expressos em números de elementos por mL.

Leucócitos: valor referencial: $\leq 10.000/\text{mL}$.

Hemácias: valor referencial: $\leq 8.000/\text{mL}$.

Cilindros hialinos: valor referencial: $\leq 1.000/\text{mL}$.

Cilindros granulados, leucocitários, hemáticos: valor referencial: $0/\text{mL}$

É feita a pesquisa de proteínas na amostra de urina, utilizando-se tiras reagentes Bayer que são lidas no equipamento Clinitek - Bayer.

- FAN (fator antinuclear): Pesquisa de anticorpos contra componentes celulares, método por imunofluorescência indireta cels HEp-2, Kit comercial Hemagen Diagnostics. Valor referencial: negativo.
- Anti-DNA: método por imunofluorescência indireta–Crithidia luciliae, Kit comercial Hemagen. Valor referencial: negativo.
- Complemento C3: método por imunodifusão radial, placa Diffu-Plate, Biocentífica SA. Valor em mg/dL. Valores referenciais: 84,0 - 193,0 mg/dL.
- Complemento C4: método por imunodifusão radial, placa Diffu-Plate, Biocentífica SA. Valor em mg/dL. Valores referenciais: 20 - 40 mg/dL.
- Anti-ENA: (Anti-RNP, Anti-Sm, Anti-Ro, Anti-La), técnica por Hemaglutinação, Kit comercial Hemagen Diagnostics, Inc. Valores referenciais: negativo.

3.2.6 Biópsia renal

O material para avaliação histológica foi obtido através de biópsia renal. Todos os pacientes do estudo portadores de nefrite lúpica e/ou alteração da função renal foram submetidos a biópsia renal.

Pré-requisitos para realização da biópsia renal:

- a) Pressão Arterial < 140/90 mmHg, no dia da biópsia
- b) Tempo de protombina e número de plaquetas normais
- c) Urocultura recente negativa
- d) Não estar o paciente em uso de anticoagulante oral ou aspirina ou suspensão desses medicamentos, por um período mínimo de quinze dias antes da biópsia renal.

Para realização da biópsia renal percutânea, o paciente foi internado na véspera e mantido em observação por 24 horas, após o procedimento.

A biópsia renal percutânea foi realizada pelo Serviço de Nefrologia do HC-FMUFG, dirigida por ultrassonografia, utilizando disparador automático (pistola Bard-Magnum com agulhas de 14 ou 16 gauge) nos pacientes com função renal normal ou discreta alteração.

A biópsia renal cirúrgica foi realizada pelo Serviço de Urologia do HC-FMUFG, nos pacientes com insuficiência renal avançada.

3.2.7 Análise histológica

O material foi processado pelo Serviço de Patologia do HC-FMUFG para realização de microscopia óptica e imunofluorescência. Para a técnica de microscopia óptica, os fragmentos foram fixados em Bouin, posteriormente desidratados em álcool e incluídos em parafina.

Foram feitos cortes de três micras, sendo estes corados pela hematoxilina e eosina (HE), tricrômico de Masson, ácido periódico de Schiff (PAS) e pela prata.

Para a técnica de imunofluorescência, os fragmentos foram mantidos em meio de Michel para conservação, cortados no criostato em uma espessura de três micras e tratados com os seguintes soros antiproteínas humanas: IgG, IgM, IgA, C1q, C3 e fibrinogênio.

As biópsias foram analisadas pela rotina do Serviço de Patologia do HC-FMUFG e classificadas, de acordo com a classificação da OMS de 1982; posteriormente, foram revisadas por uma mesma patologista do serviço e classificadas de acordo com a nova classificação de nefrite lúpica da ISN e RPS, de 2003 (Anexo C3). Foram realizadas as seguintes análises:

- a) Diagnóstico histopatológico.
- b) Análise das lesões glomerulares, tubulares, intersticiais, e vasculares.
- c) Lesões avaliadas:
 - Túbulos: atrofia.
 - Interstício: fibrose, infiltrado mononuclear, infiltrado polimorfonuclear.
 - Vascular: necrose fibrinóide.
 - Crescentes: Presença de crescentes e porcentagem.

d) Grau das lesões avaliadas:

- Leve
- Moderado
- Grave

3.2.8 Grupos

Após a coleta de dados, avaliação laboratorial e histológica, os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo 1: LES sem nefrite
- Grupo 2: LES com nefrite

O grupo dois (LES com nefrite) foi dividido em dois subgrupos: pacientes com nefrite lúpica com função renal normal e pacientes com nefrite lúpica com insuficiência renal.

O diagnóstico de nefrite lúpica foi estabelecido naqueles pacientes com proteinúria de 24 horas > 200 mg/24 horas e/ou hematúria (>8.000 hemáceas/ mL) associada à leucocitúria (>10.000 leucócitos/mL), ao exame de urina tipo I, com urocultura negativa acompanhado ou não de cilindrúria.

O diagnóstico de insuficiência renal foi feito nos pacientes que apresentaram creatinina sérica >1,3 mg/dl e/ou depuração de creatinina <60 ml/min/1,73 m², de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica, 2004 (ROMÃO, 2004).

O diagnóstico de hipertensão arterial (HAS) foi estabelecido, quando o paciente apresentava pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, na consulta

médica (de acordo com o Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2003), ou quando fazia uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Os grupos e subgrupos foram comparados em relação a dados clínicos, laboratoriais, histológicos, com o intuito de se detectarem variáveis clínicas que os diferenciasssem.

3.2.9 Análise estatística

Inicialmente os dados foram tabulados, sendo utilizado o programa Microsoft Excel 2000, e realizado o estudo descritivo das variáveis.

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS[®] (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows, versão 11.5. Foi utilizado o teste U, de Man Whitney, para a análise das variáveis mensuráveis e o teste de Fisher, em substituição ao qui-quadrado para a análise das variáveis categórica, por se tratar de uma pequena amostra. Foi estabelecido, como nível de significância, de 95% de confiança ($p < 0,05$) para todas as variáveis em análise.

4 RESULTADOS

4.1 Características Demográficas, Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes

Foram estudados 80 pacientes. A média de idade na apresentação da doença foi de $26,1 \pm 8,65$ anos (variando de 10 a 56 anos); a média de tempo de doença foi de $6,7 \pm 5,72$ anos (variando de 0,08 a 20 anos) e a média de idade no momento do estudo foi de $32,9 \pm 9,91$ anos (variando de 16 a 56 anos). Houve um predomínio do sexo feminino, encontrado em 92,5% (74 pacientes), sendo a relação feminino/masculino encontrada de 12/1. Dos 80 pacientes do estudo, 48 (60%) eram de cor branca e 32 (40%) não branca (negra e parda). As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES PORTADORES DE LES

Variável	
Sexo feminino/masculino (n=80)	74/6
Cor branca /não branca (n=80)	48/32
Tempo de seguimento(anos) (n=80)	6,79 ± 5,72 (0,08-20,0)
Idade atual (anos) (n=80)	32,94 ± 9,91 (16-56)
Idade no diagnóstico (anos) (n=80)	26,15 ± 8,65 (10-56)
Tabagismo sim/não (n=80)	25/55
HAS sim/não (n=80)	40/40
Historia familiar de HAS sim/não (n=79)	56/23
Historia familiar de doença reumática sim/não (n=79)	28/51
Historia familiar de doença renal sim/não (n=79)	21/58
IMC (kg/ m ²) (n=80)	24,54 ± 5,31 (17,91-45,14)
Creatinina sérica (n=80)	1,10 ± 1,20 (0,4-10,7)
Depuração de Creatinina (n=80)	89,48 ± 29,26 (5-157)
Proteinúria de 24h (n=80)	0,74 ± 1,40 (0,01-7,55)
Colesterol total (n=80)	190,45 ± 61,60 (102-577)
LDL (n=80)	106,35 ± 35,37 (20-199)
FAN +/- (n=80)	62/18
VHS (n=80)	38,35 ± 29,85 (2-120)
Albumina = 3,5 g/dL/<3,5 g/dL	61/19
Presença de anemia sim/não	31/49
N ^o de critérios de classificação de LES (n=80)	5,68 ± 1,52 (4-10)
Comprometimento renal no diagnóstico sim/não (n=79)	59/20
Presença atual de nefrite sim/não (n=80)	36/44
Presença de Insuficiência renal sim/não (n=80)	16/64

Valores em média ± desvio padrão (mínimo-máximo)

Em relação à avaliação da história familiar, foi excluído um paciente por não conhecer a sua família biológica e nos demais (n=79) foi estudada a história familiar das seguintes variáveis: HAS, doença reumática e doença renal.

História familiar de doença reumática foi observada em 28 pacientes (35,44%) (Tabela 2), sendo o LES a doença mais freqüente. As doenças reumáticas encontradas em história familiar estão apresentadas na Tabela 3.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA REUMÁTICA

História familiar de doença reumática	Pacientes	
	n	%
Sim	28	35,44
Não	51	64,55

TABELA 3 NÚMERO E FREQUÊNCIA DAS DOENÇAS REUMÁTICAS ENCONTRADAS EM HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA REUMÁTICA

Doenças Reumáticas	Pacientes	
	n	%
LES	14	50,00
Artrite Reumatóide	3	10,71
Gota	3	10,71
Febre Reumática	2	7,14
Reumatismo	12	42,85
Esclerose Múltipla	1	3,57
Poliangeíte microscópica	1	3,57
Esclerodermia	1	3,57

História familiar de doença renal foi encontrada em 21 pacientes (26,58%) (Tabela 4), sendo as doenças encontradas apresentadas na Tabela 5.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA RENAL

Doença Renal	Pacientes	
	n	%
Sim	21	26,58
Não	58	73,41

TABELA 5 - NÚMERO E FREQUÊNCIA DAS DOENÇAS RENAIS ENCONTRADAS EM HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA RENAL

Doenças Renais	Pacientes	
	n	%
I.R.C	8	38,09
I.T.U	1	4,76
Nefrite	1	4,76
Cálculo renal	13	61,90

História familiar de HAS foi observada em 70,88% dos pacientes (56 pacientes) (Tabela 6).

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À HISTÓRIA FAMILIAR DE HAS

HAS	Pacientes	
	n	%
Sim	56	70,88
Não	23	29,12

A média do número de critérios para classificação de LES, de acordo com ACR, foi de 5,68 critérios por paciente (variando de 4 a 10 critérios), sendo o distúrbio renal encontrado em 74,68% (59 pacientes). O número e a frequência de cada critério encontrado estão referidos na Tabela 7.

TABELA 7 - NÚMERO E FREQUÊNCIA DE CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE LES, DE ACORDO COM ACR

Critérios	Pacientes	
	n	%
Erupção malar	45	56,25
Erupção discóide	34	42,5
Fotosensibilidade	50	62,5
Úlceras orais	30	37,5
Artrite	69	86,25
Serosite	13	16,25
Dist. Renal	59	73,75
Dist. Neurológico	21	26,25
Dist. Hematológico	39	48,75
Dist. Imunológico	33	41,25
FAN +	62	77,5
Média dos Critérios	5,68 ± 1,52	

O critério para a classificação de LES encontrado mais freqüente no estudo foi a artrite (86,25%), seguida do FAN positivo (77,5%) e do distúrbio renal (73,75%).

Cinqüenta e nove pacientes apresentaram algum grau de comprometimento renal, no momento do diagnóstico de LES, resumidos na Tabela 8. Vinte e três pacientes manifestaram-se com Insuficiência Renal Aguda (IRA), nove pacientes com Síndrome Nefrótica, sete pacientes com Síndrome Nefrítica, sete pacientes com proteinúria isolada e 13 pacientes com proteinúria associada a hematuria.

TABELA 8 - COMPROMETIMENTO RENAL NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DE LES

Comprometimento renal no diagnóstico	Pacientes	
	n	%
Insuficiência renal aguda	23	38,98
Síndrome nefrótica	9	15,25
Síndrome nefrítica	7	11,86
Proteinúria isolada	7	11,86
Proteinúria e hematuria	13	22,03

FAN positivo foi encontrado em 77,50% dos pacientes (62/80). O padrão pontilhado grosso foi o mais freqüente, encontrado em 43,55% (27/62). O padrão do FAN encontrado nos 62 pacientes encontra-se na Tabela 9.

TABELA 9 - PADRÃO DO FAN

Padrão do FAN	Pacientes	
	n	%
Homogêneo	16	25,81
Pontilhado fino	12	19,35
Pontilhado grosso	27	43,55
Pontilhado fino denso	7	11,29

Dos 80 pacientes pertencentes ao estudo, foi realizada a pesquisa de auto-anticorpos antinucleares (anti-ENA) em 74 pacientes. Os auto-anticorpos antinucleares mais freqüentes foram o anti-RNP (58,11%) e anti-Sm (54,05%) (Tabela 10).

TABELA 10 - FREQUÊNCIA DOS AUTO-ANTICORPOS ANTINUCLEARES NA POPULAÇÃO ESTUDADA

Anti - ENA	Pacientes	
	n	%
Negativos	16	21,62
Anti – RNP	43	58,11
Anti – Ro	28	37,84
Anti – La	07	9,46
Anti - Sm	40	54,05

Os medicamentos imunossupressores, usados no tratamento do LES, à época do estudo, foram: prednisona, cloroquina, azatioprina, ciclofosfamida. Dos 80 pacientes avaliados apenas três não faziam uso de imunossupressores (Tabela 11).

TABELA 11 - MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE LES

Imunossupressores	Pacientes	
	n	%
Nenhum	3	3,75
Prednisona	73	91,25
Cloroquina	34	42,25
Azatioprina	25	31,25
Ciclofosfamida	24	30,00

A HAS esteve presente em 40 pacientes (50%), sendo os medicamentos anti-hipertensivos mais utilizados apresentados na Tabela 12. Entre os anti-hipertensivos utilizados, o grupo dos IECA foi o mais freqüente (77,50%).

TABELA 12 - MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS, UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE HAS, NOS PACIENTES PORTADORES DE LES

Anti-hipertensivos	Pacientes (n=40)	
	n	%
Diuréticos	26	65,00
Bloqueador de canal de cálcio	12	30,00
Beta bloqueador	8	20,00
Bloqueador alfa adrenérgico	5	12,50
IECA	31	77,50
Bloqueador de angiotensina	2	5,00

4.2 Comparação entre os Grupos: Pacientes com LES com Nefrite e sem Nefrite

A presença de nefrite foi encontrada em 36 pacientes, no momento do estudo (45%). A comparação entre os grupos é apresentada na Tabela 13.

TABELA 13 - COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS GRUPOS: PACIENTES COM LES COM NEFRITE E SEM NEFRITE

Variável	Com nefrite (n=36)	Sem nefrite (n = 44)	p
Sexo feminino/masculino (n=80)	30/6	44/-	0,217
Cor branca/não branca (n=80)	21/15	27/17	0,174
Tempo de seguimento (anos) (n=80)	6,07 ± 5,76	7,38 ± 5,68	0,282
Idade atual (anos) (n=80)	32,97 ± 10,29	32,91 ± 9,70	0,885
Idade no diagnóstico (anos) (n=80)	26,90 ± 9,70	25,53 ± 7,74	0,581
Tabagismo sim/não (n=80)	12/24	13/31	0,179
HAS sim/não (n=80)	30/6	10/34	< 0,001*
História familiar de HAS sim/não (n=79)	26/10	30/13	0,191
História familiar de doença reumática sim/não (n=79)	16/20	12/31	0,059
História familiar de doença renal sim/não (n=79)	6/30	15/28	0,040*
IMC (kg/ m ²) (n=80)	24,72 ± 5,34	24,40 ± 5,34	0,615
Creatinina sérica (n=80)	1,50 ± 1,70	0,77 ± 0,20	< 0,001*
Depuração de Creatinina (n=80)	77,68 ± 21,70	99,14 ± 21,70	0,001*
Proteinúria de 24h (n=80)	1,52 ± 1,81	0,11 ± 0,06	< 0,001*
Colesterol total (n=80)	208,22 ± 74,88	175,91 ± 43,89	0,006*
LDL (n=80)	108,12 ± 42,80	100,06 ± 35,10	0,156
FAN + / - (n=80)	27/9	35/9	0,188
VHS (n=80)	34,92 ± 31,53	41,16 ± 28,46	0,174
Albumina = 3,5 g/dL/< 3,5 g/dL	22/14	39/5	0,004*
Presença de anemia sim/não	14/22	17/ 27	0,182
Nº de critérios de classificação de LES (n=80)	5,64 ± 1,61	5,68 ± 1,41	0,717
Comprometimento renal no diagnóstico sim/não (n=79)	33/2	26/18	< 0,001*
Presença de Insuficiência renal sim/não (n=80)	16	-	-

Todos os pacientes do sexo masculino incluídos no estudo pertenceram ao grupo com nefrite. O grupo com nefrite apresentou maior creatinina sérica, maior proteinúria de 24 horas, menor depuração de creatinina, maior colesterol total não acompanhado de maior LDL. Pacientes com nefrite apresentaram maior frequência de HAS. A presença de nefrite se correlacionou com insuficiência renal, estando todos os pacientes portadores de insuficiência renal no grupo com nefrite. A hipoalbuminemia e comprometimento renal no momento do diagnóstico foi estatisticamente significativo no grupo com nefrite.

4.3 Comparação Entre os Subgrupos: Pacientes com LES Com Nefrite Com Insuficiência Renal e Sem Insuficiência Renal

Nos pacientes lúpicos, portadores de nefrite, a insuficiência renal foi observada em 16 pacientes (44,44%), sendo que a prevalência encontrada de insuficiência renal no estudo foi de 20%.

A comparação dos dois subgrupos está apresentada na Tabela 14.

TABELA 14 - COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS SUBGRUPOS DE NEFRITE LÚPICA COM INSUFICIÊNCIA RENAL E SEM INSUFICIÊNCIA RENAL

Variável	Nefrite com Insuficiência (n=16)	Nefrite sem Insuficiência (n = 20)	p
Sexo feminino/masculino (n=80)	12/4	18/2	0,178
Cor branca/não branca (n=80)	10/6	11/7	0,275
Tempo de seguimento (anos) (n=80)	6,65 ± 6,12	5,60 ± 5,56	0,694
Idade atual (anos) (n=80)	34,37 ± 11,15	31,85 ± 9,70	0,498
Idade no diagnóstico (anos) (n=80)	27,72 ± 10,63	26,25 ± 9,10	0,912
Tabagismo sim/não (n=80)	3/13	9/11	0,075
HAS sim/não (n=80)	14/2	16/4	0,298
História familiar de HAS sim/não (n=79)	10/6	16/4	0,153
História familiar de doença reumática sim/não (n=79)	6/10	10/10	0,202
História familiar de doença renal sim/não (n=79)	3/13	3/17	0,328
IMC (kg/m ²) (n=80)	22,91 ± 2,94	26,17 ± 6,38	0,149
Creatinina sérica (n=80)	2,35 ± 2,31	0,82 ± 0,22	< 0,001*
Depuração de Creatinina (n=80)	49,85 ± 18,65	99,94 ± 23,79	< 0,001*
Proteinúria de 24h (n=80)	1,87 ± 1,74	1,24 ± 1,87	0,386
Colesterol total (n=80)	209,25 ± 44,79	207,40 ± 93,51	0,178
LDL (n=80)	125,20 ± 37,44	106,01 ± 30,41	0,120
FAN+/- (n=80)	14/2	11/8	0,049*
VHS (n=80)	42,94 ± 38,84	28,50 ± 23,30	0,422
Albumina = 3,5 g/dL/< 3,5 g/dL	9/7	13/7	0,234
Presença de anemia sim/ não	10 / 6	4 /16	0,010*
Nº de critérios de classificação de LES (n=80)	5,81 ± 1,60	5,50 ± 1,64	0,519
Comprometimento renal no diagnóstico sim/não (n=79)	15/1	18/1	0,511

No subgrupo nefrite com insuficiência renal foram observados valores mais elevados da creatinina sérica, menor depuração de creatinina e maior presença de FAN positivo. Não houve diferença entre os valores de proteinúria de 24 horas, níveis de colesterol e presença de HAS nos subgrupos avaliados.

4.4 Diagnóstico Histológico

4.4.1 Classificação histológica da nefrite lúpica, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), de 1982

Quarenta biópsias renais foram realizadas, sendo 38 biópsias percutâneas e duas biópsias cirúrgicas, todas consideradas adequadas para a análise, com uma média de número de glomérulos de $13,67 \pm 3,51$ e classificadas de acordo com a OMS (1982). O diagnóstico histológico predominante foi classe IV, encontrado em 14 pacientes (35%), seguido de classe II, em 10 pacientes (25%), classe V, em nove pacientes (22,5%), e classe III, em sete pacientes (17,5%). Não houve diagnóstico de classes I e VI (Tabela 15).

TABELA 15 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DA OMS

Diagnóstico	Pacientes	
	n	%
Classe I	-	0,00
Classe II	10	25,00
Classe III	7	17,50
Classe IV	14	35,00
Classe V	9	22,50
Classe VI	-	0,00

4.4.2 Correlação histológica da nefrite lúpica, de acordo com a classificação da OMS, entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal

A classe IV foi a mais freqüente entre os pacientes com nefrite lúpica com insuficiência renal e foi encontrada em oito pacientes (42,11%). Em ambos os grupos, os tipos histológicos encontrados foram classe II, III, IV e V, sendo que diferença significativa foi encontrada somente na classe V, que predominou no grupo sem insuficiência renal ($p=0,014$). A correlação histológica da nefrite lúpica, de acordo com a OMS, entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal está demonstrada na Tabela 16.

TABELA 16 - CORRELAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, DE ACORDO COM A OMS, ENTRE OS PACIENTES SEM INSUFICIÊNCIA RENAL E COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Diagnóstico	Pacientes (n=40)				P
	Sem Insuficiência renal (n=21)		Com Insuficiência renal (n=19)		
	n	(%)	n	(%)	
Classe I	0	(0,00)	0	(0,00)	-
Classe II	5	(23,81)	5	(26,32)	0,279
Classe III	2	(9,52)	5	(26,32)	0,131
Classe IV	6	(28,57)	8	(42,11)	0,177
Classe V	8	(38,10)	1	(5,26)	0,014*
Classe VI	0	(0,00)	0	(0,00)	-

4.4.3 Classificação histológica da nefrite lúpica de acordo com a nova classificação da ISN/RPS 2003

Trinta e oito biópsias foram submetidas à análise histológica de acordo com a nova classificação da ISN/RPS de 2003, pois duas biópsias foram extraviadas. Houve um predomínio da Classe IV, encontrada em 12 biópsias (31,57%), seguida da Classe III, encontrada em nove biópsias (23,68%) e Classe II, também encontrada em nove biópsias (23,68%) e Classe V, encontrada em oito biópsias (21,05%). Das 12 biópsias onde foi encontrado Classe IV, quatro mostraram Classe IV-S (33,33%), sendo três Classe IV-S (A) (25%), e um Classe IV-S (A/C) (8,33%) e oito biópsias mostraram Classe IV-G (66,66%) sendo sete Classe IV-G (A) (58,33%) e um Classe IV-G (A/C) (8,33%). Portanto, a forma global (IV-G) foi a predominante. Não houve diagnóstico de Classe I e VI. Os resultados da análise histológica, de acordo com a nova classificação da ISN/RPS, de 2003, encontram-se na Tabela 17.

TABELA 17 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, DE ACORDO COM A NOVA CLASSIFICAÇÃO DA ISN/RPS, DE 2003

Classe Histológica ISN/RPS	Pacientes	
	n	%
Classe I	-	0,00
Classe II	9	23,68
Classe III	9	23,68
*III (A)	8	88,89
*III (A/C)	1	11,11
*III (C)	-	0,00
Classe IV	12	31,58
* IV S (A)	3	25,00
* IV S (A/C)	1	8,33
* IV S (C)	-	0,00
* IV G (A)	7	58,33
* IV G (A/C)	1	8,33
* IV G (C)	-	0,00
Classe V	8	21,05
Classe VI	-	0,00

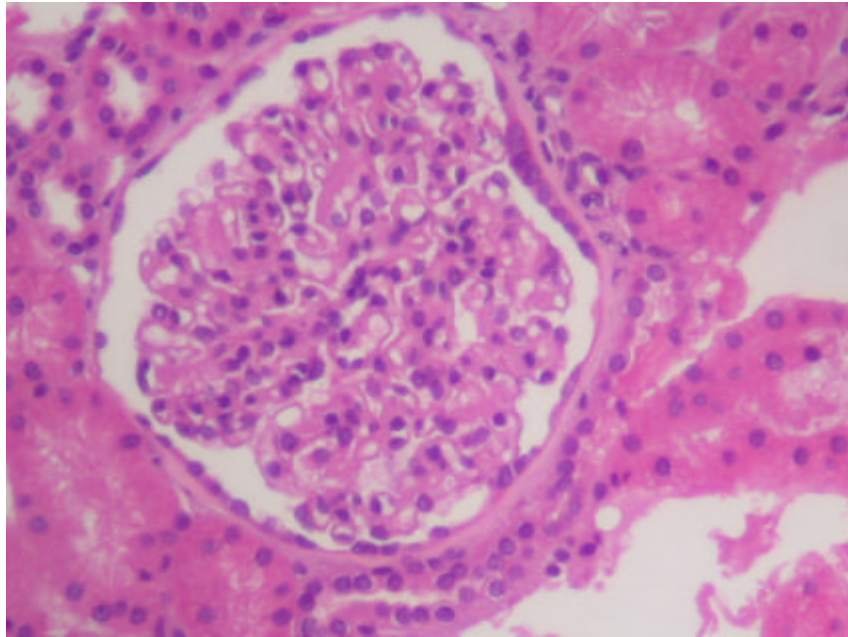


FIGURA 1 - Nefrite lúpica classe II. Presença de proliferação mesangial. Coloração HE (180 X)

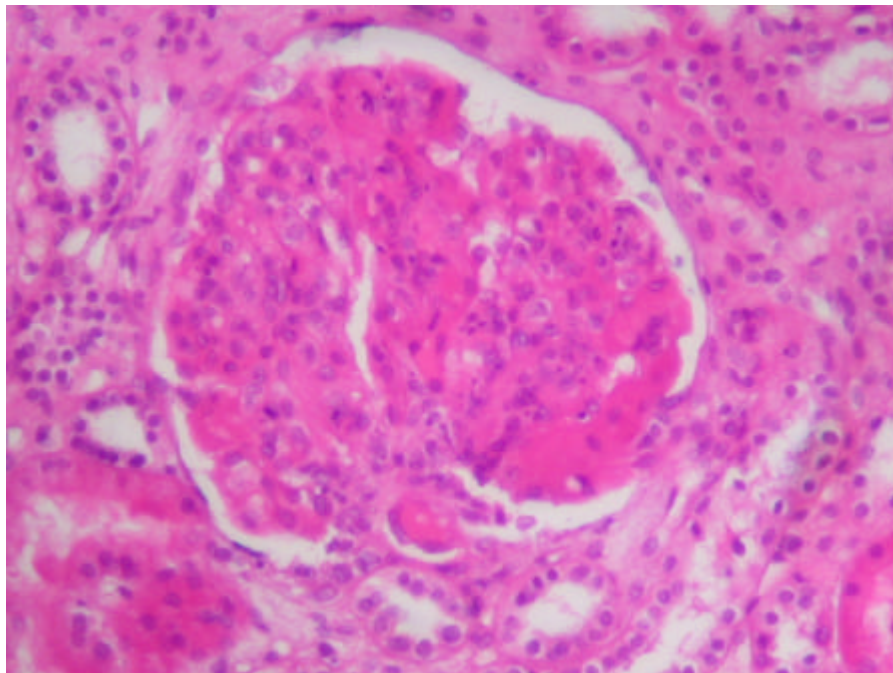


FIGURA 2 - Nefrite lúpica classe IV -G (A). Presença de proliferação global. Coloração HE (160X)

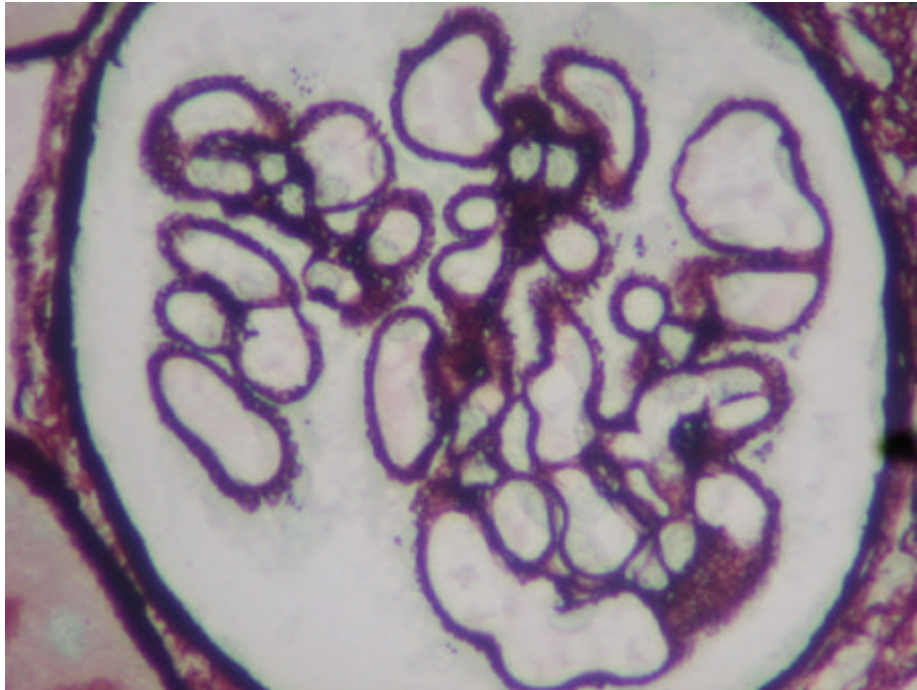


FIGURA 3 - Nefrite lúpica classe V. Presença de *spikes*. Coloração pela prata (460 X)

4.4.4 Avaliação histológica dos índices de cronicidade

Foi realizada a avaliação histológica dos índices de cronicidade dos túbulos e interstício, do acometimento vascular e da presença de crescentes. Observou-se comprometimento tubular em 81,57% das biópsias analisadas, representado por atrofia tubular de grau leve (58,06%) e moderado (41,94%), sendo que o acometimento tubular grave não foi encontrado. O comprometimento intersticial ocorreu em 84,21% das biópsias, variando de fibrose isolada (23,68%), infiltrado mononuclear (7,89%), a fibrose associada a infiltrado mononuclear (52,63%) de grau leve a moderado. A avaliação histológica vascular foi normal em 76,32%, sendo observado espessamento da parede vascular em 21,05% e necrose fibrinóide em 2,63%. A presença de crescentes foi observada em 23,10% (Tabelas 18 a 21).

TABELA 18 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, QUANTO À AVALIAÇÃO TUBULAR (ÍNDICE DE CRONICIDADE)

Avaliação tubular	Biópsias	
	N	%
Sem atrofia	7	18,43
Com atrofia	31	81,57
Grau de Lesão		
Leve	18	58,06
Moderado	13	41,94
Grave	-	0,00

TABELA 19 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, QUANTO À AVALIAÇÃO INTERSTICIAL (ÍNDICE DE CRONICIDADE)

Avaliação Intersticial	Biópsias	
	n	%
Normal	6	15,79
Fibrose	9	23,68
Leve	8	88,89
Moderado	1	11,11
Infiltrado Mononuclear	3	7,89
Leve	3	100,00
Moderado	-	0,00
Fibrose + Infiltrado Mononuclear	20	52,63
Leve	14	70,00
Moderado	2	10,00
Moderado + Leve	4	20,00

TABELA 20 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, QUANTO À AVALIAÇÃO DOS VASOS

Avaliação dos vasos	Biópsias	
	N	%
Normal	29	76,32
Presença de espessamento da parede vascular	8	21,05
Presença de necrose fibrinóide	1	2,63

TABELA 21 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, QUANTO À PRESENÇA DE CRESCENTES

Crescentes	Biópsias	
	N	%
Ausentes	29	76,90
Presentes	9	23,10
< 50%	5	55,56
> 50%	4	44,44

4.4.5 Classificação histológica da nefrite lúpica, de acordo com a nova classificação da ISN/RPS, DE 2003, entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal

Entre os pacientes portadores de nefrite lúpica, de acordo com a nova classificação da ISN/RPS, a classe IV foi a mais freqüente em pacientes com insuficiência renal, encontrada em oito pacientes (47,06%). Na classe IV, o subtipo que mais se associou a insuficiência renal foi a classe IV-G. Nos pacientes com nefrite sem insuficiência renal, o tipo histológico mais freqüente foi a classe V, encontrada em oito pacientes (38,09%). A

correlação histológica da nefrite lúpica, de acordo com a nova classificação da ISN/RPS, entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal está demonstrada na Tabela 22.

TABELA 22 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, DE ACORDO COM A NOVA CLASSIFICAÇÃO DA ISN/RPS, DE 2003 ENTRE OS PACIENTES SEM INSUFICIÊNCIA RENAL E COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Classe Histológica ISN/RPS	Insuficiência renal				P
	Sem (n=21)		Com (n=17)		
	n	(%)	n	(%)	
Classe I	-	(0,00)	-	(0,00)	-
Classe II	5	(23,81)	4	(23,52)	0,297
Classe III	4	(19,05)	5	(29,41)	0,227
*III (A)	4	(100,00)	4	(80,00)	-
*III (A/C)	-	(0,00)	1	(20,00)	-
*III (C)	-	(0,00)	-	(0,00)	-
Classe IV	4	(19,05)	8	(47,06)	0,054
* IV S (A)	2	(50,00)	1	(12,50)	-
* IV S (A/C)	0	(0,00)	1	(12,50)	-
* IV S (C)	-	(0,00)	-	(0,00)	-
* IV G (A)	2	(50,00)	5	(62,50)	-
* IV G (A/C)	-	(0,00)	1	(12,50)	-
* IV G (C)	-	(0,00)	-	(0,00)	-
Classe V	8	(38,09)	-	(0,00)	-
Classe VI	-	(0,00)	-	(0,00)	-

4.4.6 Avaliação histológica dos índices de cronicidade da classificação da nefrite lúpica entre os pacientes sem insuficiência renal e com insuficiência renal

A ausência de atrofia tubular foi mais freqüente nos pacientes portadores de nefrite lúpica sem insuficiência renal. Não houve diferença estatística entre a presença e ausência de atrofia tubular nos grupos com e sem insuficiência renal, mas nos pacientes com atrofia tubular, o grau de lesão leve foi mais evidente no grupo sem insuficiência renal e lesão moderada no grupo com insuficiência renal (Tabela 23).

TABELA 23 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, QUANTO À AVALIAÇÃO TUBULAR (ÍNDICE DE CRONICIDADE) ENTRE OS PACIENTES SEM INSUFICIÊNCIA RENAL E COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Avaliação tubular	Insuficiência renal			
	Sem (n=21)		Com (n=17)	
	n	(%)	n	(%)
Sem atrofia*	5	(23,81)	2	(11,76)
Com atrofia*	16	(76,19)	15	(88,24)
Grau de Lesão				
Leve	12	(75)	6	(40)
Moderado	4	(25)	9	(60)

p= 0,219

A ausência de alterações intersticiais foi mais freqüente nos pacientes sem insuficiência renal. A presença de fibrose ou infiltrado mononuclear isoladamente foi mais evidente nos pacientes sem insuficiência renal e o acometimento concomitante de fibrose e infiltrado mononuclear, nos pacientes com insuficiência renal (Tabela 24).

TABELA 24 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, QUANTO À AVALIAÇÃO INTERSTICIAL (ÍNDICE DE CRONICIDADE) ENTRE OS PACIENTES SEM INSUFICIÊNCIA RENAL E COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Avaliação Intersticial	Insuficiência renal			
	Sem (n=21)		Com (n=17)	
	n	(%)	n	(%)
Normal	5	(23,81)	1	(5,88)
Fibrose	6	(28,57)	3	(17,60)
Leve	6	(100,00)	2	(66,70)
Moderada	-	(0,00)	1	(33,30)
Infiltrado Mononuclear	2	(9,52)	1	(5,88)
Leve	2	(100,00)	1	(100,00)
Moderado	-	(0,00)	-	(0,00)
Fibrose + Infiltrado Mononuclear	8	(38,10)	12	(70,60)
Leve	5	(62,50)	9	(75,00)
Moderado	2	(25,00)	-	(0,00)
Moderado + Leve	1	(12,50)	3	(25,00)

A ausência de acometimento vascular foi mais freqüente nos pacientes sem insuficiência renal; a presença do espessamento da parede vascular mais evidente no grupo com insuficiência renal e a presença de necrose fibrinóide foi observada em apenas uma biópsia que pertencia ao grupo sem insuficiência renal (Tabela 25). Para a realização de teste estatístico, foi necessário o agrupamento de necrose fibrinóide e espessamento da parede vascular, e não foi observada diferença estatística ($p = 0,101$).

TABELA 25 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, QUANTO À AVALIAÇÃO DOS VASOS, EM PACIENTES SEM INSUFICIÊNCIA RENAL E COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Avaliação dos vasos	Insuficiência renal			
	Sem (n=21)		Com (n=17)	
	n	(%)	n	(%)
Normal	18	(85,71)	11	(64,71)
Presença de espessamento da parede vascular	2	(9,52)	6	(35,29)
Presença de necrose fibrinóide	1	(4,76)	-	(0,00)

$p = 0,101$

A presença de crescentes foi encontrada na mesma proporção nos grupos sem e com insuficiência renal, sendo que a quantidade de crescentes < 50% foi mais freqüente no grupo sem insuficiência renal e > 50%, no grupo com insuficiência renal (Tabela 26).

TABELA 26 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA, QUANTO À PRESENÇA DE CRESCENTES EM PACIENTES SEM INSUFICIÊNCIA RENAL E COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Crescentes	Insuficiência renal			
	Sem (n=21)		Com (n=17)	
	n	(%)	n	(%)
Ausentes	16	(76,19)	13	(76,47)
Presentes	5	(23,81)	4	(23,53)
< 50%	3	(60,00)	2	(50,00)
> 50%	2	(40,00)	2	(50,00)

p= 0,297

4.5 Correlação Clínico-Laboratorial e Histológica da Nefrite Lúpica de Acordo com a Classificação da OMS

Na avaliação de cada classe histológica da nefrite lúpica, foram estudadas 40 biópsias renais. Observou-se que a média de idade no diagnóstico da doença foi significativamente menor nos pacientes com classe IV ($p < 0,001$), a presença de HAS foi freqüente em todas as classes histológicas estudadas. A média da proteinúria de 24 horas foi maior naqueles pacientes com classe III, seguido da classe IV, e a média da creatinina sérica foi maior naqueles com classe IV. A presença de hipoalbuminemia foi observada em 55% dos pacientes com classe V. O envolvimento renal no diagnóstico foi encontrado nos pacientes com todas as classes histológicas, sendo que 100% dos pacientes com nefrite lúpica classe III, IV e V apresentaram acometimento renal no diagnóstico da doença. O padrão do FAN pontilhado grosso foi o mais freqüente entre os pacientes com nefrite, sendo que naqueles com classe IV, o mais freqüente foi o padrão homogêneo. As principais correlações clínico-laboratoriais e histológicas da nefrite lúpica encontram-se na Tabela 27. Algumas variáveis não permitiram a realização de testes devido ao pequeno número da amostra.

TABELA 27 - CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DA OMS

Variável	II (n = 10)	III (n = 7)	IV (n = 14)	V (n = 9)	p
Média de idade no diagnóstico (anos)	33,17±12,38	32,70±5,41	19,79±4,03	28,76±9,23	<0,001
Sexo feminino/masculino	8/2	6/1	12/2	7/2	*
HAS sim/não	9/1	6/1	13/1	7/2	*
% HAS	90,0	85,7	92,9	77,8	
Média da creatinina sérica	1,34±0,76	1,77±0,81	1,87±2,58	1,04±0,72	0,656
Depuração de Creatinina					
< 60 ml/min	3	4	6	1	*
= 60 ml/min	7	3	8	8	
Média de proteinúria de 24hs	0,82±1,19	2,65±2,67	1,72±1,65	1,13±1,46	
> 3,5 g/ 24hs	1	4	11	8	0,174
= 3,5 g/ 24hs	9	3	3	1	
FAN + / -	7/3	6/1	11/3	4/5	
Padrão homogêneo	1	2	5	1	
Padrão pontilhado fino	2	1	2	1	*
Padrão pontilhado grosso	4	3	2	2	
Padrão pontilhado fino denso	0	0	2	0	
Albumina = 3,5 g/dL / < 3,5 g/L	6/4	4/3	10/4	4/5	*
Presença de anemia sim/ não	7/3	3/4	7/7	8/1	*
Comprometimento renal no diagnóstico sim/não	8/2	7/0	14/0	9/0	*
Presença de Insuf. Renal sim/não	5/5	5/2	8/6	1/8	0,074
Anti – Ro sim/ não	2/7	2/5	4/9	6/2	*
Anti – La sim/ não	1/8	1/6	0/13	1/7	*
Anti – Sm sim/ não	6/3	4/3	7/6	4/4	*
Anti – RNP sim/ não	5/4	5/2	6/7	4/4	*

* amostra insuficiente para teste

5 DISCUSSÃO

No Serviço de Reumatologia do HC-UFG existem aproximadamente 400 pacientes, em acompanhamento com diagnóstico de LES. A amostra deste estudo pode ser considerada representativa, pois englobou 20% do total de pacientes. Este estudo é pioneiro na avaliação do envolvimento renal em pacientes com LES, no Estado de Goiás, e permitiu caracterizar diversos aspectos clínicos, laboratoriais e histológicos dessa população. Vale ressaltar que este estudo utilizou para a classificação histológica da nefrite lúpica, a nova classificação da ISN/RPS 2003, com a qual ainda há poucos trabalhos publicados na literatura.

A frequência de nefrite lúpica foi elevada (45%), o que, em parte, pode ser justificada pelo HC-UFG ser um hospital de referência para tratamento de LES, apesar de estar dentro do descrito na literatura médica (CAMERON, 1999; WALLACE; DUBOIS, 1987). Um ponto a ser destacado é que hospitais terciários têm percentagens mais elevadas de pacientes com nefrite lúpica (WALLACE et al., 2002).

A frequência real do envolvimento renal no LES é discutível, variando consideravelmente conforme critérios clínicos de diagnóstico, indicações de biópsia e seguimento dos pacientes (WOOLF et al., 1979). A variação dos registros de envolvimento renal, nos diversos centros de pesquisa, pode ser

atribuída à metodologia dos estudos e às características das populações estudadas. Acredita-se que esta variação se deva à diversidade entre as raças, a fatores genéticos (HOPKINSON et al., 2000) e, principalmente, a possíveis subdiagnósticos, uma vez que a nefrite silenciosa, ou seja, a presença de nefrite encontrada na análise histológica, na ausência de alterações clínicas e laboratoriais, vem sendo cada vez mais descrita (WOOLF et al., 1979; BENNET et al., 1977; KASHGARIAN, 2002).

CAMERON (1999) encontrou anormalidades no exame de urina ou na função renal em 30-50% de pacientes lúpicos não selecionados no início da doença, e uma prevalência superior a 60% nos adultos e 80% nas crianças, posteriormente. Em uma série de pacientes do estudo de Wallace/Dubois, de 1950 a 1991, a prevalência de envolvimento renal variou de 29% a 65% (WALLACE et al., 1982; PISTINER et al., 1991). No Brasil, a variação na frequência do envolvimento renal no lúpus não é diferente. BRENOL (1994) encontrou alterações renais, comprovadas com histologia renal, em 60% dos pacientes lúpicos estudados no Rio Grande do Sul, enquanto BEZERRA et al. (2005), baseado em manifestações clínicas e laboratoriais, encontraram-nas em 45,1% dos pacientes no Rio Grande do Norte.

5.1 Dados Demográficos

A população participante do presente estudo foi constituída em sua quase totalidade de mulheres (92,5%), cuja idade atual foi de 32,94 \pm 9,91 anos (mínima de 16 e máxima de 56). Ao momento do diagnóstico de LES, as pacientes apresentavam, em média, 26,15 \pm 8,65 anos, variando de 10 a 56 anos.

A marcante predominância do sexo feminino não difere da literatura citada por BRENOL em 1994 (83,5%) e HOCHBERG; RUS em 2002 (90%), os quais colocam o LES como uma doença eminentemente de mulheres em idade reprodutiva (CAMERON, 1999). A maior incidência de LES em mulheres tem sido interpretada como relacionada a fatores hormonais, principalmente ao estrógeno, que parece desempenhar um importante papel na super-expressão de auto-antígenos endógenos e tal fato poderia explicar as diferenças na ocorrência da doença entre homens e mulheres (SEKIGAWA, et al., 2004). Ainda quanto à incidência de LES no sexo feminino, a nefrite lúpica é a única doença renal, de diagnóstico histopatológico, com maior prevalência em mulheres entre todas as glomerulopatias segundo o Registro Espanhol de Glomerulonefrites (RIVIERA et al., 2004).

Apesar de o LES ser uma doença mais freqüente em mulheres, alguns estudos têm sugerido que homens têm maior incidência de nefrite (BLUM et al., 1991; PISTINER et al., 1991). Neste estudo, quando se compararam os grupos com e sem nefrite, observou-se que todos os pacientes do sexo masculino pertenciam ao grupo com nefrite, mas não

houve diferença estatística. O estudo desta relação ficou prejudicado, em virtude da amostra sexo masculino apresentar um pequeno número de pacientes. Embora sem poder estatístico, neste estudo, sexo masculino pode ser considerado fator de risco para nefrite.

Não foram observadas diferenças significativas nas médias de idade atual e no momento do diagnóstico, entre os grupos com e sem nefrite; tais diferenças são justificadas, em parte, pela idade de inclusão no estudo (mínimo de 16 anos) e possíveis características populacionais. Esses dados diferem dos encontrados por WALLACE et al. (1982) e AUSTIN et al. (1994). No estudo de WALLACE (1982) foi observado que a média de idade ao diagnóstico da doença foi de quatro anos a menos nos pacientes com nefrite que nos sem nefrite (27/31 anos em 230/379 pacientes, respectivamente). AUSTIN et al., em 1994, encontraram como marcador de pior prognóstico de nefrite lúpica a idade mais jovem no diagnóstico.

5.2 Dados Clínicos e Laboratoriais

A presença de HAS foi observada em 50% dos pacientes, sendo muito mais significativa no grupo com nefrite, demonstrando que, a presença de HAS se correlacionou com nefrite ($p < 0,001$), mas não com insuficiência renal. Também não houve diferença quanto à história familiar de HAS, nos grupos com e sem nefrite e com e sem insuficiência renal. Várias têm sido as causas aventadas para o surgimento da HAS no LES, entre elas a existência de doença renal ou, especificamente, de insuficiência renal (ROSENBAUM et al., 1974), e o uso de corticóides.

A presença de HAS no LES tem sido registrada na literatura entre 12-69% nas diferentes séries, apesar dos resultados conflitantes ao tentar correlacioná-la com a presença de nefrite, tipos histológicos e insuficiência renal (BUDMAN; STEINBERG, 1976; ACIOLI et al., 1982; CAMERON, 1999). BUDMAN, STEINBERG, (1976), encontraram uma prevalência de HAS de 45% em 235 pacientes com diagnóstico de LES; sendo que nesse estudo os pacientes hipertensos apresentaram menor clearance de creatinina que os normotensos, porém a presença de HAS não implicou na presença de maiores manifestações clínicas da doença renal. ACIOLI et al. (1982), encontraram uma prevalência de HAS de 38% em 51 pacientes com diagnóstico de LES, sendo mais freqüente naqueles com insuficiência renal e glomerulonefrite proliferativa difusa e, não houve diferença quanto à história familiar de HAS, uso de corticóides nos pacientes com e sem HAS. CAMERON (1999) cita que a presença de HAS não é mais comum naqueles pacientes com nefrite que nos sem nefrite (50%), mas aqueles com nefrite

mais grave são mais severamente hipertensos. ARCE-SALINAS et al. (1995) demonstraram que a presença de hipertensão nos pacientes com glomerulonefrite proliferativa difusa, em particular não responsiva ao tratamento, está associada a pior prognóstico renal a longo prazo.

IECA ou BAT foi prescrito em 82,5% dos pacientes hipertensos como droga de escolha para o tratamento de HAS, associado ou não a outros anti-hipertensivos, o que está de acordo com o consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES) (SATO et al., 2002).

A presença de proteinúria é uma preocupação freqüente para os médicos que acompanham pacientes com LES, pois a sua presença pode representar tanto atividade de doença renal como seqüela de uma lesão renal prévia, além de se correlacionar com risco de falência renal (MASCHIO et al., 1996). A proteinúria persistente pode levar à hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, resultando em desnutrição, aumento do risco de infecção e doença vascular acelerada. Nesse estudo, as maiores médias de proteinúria/24 horas, pertenciam aos pacientes com classe III e IV da OMS, e não aos pacientes com classe V, como seria o esperado. Provavelmente, isso se deva ao fato dos pacientes estarem em uso de imunossupressores, na época da biópsia.

Usualmente VHS mais elevado, consumo de C3, hipoalbuminemia, presença de anemia, títulos de anti-DNA mais elevados são considerados marcadores de atividade da nefrite (HUONG et al., 1999). Em nosso estudo, a hipoalbuminemia se associou à presença de nefrite e a anemia se correlacionou com insuficiência renal, com diferença estatística significativa,

respectivamente. Possíveis explicações para esse fato seriam decorrentes da hipoalbuminemia estar associada à presença de proteinúria e síndrome nefrótica nos pacientes com nefrite ou à maior atividade da nefrite. Já a anemia nos pacientes com insuficiência renal poderia ser decorrente da própria insuficiência renal ou de maior atividade da doença. Neste estudo o VHS não mostrou correlação com nefrite ou presença de insuficiência renal. Os testes de C3, C4 e anti-DNA foram excluídos do estudo, pois poucos pacientes conseguiram realizar esses exames no HC-UFG ou nos demais serviços da rede pública.

Os principais testes para a avaliação da função renal no LES são os tradicionalmente empregados, ou seja, as medidas séricas de uréia, creatinina e clearance de creatinina. Na prática clínica, o mais conveniente método para a avaliação da função renal no LES é a creatinina sérica e o clearance de creatinina (WALLACE et al., 2002). Esses foram os métodos utilizados nesse estudo e permitiram identificar o subgrupo com maior comprometimento da função renal. Isso é de fundamental importância no acompanhamento e prognóstico desses pacientes, pois a identificação dos pacientes de risco, com diminuição da função renal, pode orientar o tratamento mais agressivo, permitir melhor monitorização e retardar a progressão da doença renal.

Um dado importante observado no estudo foi o fato de a frequência de FAN positivo encontrada (77,50%), ser menor que a relatada em outras publicações (>95%) (REICHLIN; HARLEY, 1997), mas que se correlacionou com insuficiência renal ($p=0,049$). A positividade do FAN no LES por

imunofluorescência indireta (IFI), utilizando como substrato as células HEp-2, conforme proposta do II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2 (2003), é de 98% (DELLAVANCE et al., 2003). O fato de o FAN positivo ter sido menos freqüente na população estudada, pode ser explicado por diferenças populacionais, que merecem ser melhor estudadas, e a questões metodológicas. Já o FAN positivo ter sido mais freqüente nos pacientes com insuficiência renal pode sugerir maior atividade do LES associado à doença renal (WALLACE et al., 1982).

Os padrões de FAN que mais se correlacionam com LES são os nucleares, principalmente o homogêneo, pontilhado fino, pontilhado grosso e pontilhado fino denso (VON MÜHLEN; TAN, 1994; REICHLIN; HARLEY, 1997).

O FAN padrão homogêneo sugere anticorpo anti-DNA (marcador de LES e nefrite), anticorpo anti-histona (marcador de LES) (VON MÜHLEN; TAN, 1994). No estudo, este padrão foi o que mais se correlacionou com nefrite classe IV. O padrão pontilhado fino sugere anticorpo anti-Ro e anti-La, presentes no LES, lúpus neonatal e lúpus cutâneo. O padrão pontilhado grosso sugere anticorpo anti-Sm (marcador de LES) e anticorpo anti-RNP (presente no LES). Esse padrão foi o mais freqüente entre os pacientes do estudo com LES e com nefrite. O padrão pontilhado fino denso ainda não apresenta correlação clínica estabelecida, podendo ser encontrado em indivíduos saudáveis (VON MÜHLEN; TAN, 1994). Esse padrão foi o menos freqüente no estudo.

Os auto-anticorpos antinucleares (anti-ENA) encontrados com maior freqüência foram o anti-RNP (58,11%) e anti-Sm (54,05%), o que se justifica

devido ao padrão pontilhado grosso ter sido o mais freqüente e pela elevada freqüência de nefrite.

Outra importante discussão é a associação de aterosclerose e LES e se essa pode estar relacionada com o envolvimento renal. Em nosso estudo, foi encontrado um aumento dos níveis de colesterol total, com diferença estatística, nos pacientes com nefrite. Já nos subgrupos com nefrite com e sem insuficiência renal, os níveis de colesterol sérico não mostraram diferença. Associação entre aterosclerose acelerada e LES é descrita, com alta prevalência de doença coronariana, principalmente como resultado de atividade da própria doença (ROMAN et al., 2003; HAHN, 2003). A associação da dislipidemia com doença renal ainda é conflitante na literatura. HAHN (2003), investigando os fatores de risco associados à aterosclerose e o LES, identificou como fatores de risco, os tradicionais como idade, hipertensão, hiperlipidemia, hiperglicemia, tabagismo, fatores genéticos e fatores do próprio lúpus, como inflamação sistêmica, presença de autoanticorpos no endotélio vascular, presença de fosfolípedes e LDL, complexos imunes circulantes, ativação de produtos do complemento, presença de nefrite e dislipidemia. Novas perspectivas no tratamento do LES, com relação à dislipidemia, têm sugerido o tratamento da doença de base (LES) e dos fatores de risco (HAHN, 2003). ROMAN et al., publicaram em 2003, um estudo onde a presença de LES foi fator independente e mais importante para o desenvolvimento de aterosclerose. Nesse estudo, a presença do envolvimento renal não se correlacionou à aterosclerose nem à hipercolesterolemia. Como avaliar atividade do LES incluindo doença renal

não foi o objetivo deste estudo, não foi possível correlacionar a hipercolesterolemia com atividade da doença. Uma das explicações para a hipercolesterolemia ser mais freqüente no grupo com nefrite seria a presença de proteinúria e síndrome nefrótica.

Os critérios mais freqüentes de classificação do LES, segundo ACR, encontrados nos nossos pacientes foram a presença de artrite (86,25%), FAN positivo (77,5%) e doença renal (73,75%). BRENOL, em 1994, apresentou estudo realizado com 120 pacientes com LES no Rio Grande do Sul nos quais os critérios de classificação mais freqüentes foram artrite (99,2%), FAN positivo (97,5%) e alterações imunológicas (92,5%). Alterações renais foram observadas em 60% dos pacientes (BRENOL, 1994).

O envolvimento renal isolado não é o usual. Em 3 a 6% dos casos a nefrite lúpica constitui a única apresentação inicial da doença (WALLACE et al., 2002), que pode ocorrer antes dos sintomas clínicos do LES. O grupo de WALLACE et al. (2002) em revisão da literatura concluiu que o envolvimento renal no LES é mais evidente nos primeiros cinco anos de diagnóstico do LES. Para fazer parte deste estudo, os pacientes deveriam ter os diagnósticos estabelecidos segundo ACR, ou seja, a presença de pelo menos quatro critérios. Sendo assim, nenhum paciente com envolvimento renal isolado participou do estudo

No presente estudo, quando se analisou o comprometimento renal dos pacientes por ocasião do diagnóstico da doença, observou-se que o envolvimento renal foi bastante freqüente na população estudada, acima do valor das diversas séries da literatura (WALLACE et al., 1982; WALLACE et al.,

2002). Isso pode, em parte, ser explicado pelo fato do estudo ser realizado em um centro de referência de tratamento de LES. Alguns autores têm encontrado correlação entre comprometimento renal no diagnóstico da doença e pior prognóstico renal (CAMERON, 1999). Neste estudo, a presença de comprometimento renal no diagnóstico levou a maior risco de desenvolvimento ou persistência da nefrite ($p < 0,001$).

Ainda hoje, existem muitas controvérsias sobre quais características clínicas, laboratoriais e histológicas estão associadas ao pior prognóstico renal. As mais citadas são raça negra, idade no diagnóstico > 55 anos ou crianças, creatinina elevada no diagnóstico, presença de hipertensão, maior números de critérios do ACR presentes no início da doença, classe IV, índices histológicos de cronicidade mais elevados (CAMERON, 1999; WALLACE et al., 2002).

5.3 Achados Histopatológicos

As manifestações renais no LES são bastante variáveis no decorrer da doença, podendo variar de proteinúria leve a glomerulonefrite rapidamente progressiva e insuficiência renal em pouco tempo, e mais preocupante ainda seria o envolvimento renal na ausência de alterações laboratoriais e clínicas (nefrite silenciosa). A avaliação e o tratamento dos pacientes com nefrite lúpica são facilitadas através de informações fornecidas pela biópsia renal. Ainda que alguns clínicos defendam a posição que as informações clínicas e os dados laboratoriais sejam suficientes para determinar a presença de envolvimento renal significativo, o favorável risco/benefício de se realizar a biópsia renal em pacientes lúpicos é fator de aceitação desse procedimento nesse grupo de pacientes (SOARES, 2005). A biópsia renal tem sido cada vez mais utilizada, não só como instrumento diagnóstico, mas também como fator prognóstico, auxiliando na terapêutica escolhida, apesar da sua indicação ainda ser controversa (MITTAL; RENNKE, 2005). Em nefrite lúpica, o objetivo primário da biópsia é identificar os pacientes com maior risco de desenvolver doença renal progressiva, requerendo intervenção terapêutica agressiva (AUSTIN et al., 1994).

A classificação histológica da OMS (1982) e, mais recentemente, a da ISN/RPS (2003) têm demonstrado a heterogenicidade das lesões. Um dos objetivos da classificação da nefrite lúpica é orientar o tratamento realizado, para que ele corresponda à severidade da doença, e fornecer informação sobre a duração e intensidade do tratamento e do prognóstico a curto e longo prazo (MITTAL; RENNKE, 2005). Pacientes com nefrite lúpica

proliferativa severa (classe IV) recebem altas doses de prednisona e terapia citostática, enquanto indivíduos com classe II recebem cursos mais breves de corticóides. Tratamentos inadequados podem levar à conversão de lesões ativas em crônicas. A classe IV é a forma mais comum da nefrite lúpica e é caracterizada por uma glomerulonefrite proliferativa difusa (KASHGARIAN, 2002). Lesões da classe III e classe IV representam as formas mais severas de envolvimento glomerular. A história natural dos pacientes com lesões classe III é semelhante a dos pacientes com lesões classe IV, o que sugere que essas duas classes sejam uma continuação da mesma lesão (APPLEL et al., 1978). Pacientes com classe III ou classe IV geralmente apresentam evidência clínica significativa de doença renal, incluindo proteinúria freqüentemente nefrótica, insuficiência renal e sedimento urinário ativo. A presença de classe III ou classe IV relaciona-se a um prognóstico não favorável da doença renal, com alta porcentagem de progressão para falência renal a curto e longo prazo (KASHGARIAN, 2002; CAMERON, 1999).

A transformação da lesão de uma classe em outra também pode ser vista na nefrite lúpica, como resultado de tratamento ou espontaneamente. Transformação da classe III para classe IV têm sido freqüentemente relatada em vários estudos (APPLEL et al., 1978; KASHGARIAN, 2002; CAMERON, 1999). Transformação da classe IV em classe V ou classe II tem sido observada em pacientes em remissão durante o curso de tratamento.

Em nosso estudo, o tipo histológico mais freqüente foi a nefrite lúpica proliferativa difusa (classe IV), observado nas duas classificações (OMS e

ISN/RPS), semelhante às encontradas em outros trabalhos (KASHGARIAN, 2002, CAMERON, 1999), sendo também a classe que mais se correlacionou com insuficiência renal. Apesar de não diferir da literatura, a elevada frequência de pacientes com nefrite classe IV encontrada é extremamente preocupante devido à gravidade das lesões encontradas, o risco de progressão para doença renal crônica e de maiores complicações devido à imunossupressão. A nefrite lúpica membranosa (classe V) não apresentou correlação com insuficiência renal, o que está de acordo com a literatura; apesar da proteinúria elevada e persistente que acompanha essa classe, a função renal permanece preservada por longos períodos (WALLACE et al., 2002). Um ponto a ser destacado no estudo, foi a presença de nefrite lúpica mesangial (classe II) ter sido a segunda classe mais freqüente, observada nas duas classificações e ter se relacionado com a presença de insuficiência renal em aproximadamente metade dos casos. A classe II, na maioria dos estudos, é a terceira ou quarta classe encontrada em freqüência (MEDEIROS et al., 2004; MOK et al., 1999) e apresenta mínimo envolvimento renal sem evidência de insuficiência renal. Provavelmente o que ocorreu nesse estudo, é que a realização da biópsia renal, nem sempre foi realizada no momento do início da nefrite lúpica e a presença da classe II pode ter correspondido a uma transformação de uma forma mais severa de nefrite, induzida pelo tratamento.

A nova classificação da ISN/RPS (2003) foi uma proposta realizada por grupo formado por patologistas renais e nefrologistas clínicos, com o intuito de compreender melhor a patogênese das várias formas da nefrite

lúpica, de servir de base para novos estudos clínico-patológicos e de padronizar determinadas categorias e terminologias usadas na nefrite lúpica. Embora esta nova classificação seja similar à classificação da OMS, ela introduziu algumas modificações na qualidade e quantidade das lesões, principalmente entre as classes III e IV. Na classe III tentou-se eliminar a ambigüidade do termo “segmentar” devido a um envolvimento muitas vezes = 50% do tufo glomerular. A mais importante mudança ocorreu na nefrite lúpica, classe IV, que foi subdividida em classe IV-S e IV-G. Na classe IV da OMS (1982), não é definida a porcentagem de glomérulos acometidos. NAJAFI et al. em 2001 publicaram um estudo prospectivo, no qual 85 pacientes com nefrite lúpica foram seguidos por 10 anos e classificados de acordo com a OMS, de 1982. Durante o seguimento, 60% dos pacientes com classe IV entraram em remissão da doença, comparados com 38% dos pacientes com classe III, com lesão necrotizante ativa em =50 % do tufo glomerular. A sobrevida renal, em 10 anos, foi de 75% nos pacientes com classe IV e 52% nos pacientes com classe III (NAJAFI et al., 2001). Esse estudo contribuiu em parte para a necessidade de nova classificação da nefrite lúpica, pois foi sugerido que as lesões segmentares severas, encontradas na classe III (presença de lesão ativa com necrose e envolvimento = 50% do glomérulo), deveriam ser incluídas na classe IV. Em outro estudo, publicado em 2005 por HILL et al., foram observadas diferenças clínicas e morfológicas entre as lesões da classe IV-S e IV-G. Pacientes com classe IV-G apresentaram maior proteinúria, níveis mais baixos de hemoglobina, C3 e CH50 mais baixos, creatinina sérica mais

elevada e correlacionou-se com extensos depósitos imunes, mas não houve diferença na sobrevida, em 10 anos, entre os pacientes com lesões classe IV-S e classe IV-G. Os pacientes com classe IV-S apresentaram predominantemente depósitos mesangiais e a presença de necrose fibrinóide, macrófagos e monócitos nos glomérulos foram mais significativas nestes pacientes, o que sugere que estas lesões podem ter mecanismos patogênicos distintos.

A proposta da nova classificação da nefrite lúpica da ISN/RPS, de 2003, é relativamente nova entre os patologistas renais, nefrologistas e reumatologistas. Existem poucos estudos publicados que utilizaram esta classificação, destacando-se quatro estudos comparativos: NAJAFI et al. (2001) tiveram substancial responsabilidade na divisão da classe IV-S e IV-G; MITTAL et al. (2004) usaram a nova classificação para discutir o papel da biópsia renal na nefrite lúpica; YOKOYAMA et al. (2004) demonstraram que as classes IV-S ou IV-G se associaram a altas taxas de insuficiência renal terminal e HILL et al. (2005) sugeriram que as classes IV-S e IV-G poderiam ter diferentes mecanismos patogênicos. Os quatro estudos citados encontraram mais hipertensão, maior creatinina sérica, maior proteinúria na classe IV-G e a presença de necrose fibrinóide, presença de trombose e fibrina na classe IV-S. Em suma, as mais expressivas mudanças propostas pela ISN/RPS foram: a rejeição da normalidade, a demarcação de 50% como limite mínimo a partir do qual uma lesão glomerular é considerada difusa, o reforço das definições de lesões ativas (A), ativas/crônicas (A/C), e crônicas (C), e critérios mais precisos de classe VI (SOARES, 2005).

Neste estudo, de acordo com a nova classificação da ISN/RPS, 2003, a classe IV foi a mais freqüente, com predomínio da classe IV-G, e a que mais se associou à insuficiência renal. Vale salientar a importância desta nova classificação no presente estudo, por se tratar de uma classificação com pouco tempo de publicação, ainda com poucas referências na literatura e tendo o seu uso indicado pela Sociedade Internacional de Nefrologia em conjunto com a Sociedade de Patologia Renal. Esta classificação traz informações mais detalhadas das lesões encontradas na nefrite lúpica, além de definir e uniformizar as terminologias, o que permite melhor manejo clínico e diagnóstico.

Estudos têm enfatizado a importância do uso de análises histológicas semiquantitativas que possam demonstrar a severidade da atividade ou cronicidade da lesão encontrada, associada à classificação da nefrite lúpica (AUSTIN et al., 1984; HILL et al., 2002; HUNTER; HIRWITZ, 2005). São considerados indicadores de atividade a presença de necrose, proliferação celular, infiltrado leucocitário, presença de trombo hialino glomerular, lesão tubular e inflamação intersticial e de indicadores de cronicidade a presença de esclerose glomerular, crescentes fibróticos, fibrose intersticial e atrofia tubular (AUSTIN et al., 1984; HILL et al., 2002; HUNTER; HIRWITZ, 2005). Elevados índices de cronicidade estão associados com pior prognóstico e baixa resposta terapêutica (AUSTIN et al., 1984). Em nosso estudo, apesar da atrofia tubular ter sido bastante freqüente, não apresentou correlação com insuficiência renal. O comprometimento intersticial também foi bastante freqüente, mas não foi possível a realização de testes estatísticos para a

correlação com insuficiência renal devido amostra insuficiente para aplicação de testes de significância. Já o comprometimento vascular e a presença de crescentes foram pouco freqüentes.

Este estudo ressalta a necessidade da avaliação renal rotineira nos pacientes com LES, devido à possibilidade de desenvolvimento de nefrite em qualquer fase da doença, de tentar identificar os pacientes de risco para nefrite e doença renal crônica e da realização da biópsia renal no início do envolvimento renal. Neste estudo, a nova classificação de nefrite lúpica da ISN/RPS, 2003, forneceu descrições histológicas importantes que orientaram o diagnóstico e o tratamento.

7 CONCLUSÕES

a) A frequência de nefrite lúpica encontrada na presente casuística foi de 45% (36/80).

b) A prevalência de insuficiência renal encontrada neste estudo foi de 20% e, entre os pacientes portadores de nefrite, foi de 44,44%.

c) A classe IV foi o tipo histológico de nefrite lúpica mais freqüente, observado tanto na classificação da OMS como na nova classificação da ISN/RPS, 2003, sendo que, nesta última classificação, houve um predomínio da classe IV-G (global).

d) A presença de insuficiência renal foi mais freqüente na classe IV, em ambas as classificações; portanto, os pacientes com classe IV podem ser considerados de risco para desenvolvimento de insuficiência renal. A classe V foi a única classe que não se correlacionou com a presença de insuficiência renal.

e) A presença de HAS foi significativamente mais freqüente nos pacientes com nefrite.

f) O comprometimento renal no diagnóstico da doença pode ser considerado fator de risco para desenvolvimento ou persistência da nefrite.

g) Houve associação de nefrite com hipercolesterolemia e hipoalbuminemia. Insuficiência renal esteve associada com FAN positivo e anemia.

h) A nova classificação histológica da ISN/RPS, 2003, para nefrite lúpica, forneceu descrições histológicas detalhadas para o diagnóstico e auxiliou na identificação de pacientes de risco para progressão de doença renal.

8 ANEXOS

Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa intitulada "O envolvimento renal em pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico". Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado (a) de forma alguma. Se aceitar participar e decidir retirar seu consentimento, não será prejudicado (a) em seu tratamento. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dr^a Valéria Soares Pigozzi Veloso, no telefone 3251-1911.

Informações sobre a pesquisa:

1) Título do projeto: "Envolvimento renal em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico".

Esta pesquisa será realizada com os pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico em acompanhamento no serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFG e tem como objetivo identificar o envolvimento renal nos pacientes portadores desta entidade (Lupus), definir o tipo de acometimento renal, para a preservação da função renal neste grupo de pacientes. Os pacientes que aceitarem participar do estudo, serão submetidos a uma consulta médica com o pesquisador, juntamente com o seu prontuário. Se houver a necessidade de realização de biópsia renal (indicação do pesquisador responsável), esta só será realizada com o consentimento do paciente e este terá de ser internado neste hospital para o procedimento. A realização da biópsia renal é um procedimento de rotina da especialidade de nefrologia, mas eventualmente pode causar algum desconforto no local da biópsia e hematoma, portanto o paciente deverá permanecer internado por 24 horas para reavaliação médica. Todo material coletado para esta pesquisa (sangue, urina, fragmento renal de biópsia) será utilizado exclusivamente para esta pesquisa. Este estudo proporcionará a identificação e o diagnóstico precoce do envolvimento renal nos pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico e a identificação dos pacientes de risco para desenvolver insuficiência renal.

2) Telefone (s) para contato: Dr^a Valéria Soares Pigozzi Veloso 3251-1911

3) Descrição da Pesquisa: A pesquisa da qual você está sendo convidado (a) a participar é um estudo para verificar o envolvimento renal nos pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico, no Hospital das Clínicas da UFG. Os dados utilizados serão coletados através de avaliação clínica (história e exame físico) e de respostas que você dará num questionário sobre a sua doença e o uso de medicações. Você terá o direito de retirar o consentimento, a qualquer tempo, sem deixar de receber assistência, cuidado e o tratamento usual. Você terá direito a pleitear indenização (conforme resolução 196/96 do MS-CONEP) por qualquer dano decorrente da sua participação na pesquisa.

Será garantido a você o sigilo e o anonimato, o que não lhe causará dano ou exposição; esclarecemos ainda que você não terá qualquer custo financeiro.

Termo de Consentimento

Eu: _____ RG: _____

CPF: _____ Nº de prontuário: _____, abaixo

assinado, concordo em participar do estudo "Envolvimento renal em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico", como sujeito. Fui informado e esclarecido pela pesquisadora Dr^a Valéria Soares Pigozzi Veloso sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, incluindo a biópsia renal quando necessária, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento / assistência / tratamento.

Nome e assinatura do paciente: _____

Nome e assinatura do pesquisador responsável _____

Goiânia, ____/____/____, 200__.

Testemunhas:

Nome: _____

Nome: _____

Anexo B - Protocolo de avaliação do envolvimento renal em pacientes portadores de LES no HC-UFG

Avaliação Clínica	
Nome: _____	Sexo: _____
Data de Nascimento: ___/___/___	Idade: _____ Nº Prontuário: _____
Tempo de diagnóstico de LES: _____	
Início do Acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do HC: _____	
Tabagismo: Sim () Atual () Ex-Tabagista () Não ()	
Etilismo: Sim () Atual () Ex-Etilista () Não ()	
Presença de HAS: Sim () Não () Tempo de HAS _____	
Medicamentos anti-hipertensivos em uso: _____	
Medicamentos imunossupressores em uso: _____	
Outros medicamentos em uso: _____	
Edema atual:	Sim () Não: ()
Hematúria:	Sim () Não: ()
História Familiar:	
Doença auto-imune:	Sim () Tipo: _____ Parentesco: _____
	Não ()
Hipertensão arterial:	Sim: () Parentesco: _____
	Não: ()
Nefropatia:	Sim: () Tipo: _____ Parentesco: _____
	Não: ()
Estado clínico na admissão (no momento do diagnóstico de LES):	
() Ausência de comprometimento renal Aguda	() Síndrome Nefrítica
() Hematúria recorrente ou persistente	() IRA
() Proteinúria	() Síndrome Nefrótica
Exames laboratoriais da admissão:	
Data: ___/___/___: _____	

Crítérios de classificação de LES do ACR no diagnóstico:	
Erupção malar (asa de borboleta)	
Erupção discóide (manchas)	
fotossensibilidade	
Úlceras orais	
Artrite (2 ou + articulações)	
Serosite (pleurite, pericardite)	
Dist. renal (proteinúria >500mg/dia, cilindrúria)	
Dist. neurológico (convulsões, psicose)	
Dist. Hematológico (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia)	
Dist. Imunológico (SAF, Anti-DNA positivo, anti-SM +, VDRL falso positivo)	
FAN+	

Números de critérios _____

Crítérios de Atividade: SLEDAI

SLEDAI (últimos 10 dias) Score: _____

Convulsão:	8 ()	Artrite:	4 ()	Úlcerasmucosa:	2 ()
Psicose:	8 ()	Miosite:	4 ()	Pleurite:	2 ()
Sd mental Org.:	8 ()	Cilindros:	4 ()	Pericardite:	2 ()
Alt.visual:	8 ()	Hematúria:	4 ()	Complemento↓:	2 ()
Alt.nervos cranianos:	8 ()	Proteinúria:	4 ()	Anti-DNA:	2 ()
Cefaléia:	8 ()	Piúria:	4 ()	Febre:	1 ()
AVC:	8 ()	Alopécia:	2 ()	Plaquetopenia:	1 ()
Vasculite:	8 ()	Rash:	2 ()	Leucopenia:	1 ()

Exame Físico:

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Pressão Arterial: _____

Cor: Branco: () Negro: () Pardo: ()

Presença de Edema: () Sim () Não

Avaliação Laboratorial (Exames realizados no período máximo de 90 dias):

Urina:

Data: ____/____/____ EAS _____

Data: ____/____/____ Urocultura: _____

Data: ___/___/___ Proteinúria de 24 Hs: _____

Data: ___/___/___ Depuração de Creatinina _____

Sangue:

Data: ___/___/___ Uréia: _____, Data: ___/___/___ Creatinina: _____

Data: ___/___/___ Hemograma: _____

Data: ___/___/___ Colesterol: _____, LDL: _____, Triglicérides: _____

Data: ___/___/___ Proteinograma: _____

Data: ___/___/___ FAN: _____

Data: ___/___/___ C3: _____, C4: _____, CH50: _____

Data: ___/___/___ ENA: RNP: _____, SM: _____, Ro: _____, La: _____

Data: ___/___/___ VHS: _____

Avaliação Histológica:

Data da biópsia : ___/___/___ () percutânea () cirúrgica

Diagnóstico: _____

Túbulo: () sem atrofia () com atrofia

OBS:

Interstício: () normal () fibrose
() infiltrado mononuclear () infiltrado polimorfonuclear

OBS:

Vasos: _____

Glomérulos: () Classe I () Classe II () Classe III
() Classe IV () Classe V () Classe VI

OBS:

Anexo C - Classificação da nefrite lúpica revisada (ISN/RPS)

Nome do paciente: _____
() Classe I (Nefrite Lúpica Mesangial Mínima) Obs: _____ _____
() Classe II (Nefrite Lúpica Proliferativa Mesangial) Obs: _____
() Classe III (Nefrite Lúpica Focal) Subdivisão: () Classe III (A) () Classe III (A/C) () Classe III (C)
() Classe IV (Nefrite Lúpica Difusa) Subdivisão: () Classe IV-S (A) () Classe IV-S (A/C) () Classe IV-S (C) () Classe IV-G (A) () Classe IV-G (A/C) () Classe IV-G (C)
() Classe V (Nefrite Lúpica Membranosa) Associada: () Classe II () Classe III () Classe IV Obs: _____

() Classe VI (Nefrite Lúpica Esclerosante Avançada)**Túbulos:** () sem atrofia () com atrofia**Grau de lesão:** () leve () moderado () grave

Obs: _____

Interstício: () normal () fibrose

() infiltrado mononuclear () infiltrado polimorfonuclear

Grau de lesão: () leve () moderado () grave

Obs: _____

Vasos: () normal () presença de necrose fibrinóide

() parede espessada

Crescentes: () presentes () ausentes**Se presentes:** () <50% () >50%

9 REFERÊNCIAS

ACIOLI, M.D.; MARTINELLI, R.; QUEIROZ, F.P.; BRITO, E.; ROCHA, H. Nefrite lúpica: correlação entre hipertensão, insuficiência renal e histologia renal. **J. Bras. Nefrol.**, v. 4, p. 53-6, 1982.

ALINDON, M.C. Up date on the epidemiology of systemic lupus erythematosus: new spins on old ideas. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 12 (2), p. 104-12, 2000.

AMOURA, Z.; KOUTOUZOV, S.; PIETTE, J.C. The role of nucleosomes in lupus. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v.12, p. 369-73, 2000.

APPEL, G.B.; PIRANI, C.L.; D'AGATI, V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, p. 1499-515, 1994.

APPLEL, G.B.; SILVA, F.G.; PIRANI, C.L. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. **Medicine**, v.75, p. 371-410, 1978.

ARBUCKLE, M.R.; McCLAIN, M.T.; RUBERTONE, M.V.; SCOFIELD, R.H.; DENNIS, G.J.; JAMES, J.A.; HARLEY, J.B. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, p. 1526-33, 2003.

ARCE-SALINAS, C.A.; VILA, A.R.; MARTINEZ-RUEDA, J.O.; MUNOZ, L.; CARDIEL, M.H.; ALCOCER-VARELA, J.; ALARCON-SEGOVIA, D. Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. **Lupus**, v. 4, p. 197-203, 1995.

ARRUDA CAMPOS, L.M. **Anticorpos antinucleossomo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil**. São Paulo, 2005. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

AUSTIN, H.A. 3rd; MUENZ, L.R.; JOYCE, K.M.; ANTONOVYCH, T.T.; BALOW, J.E. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. **Kidney Int.**, v. 25, p. 689-5, 1984.

AUSTIN, H.A.; BOUMPAS, D.T.; VAUGHAN, E.M.; BALOW, J.E. Predicting renal outcomes in severe histologic nephritis: contributions of clinical and histologic data. **Kidney Int.**, v. 45, p. 544-50, 1994.

AUSTIN, H.A.; MUENZ, L.R.; JOYCE, K.M.; ANTONOVYCH, T.A.; KULLICK, M.E.; KLIPPEL, J.H.; DECKER, J.L.; BALOW, J.E. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. **Am. J. Med.**, v. 75, p. 382-91, 1983.

BALDWIN, D.S.; LOWENSTEIN, J.; ROTHFIELD, N.F.; GALLO, G.; McCLUSKEY, R.T. The clinical course of proliferative and membranous forms of lupus nephritis. **Ann. Intern. Med.**, v. 73, p 929-42, 1970.

BARR, R.G.; SELINGER, S.; APPEL, G.B.; ZUNIGA, R.; SALMON, J.; RADHAKRISHNAN, J. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of sócio-economic status and race/ethnicity. **Nephrol Dial Transplant.**, v. 18, p. 2039-46, 2003.

BENGTSSON, A.A.; STURFELT, G.; TRUEDSSON, L.; BLOMBERG, J.; ALM, G.; VALLIN, H.; RONNBLOM, L. Activation of type I interferon systemic in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. **Lupus**, v. 9, p. 664-61, 2000.

BENNET, W.; BARDANA, E.; HOUGHTON, D.; PIROFSKY, B.; STRIKER, GD. Silent renal involvement in systemic lupus erythematosus. **Int. Arch. Appl. Immunol.**, v. 55, p. 420-8, 1977.

BEZERRA, E.L.M.; VILAR, M.J.P.; BARBOSA, O.F.C.; SANTOS, S.Q.; CASTRO, M.A.; SATO, E.I. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos pacientes com diagnóstico recente. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 45, p. 339-42, 2005.

BLUM, A.; RUBINOW, A.; GALUN, E. Prominence of renal involvement in male patients with systemic lupus erythematosus. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 9, p. 206-7, 1991.

BOBKOVA, I.; LYSANKO, L.; POLYANTSEVA, L.; TAREYEVA, I. Urinary von Willebrand factors as a marker of lupus nephritis progression. **Nephron**, v. 87, p. 369-70, 2001.

BONO, L.; CAMERON, J.S.; HICKS, J.A. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. **Q. J. Med.**, v.92, p. 211-8, 1999.

BRENOL, J.C.T. **Freqüência dos auto-anticorpos antinucleares e suas associações com manifestações clínico-laboratoriais, numa população de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico do Rio Grande do Sul.** Porto Alegre, 1994. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BUDMAN, D.R.; STEINBERG, A.D. Hypertension and renal diseases in systemic lupus erythematosus. **Arch. Intern. Med.**, v. 135, p. 1003-7, 1976.

BURLINGAME, R.W.; CERVERA, R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies. **Autoimmun. Rev.**, v.1, p. 321-8, 2002.

CAMERON, J S. Systemic lupus erythematosus. In Nielson, E.G, Couser, W.G. (eds). **Immunologic renal disease**, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 1057-104, 2001.

CAMERON, J.S. Lupus nephritis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, p. 413-24, 1999.

CHURG J, SOBIN LH. **Renal disease: classification and atlas of glomerular disease**. Tokyo, Igaku-Shoin, 1982.

DELLAVANCE, A.; GABRIEL JR., A.; et al. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 43, p. 129-40, 2003.

DONADIO, J.V.; HART, G.M.; HOLLEY, K.E. Prognostic determinants in lupus nephritis: A long term clinicopathologic study. **Lupus**, v. 4, p. 109-15, 1995.

ESDAILE, J.M.; JOSEPH, L.; MACKENZIE, J.; KASHGARIAN, M.; HAYSLETT, J.P. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis (see comments). **J. Rheumatol.**, v. 21, p. 2046-51, 1994.

ESDAILE, M.; LEVENTON, C.; FEDERGREEN, W. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: A study of 87 patients and review of the literature. **Q. J. Med.**, v. 72, p. 779-833, 1989.

ESDAILE, M.; MACKENZIE, T.; BARRE, P.; DANOFF, D.; OSTERLAND, C.K.; SOMERVILLE, P.; QUINTAL, H.; KASHGARIAN, M.; SUISSA, S. Can experienced clinicians predict the outcome of lupus nephritis? **Lupus**, v.1, p. 205-14, 1992.

GROSSMAN JM, KALUNIAN KC. **Definition, classification, activity, and damage indices. Dubois'. Lupus erythematosus. 6th Ed.** Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

HAHN, B.H. Antibodies to DNA. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p 340-50, 2001.

HAHN, B.H. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. Perspective. **N. Engl. J. Med.**, v. 25, p. 2379-80, 2003.

HILL, G.S.; DELAHOUSSE, M.; NOCHY, D.; BARIÉTY, J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: Clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. **Kidney Int.**, v. 68, p. 2288-97, 2005.

HILL, G.S.; DELAHOUSSE, M.; NOCHY, D.; THERVET, E.; VRTOVSNIK, F.; REMY, P.; GLOTZ, D.; BARIÉTY J. Outcome of relapse in lupus nephritis: Roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. **Kidney Int.**, v. 61, p. 2176-86, 2002.

HOCHBERG, M.C. Systemic Lupus Erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North. Am.**; v.16, p.617-39, 1990.

HOCHBERG, M.C.; RUS, V. The epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. **Dubois'. Lupus erythematosus**. 6th Ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

HOCHBERG, M.G. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). **Arthritis Rheum.**, v. 40, p. 1725, 1997.

HOOKS, J.J.; MOUTSOPOULOS, H.M.; GEIS, S.A.; STAHL, N.I.; DECKER, J.L.; NOTKINS, A.L. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 301, p.5-8, 1979.

HOPKINSON, N.D; JENKINSON, C.; MUIR, K.R; DOHERTY, M.; POWELL, R.J. Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 59, p. 116-119, 2000.

HUNTER, M.G.; HIRWITZ, S. Quantitative morphometry of lupus nephritis. The significance of collagen, tubular space, and inflammatory infiltrate. **Kidney Int.**, v. 67, p. 94-102, 2005.

HUONG, D.L.; PAPO, T.; BEAUFILS, H.; WECHSLER, B.; BLETRY, O.; BAUMELOU, A.; GODEAU, P.; PIETTE, J.C. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 180 patients from a single center. **Medicine**, v. 78(3), p 148-66, 1999.

ILLEY, G.G.; TACKEY, E.; LAPTEVA, L.; LIPSKY, P.E. Biomarker in Systemic Lupus Erythematosus. **Review. Arthritis. Rheum.**, v. 50, p. 2048-65, 2004.

JACOBSEN, S.; PETERSEN, J.; ULMAN, S.; RASMUSSEN, J.M.; TARP, U.; POULSEN, L.H.; VAN OVEREEM HANSEN, G.; SKAARUP, B.; HANSEN, T.M.; PODENPHANT, J.; HALBERG, P. A multicenter study of systemic lupus erythematosus in 513 Danish patients II. Disease mortality and factors of prognostic value. **Clin. Rheumatol.**, v. 17, p. 478-84, 1998.

JACOBSEN, S.; PETERSEN, J.; ULMAN, S.; RASMUSSEN, J.M.; TARP, U.; POULSEN, L.H.; VAN OVEREEM HANSEN, G.; SKAARUP, B.; HANSEN, T.M.; PODENPHANT, J.; HALBERG, P. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 28, p. 75-80, 1999.

KARP, D.R. Complement and systemic lupus erythematosus. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 17, p. 538-42, 2005.

KASHGARIAN, M. Lupus nephritis: pathology, pathogenesis, clinical correlation, and prognosis. In WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. **Dubois'. Lupus erythematosus**. 6th Ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

KASLOW, R. High rate of death caused by systemic lupus erythematosus among U.S. residents of asian descent. **Arthritis Rheum.**, v. 25, p. 414-8, 1982.

KESZTAJN, G.M. **Critérios de atividade clínica e laboratorial em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Atualidades em nefrologia** 5, capítulo 11, p. 110-8, 1998.

LIANG, M.A.; PARTRIDGE, A.J.; DALTROY, L.H; STRAATON, K.V.; GALPER, S.R.; HOLMAN, H.R. Strategies for reducing excess morbidity and mortality in blacks with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, v. 34, p.1187-96, 1991.

LICHT, R.; VAN BRUGGEN, M.C.; OPPERS WALGREEN, B.; RIJKE, T.P.; BERDEN, J.H. Plasma levels of nucleosomes and nucleosome-autoantibody complexes in murine lupus: effects of disease progression and lipopolysaccharide administration. **Arthritis Rheum.**, v. 44, p. 1320-30, 2001.

LINDQVIST, A.K.B.; RIQUELME, M.E.A. The genetics of systemic lupus erythematosus. **Review. Scand. J. Immunol.**, v. 50, p. 562-71, 1999.

LIU, C.C.; MANZI, S.; AHEARN, J.M. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a review and perspective. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 17, p. 543-9, 2005.

MASCHIO, G.; ALBERTI, D.; JANIN, G.; AND THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITION IN PROGRESSIVE RENAL INSUFFICIENCY STUDY GROUP. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on progression of chronic renal insufficiency. **New Engl. J. Med.**, v. 334, p. 939-45, 1996.

MEDEIROS, M.M.C.; HOLANDA, F.F.N.; MOTA, R.S.; PATROCÍNIO, R.M.V.; CONRADO, F.M.; LIMA, G.R.M. Análise de 95 biópsias renais de pacientes com nefrite lúpica: Correlação clínico-histológica e fatores associados a insuficiência renal. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 44, p. 268-76, 2004.

MILLS, J.A. Systemic Lupus Erythematosus. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, p. 1871-9, 1994.

MIN, D.J.; KIM, S.J.; PARK, S.H.; SEO, Y.I.; KANG, H.J.; KIM, W.U.; CHO, C.S.; KIM, H.Y. Anti-nucleosome antibody: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 20, p.13-8, 2002.

MITTAL, B.; HURWITZ, S.; RENNKE, H.; SINGH, A.J. New subcategories of class IV lupus nephritis: Are there clinical, histologic, and outcome differences? **Am. J. Kidney Dis.**, v. 44, p. 1050-9, 2004.

MITTAL, B.; RENNKE, H. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. (Spec Comm)**, v. 14, p. 1-8, 2005.

MOK, C.C.; WONG, R.W.S.; LAU, C.S. Lupus nephritis in southern chinese patients: Clinicopathologic finding and long-term outcome. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 34, p. 315-23, 1999.

MORONI, G.; PASQUALI, S.; QUAGLINI, S.; BANFI, G.; CASANOVA, S.; MACCARIO, M.; ZUCHELLI, P.; PONTICELLI, C. Clinical and prognostic value of serial biopsies in lupus nephritis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 34, p. 530-9, 1999.

MUEHRCKE, R.C.; KART, R.M.; PIRANI, C.L.; POLLAK, V.E. Lupus nephritis: a clinical and pathological study base on renal biopsies. **Medicine (Baltimore)**, v. 36, p. 1-146, 1957.

NAJAFI, C.C.; KORBET, S.M.; LEWIS, E.J.; SCHWARTZ, M.M.; REICHLIN, M.; EVANS, J.; FOR THE COLLABORATIVE STUDY GROUP. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. **Kidney Int.**, v. 59, p. 2156-63, 2001.

PIRANI, C.L.; POLLAK, V.E.; SCHWARTZ, F.D. The reproducibility of semi-quantitative analysis of renal histology. **Nephron**, v.1, p. 230-7, 1964.

PISTINER, M.; WALLACE, D.J.; NESSIM, S.; METZGER, A.L.; KLINENBERG, J.R. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 21, p. 55-64, 1991.

POLLAK, V.E.; PIRANI, C.; SCHWARTZ, F.D. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 63, p. 537-50, 1964.

REICHLIN, M.; HARLEY, J.B. Antinuclear antibodies: An overview. In WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. **Dubois'. Lupus erythematosus**. 5th Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.

REVEILE, J.D. Predictive value of autoantibodies for active of systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v.13, p. 290-7, 2004.

RIVIERA, F.; LOPEZ-GOMEZ, J.M.; PEREZ-GARCIA, R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. **Kidney Int.**, v. 66, n. 3, p. 898-904, 2004.

ROMAN, M.J.; SHANKER, B.A.; DAVIS, A.; LOCKSHIN, M.D.; SAMMARITANO, L.; SIMANTOV, R.; CROW, M.K.; SCHWARTZ, J.E.; PAGET, S.A.; DEVEREUX, R.B.; SALMON, J.E. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **N. Engl. J. Med.**, v. 25, p. 2399-406, 2003.

ROMÃO JR., J.E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. Diretrizes brasileiras de doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol.**, v.26, supl.1, p.1-3, 2004.

ROSE, B.R.; APPEL, G.B.; SCHUR, P.H. Types of disease in systemic lupus erythematosus. **Up to Date 2002**[®], version 9.1, v. 10, nº 1, 2002

ROSENBAUM, J.L.; AKHTAR, M. KRAMER, M.S.; RAJA, R.M. Evaluation of clearance studies in lupus nephritis. **Clin. Neph.**, v. 2, p. 47-51, 1974.

RUIZ-ARASTORZA G, KHAMASHTA M, CASTELLINO G, HUGHES GRV. Systemic lupus erythemathosus. **Lancet**, v. 357, p. 1027-32, 2001.

SAMANTA, A.; FECHALLY, J.; ROY, S.; NICHOL, F.E.; SHELDON, P.J.; WALLS, J. High prevalence of systemic disease and mortality in asian subjects with lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 50, p. 490-2, 1991.

SATO, E.I.; BONFÁ, E.D.; et al. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 42, p. 362-70, 2002.

SCHWARTZ, M.M.; LAN, S.P.; BERNSTEIN, J.; HILL, G.S.; HOLLEY, K.; LEWIS, E.J. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 21, p. 374-7, 1993.

SEKIGAWA, I.; NAITO, T.; HIRA, K.; MITSUISHI, K.; OGASAWARA, H.; HASHIMOTO, H.; OGAWA, H. Possible mechanisms of gender bias in SLE: a new hypothesis involving a comparison of SLE with atopy. **Lupus**, v. 13, n. 4, p. 217-22, 2004.

Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2003. U.S. Departamento of Health and Human Services. National Institutes of Health. NIH publication no. 03-5233, 2003.

SIMON, J.A.; CABIEDES, J.; ORTIZ, E.; ALCOCER-VAREL, J.; SANCHEZ-GUERRERO, J. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. **Rheumatology**, v. 43, p. 220-4, 2004.

SJOWALL, C.; BENGTSSON, A.A.; STURFEDT, G.; SKOGH, T. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res. Ther.**, v. 6, p. R87-R94, 2004.

SOARES, M.F.S. **Estudo morfológico e das classificações das glomerulonefrites no lúpus eritematoso sistêmico em nefrite lúpica subclínica**, 2005. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.

TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; MASI, A.T.; MCSHANE, D.J.; ROTHFIELD, N.F.; SCHALLER, J.G.; TALAL, N.; WINCHESTER, R.J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arth. Rheum.**, v. 25, p.1271,1982.

THERVET, E.; ANGLICHEAU, D.; LEGENDRE, C. Recent issues concerning renal transplantation in systemic lupus erythemathosus. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 16, p. 12-4, 2001.

TRENDELENBURG, M.; MARFURT, J.; GERBER, I.; TYNDALL, A.; SCHIFFERLI, J.A. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among antiC1q autoantibody-negative patients. **Arthritis Rheum.**, v. 42, p. 187-8, 1999.

VALERI, A.; RADHAKRISHANAN, J.; ESTES, D.; D'AGATI, V.; KOPELMAN, R.; PERNIS, A.; FLIS, R.; PIRANI, C.; APPEL, G.B. Intravenous cyclophosphamide treatment severe lupus nephritis: a prospective five study. **Clin. Nephrol.**, v. 42, p. 477-82, 1994.

VILAR, M.J.; RODROGUES, J.M.; SATO, E.I. Incidência de Lúpus Eritematoso Sistêmico em Natal, RN-Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 43, p. 347-51, 2003.

VON MÜHLEN, C.A.; TAN, E.M. Autoantibody specificities in autoimmune rheumatic diseases. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 34, p. 173-94, 1994.

WALLACE, D.J.; DUBOIS, E.L. Definition, classification and epidemiology of systemic lupus erythematosus. In WALLACE, D.J.; DUBOIS, E.L. **Dubois'. Lupus erythematosus**. Philadelphia, Lea & Febiger, p.15-32, 1987.

WALLACE, D.J.; HAHN, B.H.; KLIPPEL, J.H. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. **Dubois'. Lupus erythematosus**. 6th Ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

WALLACE, D.J.; PODELL, T.E.; WEINER, J.M.; COX, M.B.; KLINENBERG, J.R.; FOROUZESH, S.; DUBOIS, E.L. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. **Am. J. Med.**, v. 72, p. 209-20, 1982.

WEENING, J.J.; D'AGATI, V.D.; SCHATZ, M.M.; SESHAN, S.V.; ALPERS, C.E.; APPEL, G.B.; BALOW, J.E.; BRUIJN, J.A.; COOK, T.; FERRARIO, F.; FOGO, A.B.; GINZLER, E.M.; HEBERT, L.; HILL, G.; HILL, P.; JENNETTE, J.C.; KONG, N.C.; LESAVRE, P.; LOCKSHIN, M.; LOOI, L.M.; MAKINO, H.; MOURA, L.A.; NAGATA, M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **Kidney Int.**, v. 65, p. 521-30, 2004.

WOOLF, A.; CROKER, B.; OSOFSKY, S.G.; KREDICH, D.W. Nephritis in children and young adults with systemic lupus erythematosus and normal urinary sediment. **Pediatrics**, v. 64, p. 678-85, 1979.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Arterial Hypertension, Geneva, 1978. Report of a WHO Expert Committee (Relatório técnico da OMS, 628).

YOKOYAMA, H.; WADA, T.; HARA, A.; YAMAHANA, J.; NAKAYA, I.; KOBAYASHI, M.; KITAGAWA, K.; KOKUBO, S.; IWATA, Y.; YOSHIMOTO, K.; SHIMIZU, K.; SAKAI, N.; FURUICHI, K.; KANAZAWA STUDY GROUP FOR RENAL DISEASES AND HYPERTENSION. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. **Kidney Int.**, v. 66, p. 2382-8, 2004.