

Mariana Sousa Teixeira Nunes

**Perfil epidemiológico, imunológico e de resposta terapêutica de pacientes
com Nefrite Lúpica em uma coorte brasileira**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2023**

Mariana Sousa Teixeira Nunes

**Perfil epidemiológico, imunológico e de resposta terapêutica de pacientes
com Nefrite Lúpica em uma coorte brasileira**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Cristiane Bitencourt Dias

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Nunes, Mariana Sousa Teixeira
Perfil epidemiológico, imunológico e de resposta
terapêutica de pacientes com Nefrite Lúpica em uma coorte
brasileira. / Mariana Sousa Teixeira Nunes; orientadora
Cristiane Bitencourt Dias. -- São Paulo, 2023.
43 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, 2023.

Versão corrigida.

1. Nefrite Lúpica. 2. Epidemiologia. 3. Doença renal
crônica. 4. Índice de cronicidade. I. Bitencourt Dias,
Cristiane, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria das Dores e Hermes, pelo apoio incondicional e serem os principais exemplos da minha caminhada.

À Dra Cristiane Bitencourt, pela sua grandeza como mentora e amiga, tenho a certeza de que não poderia ter orientadora melhor.

Ao meu irmão Thiago (in memoriam), que logo no início dessa jornada foi embora desse mundo, mas de alguma forma sempre senti seu apoio.

Ao meu irmão Filipe por sempre estar ao meu lado mesmo nas divergências.

Aos amigos Gabriel e Renata, que caminharam comigo desde o princípio da pós-graduação. E aos amigos Linik, Sheila e Eduardo, pelo apoio e companheirismo.

Às amigas Maria Martha e Aline, sempre de mãos dadas na minha vida.

À Julia, querida amiga que é para mim exemplo de mulher e pesquisadora.

Ao Guilherme, por ter sido suporte irrestrito no momento mais crucial para finalização deste trabalho.

Ao Dr Daniel Rinaldi, que me introduziu no mundo da pesquisa.

Ao Dr Rui Toledo e Dra Lecticia Jorge por aceitarem compor minha banca de qualificação e por todas as sugestões e correções que aperfeiçoaram meu trabalho.

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

SUMÁRIO

<u>1.</u>	Introdução.....	10
<u>1.1.</u>	Epidemiologia da Nefrite Lúpica.....	10
<u>1.2.</u>	Fisiopatologia da Nefrite Lúpica.....	11
<u>1.3.</u>	A miscigenação no Brasil.....	14
<u>1.4.</u>	Histologia e manifestações clínicas da Nefrite Lúpica.....	15
<u>2.</u>	Objetivos.....	20
2.1.	Objetivo principal	20
2.2.	Objetivos secundários	20
<u>3.</u>	Métodos.....	21
	<i>Dados Analisados</i>	21
	<i>Critérios de Inclusão e Exclusão</i>	22
	<i>Aspectos éticos</i>	23
	<i>Análise estatística</i>	23
<u>4.</u>	Resultados.....	24
<u>5.</u>	Discussão	35
<u>6.</u>	Conclusão	40
<u>7.</u>	Referências	41

LISTA DE ABREVIATURAS SÍMBOLOS E SIGLAS

ANCA anticorpo anticitoplasma de neutrófilo

APOL-1 apolipoproteína-1

ACR American College of Rheumatology

CI Intervalo de confiança

DM diabetes mellitus

EULAR European League Against Rheumatism

FAN fator antinúcleo

HAS hipertensão arterial sistêmica

IC imune complexos

IF imunofluorescência

ISN/RPS International Society of Nephrology/Renal Pathology Society

LES Lúpus Eritematoso Sistêmico

MAT microangiopatia trombótica

MCP-1 proteína quimioatrativa de monócito

MMCP mecanismos de morte celular programada

NL Nefrite lúpica

SLICC Systemic Lupus International Collaborating

TLR Toll like receptors

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatologia da Nefrite Lúpica.	13
Figura 2. Fluxograma do número de pacientes incluídos e excluídos da amostra	24
Figura 3. Índice de Cronicidade e Clearance de Creatinina < 60 mL/min/1,73 m ² após cinco anos de acompanhamento	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Índices de atividade e cronicidade	19
Tabela 2. Características clínicas, laboratoriais e histológicas separadas por períodos	26
Tabela 3. Dados Clínicos e Laboratoriais ao diagnóstico dos pacientes biopsiados antes de seis meses e a partir de seis meses dos sinais e sintomas de Nefrite Lúpica	27
Tabela 4. Dados da biópsia renal diagnóstica dos pacientes biopsiados antes de seis meses e a partir de seis meses dos sinais e sintomas de Nefrite Lúpica	29
Tabela 5. Dados de resposta terapêutica dos pacientes biopsiados antes de seis meses e a partir de seis meses dos sinais e sintomas de Nefrite Lúpica	31
Tabela 6. Análise univariada dos dados à biópsia renal entre os que evoluíram para terapia de substituição renal versus os que não evoluíram	33
Tabela 7. Análise multivariada dos dados dos pacientes com nefrite lúpica comparando os que evoluíram com necessidade de TRS com os que não evoluíram.	33

Resumo

Nunes, MST. Perfil epidemiológico, imunológico e de resposta terapêutica de pacientes com Nefrite Lúpica em uma coorte brasileira [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: O Brasil tem uma população caracteristicamente miscigenada e é o país americano com o maior número de afrodescendentes. A nefrite lúpica (NL) é uma patologia na qual se observa diferenças na incidência e até mesmo na sua gravidade de acordo com a população estudada. Esse estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico da NL no Brasil e avaliar quais características podem ser fatores de risco para um pior prognóstico renal. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, descritivo dos pacientes diagnosticados com NL, submetidos a biópsia renal no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A coleta de dados foi feita através do prontuário eletrônico da instituição. **RESULTADOS:** A amostra foi de 398 pacientes, o anticorpo antinuclear (FAN) foi positivo em 94,1% e o anti-DNA em 77,7%, enquanto que o padrão *full-house* ocorreu em 33,7%. O tempo do início dos sintomas da NL até a realização da biópsia renal foi <6 meses em 47,5% (grupo precoce) e ≥6 meses em 52,5% (grupo tardio). O índice de cronicidade foi menor no grupo precoce, com índice de atividade maior nesse mesmo grupo. Na análise multivariada, o índice de cronicidade elevado foi fator independente para a progressão para terapia renal substitutiva. **CONCLUSÃO:** Este estudo mostrou que a maioria dos pacientes brasileiros com NL são mulheres jovens que apresentam-se com alteração da função renal, hipertensão e hematuria, com biópsia renal mostrando NL classe IV, associada ou não a classe membranosa, sendo a minoria com padrão *full-house*. A biópsia tardia se associou com desfechos renais negativos na análise univariada, entretanto, na análise multivariada, apenas o índice de cronicidade da biópsia renal ao diagnóstico foi estatisticamente significativo.

Descritores: nefrite lúpica, biópsia renal, epidemiologia, doença renal crônica, índice de cronicidade.

Abstract

Nunes, MST. Epidemiological, immunological, and treatment response profile of patients with lupus nephritis in Brazil [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

BACKGROUND AND HYPOTHESIS. Brazil has the largest number of individuals of African descent outside Africa and a very admixed population. In Lupus Nephritis (LN) it is possible to observe differences in incidence and even severity according to the location and characteristics of the population studied. The aim of this study was to describe the clinical and epidemiological profile of LN in Brazil and which of these characteristics would be risk factors for a worse renal prognosis. **METHODS.** This was a retrospective, descriptive observational study of patients diagnosed with LN who underwent renal biopsy between 1999 and 2015 in the Nephrology Department of the Hospital das Clínicas, in São Paulo, Brazil. Data were collected from electronic medical records. **RESULTS.** We evaluated 398 patients, among whom 94.1% and 77.7% tested positive for antinuclear antibodies and anti-DNA antibodies, respectively, whereas 33.7% showed the full-house pattern. The time from LN symptom onset to biopsy was < 6 months in 47.5% (early group) and \geq 6 months in 52.5% (late group). In the early group, the chronicity index was lower and the activity index was higher. Multivariate analysis showed that only higher chronicity index to be independent risk factors for progression to requiring renal replacement therapy. **CONCLUSION.** This study showed that the majority of Brazilian patients with LN are young women who present with altered renal function, hypertension and hematuria, with renal biopsy showing LN class IV, associated or not with membranous class, with the minority having a full-house pattern. Late biopsy was associated with negative renal outcomes in an univariate analysis, however, just a higher chronicity index to renal biopsy at diagnosis was statistically significant in a multivariate analysis.

Keywords: lupus nephritis, renal biopsy, epidemiology, chronic kidney disease, chronicity index.

1. Introdução

1.1 Epidemiologia da Nefrite Lúpica

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune, caracterizada por acometimento multiorgânico e de origem ainda não completamente esclarecida envolvendo fatores genéticos, ambientais e geográficos, ancestralidade e sexo (1). Essa doença tem maior prevalência em não caucasianos, no sexo feminino e na população mais jovem, ocorrendo com maior frequência entre 15 e 44 anos (2,3). A Nefrite Lúpica (NL) é a forma de acometimento renal mais frequente, ocorre em cerca de 50% dos casos, em geral aparece nos primeiros 3 anos do diagnóstico do LES e é a complicação mais associada com aumento de mortalidade nesses pacientes (4, 5). Os principais fatores de risco implicados com a gravidade da NL são o sexo masculino, idades mais jovens e ancestralidade não europeia (4). É bem estabelecido na literatura que, além de se manifestar com maior frequência, nos indivíduos negros a NL tem uma evolução mais agressiva, com relatos de progressão para doença renal crônica estágio final nove vezes maior que nos indivíduos brancos (5), além de achados histológicos mais graves e maior positividade de autoanticorpos (6).

Diante da influência comprovada tanto geográfica quanto genética no desenvolvimento da doença, é possível observar uma diferença na incidência e até mesmo na gravidade do LES de acordo com a localização e características da população estudada. Em duas grandes revisões sistemáticas sobre a epidemiologia do LES em países da Ásia foi evidenciada uma maior prevalência da doença na população asiática em relação à população caucasiana e, além disso, uma variabilidade da incidência e prevalência dessa enfermidade entre os países da Ásia-pacífico, com incidência bem marcada na população aborígine (7, 8). Uma maior ocorrência na população negra também já foi demonstrada, incluindo um maior envolvimento renal, principalmente naqueles com mutação no gene da Apolipoproteína-1 (APOL-1), que, principalmente quando presente em dois alelos, está associada a maior evolução para doença renal crônica terminal e menor tempo até terapia renal substitutiva (4).

Em um estudo multicêntrico de vários países que avaliou 42.603 biópsias com glomerulopatia, houve um forte predomínio da NL dentre as amostras da América Latina, evidenciada em 38,1% de 2.561 biópsias, em relação às amostras da Europa e Estados Unidos. Nesse mesmo estudo, comparando os latinos habitantes da América do Norte com os habitantes da América Latina, houve uma diferença significativamente menor na frequência de NL ao

norte, o que pode estar relacionado com a influência de fatores ambientais e de hábitos de vida, incluindo também variação na indicação de biópsia renal (9).

No Brasil, a NL tem sido relatada como a primeira causa de glomerulopatia secundária (10, 11, 12) e a segunda causa de doença renal na população jovem (12). Apesar dessa estatística que mostra a importância que essa doença ocupa, os estudos epidemiológicos caracterizando essa complicação do LES na população brasileira são escassos. À medida que os problemas de saúde ganham relevância com relação à frequência e gravidade, mais esforços devem ser feitos para identificação precoce e tratamento.

1.2 Fisiopatologia da Nefrite Lúpica

Como doença multissistêmica, o LES causa uma desregulação nos mecanismos imunes inatos e adaptativos, inflamatórios e da cascata de coagulação, propiciando múltiplos mecanismos de injúria orgânica (13).

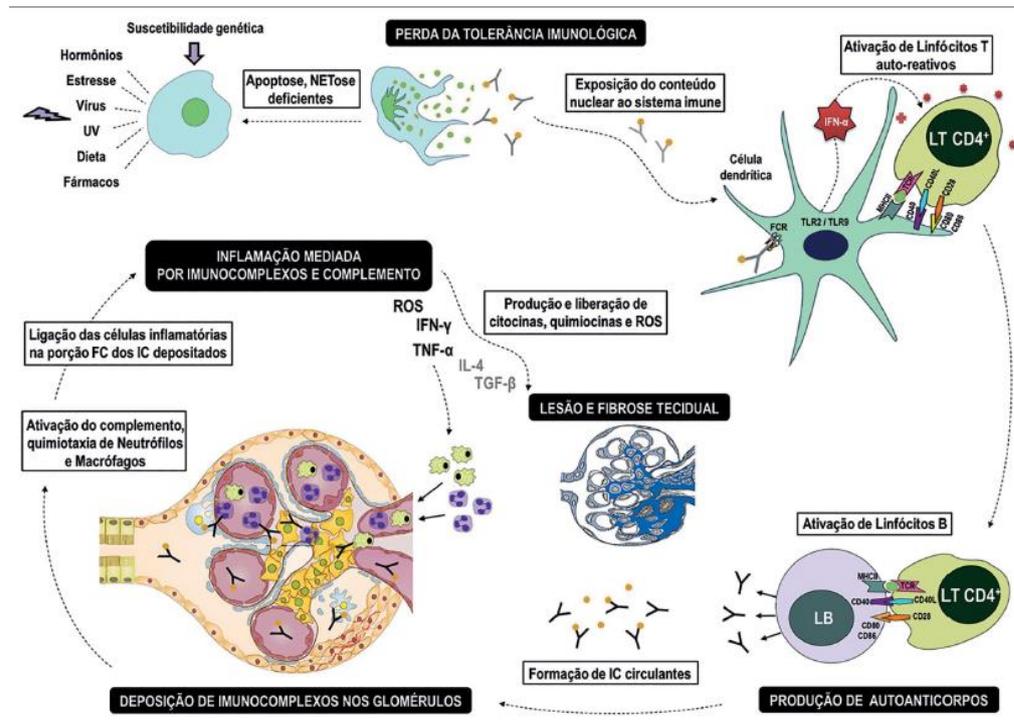
A patogênese do LES e da NL ainda não é totalmente compreendida, mas o conhecimento a respeito teve boa evolução na última década e mostra uma combinação de susceptibilidade genética, gatilhos ambientais, perda de tolerância imune, desenvolvimento de autoimunidade crônica, formação e acúmulo de autoanticorpos e imunocomplexos (IC) (13, 14, 15). O dano orgânico resulta não apenas da deposição desses IC, mas, principalmente, da resposta inflamatória que se sucede, com ativação do sistema complemento e atração de células efetoras do sistema imune, especialmente os neutrófilos. Variações genéticas envolvidas na modulação da resposta imunológica e da resposta renal à inflamação foram demonstradas como definidoras do fenótipo manifestado (15). Com tantos fatores implicados na manifestação da doença, pode-se compreender o porquê de haver tantas formas de apresentação clínica e padrões de resposta ao tratamento na NL.

A exposição de antígenos nucleares (ácidos nucleicos, histonas e proteínas ribonucleares) tem papel central na resposta imune que compõe o LES. Como esses antígenos se encontram protegidos pela membrana celular, sua exposição depende da desregulação dos mecanismos de morte celular programada (MMCP), como apoptose, autofagia e NETose. Essa desregulação dos MMCP pode acontecer devido a fatores intrínsecos celulares (como dano ao DNA) ou extrínsecos envolvendo uma das vias ligadas a apoptose celular (ligantes Fas). Assim sendo, variantes genéticas envolvidas na atividade da DNase-1 e na codificação da proteína Fas também foram associados previamente ao desenvolvimento do LES e NL. O principal MMCP

relacionado ao LES é a apoptose, através do qual se formam as bolhas apoptóticas que contém material antigênico ativador do sistema imune. Além disso, no LES há defeito no clareamento dos debris celulares causando maior acúmulo desses, que serão substrato para formação de IC. A formação de IC pode ocorrer no tecido renal *in situ*, através da ligação dos autoanticorpos a antígenos glomerulares ou a antígenos nucleares externos que se depositaram no rim, além da formação de IC na circulação com posterior depósito glomerular (4, 13, 14, 15).

Como mencionado anteriormente, o neutrófilo tem importante papel na patogênese da NL, sendo recrutado através da resposta inflamatória e do sistema complemento e ativado pelo receptor Fc γ . Os neutrófilos promovem a liberação de espécies reativas de oxigênio, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias causadoras de dano tecidual direto e recrutamento de mais células do sistema imune (14). Além disso, podem sofrer uma morte celular chamada NETose onde ocorrerá liberação de nucleossomos e assim serão mais uma fonte de formação antigênica (15). A falha na remoção rápida desses ácidos nucléicos contribui para a perda de tolerância imune, ou seja, um errôneo reconhecimento deles como antígenos pelos receptores do tipo *Toll Like Receptors* (TLR) (3, 7 e 9), responsáveis pela ativação do sistema imune inato contra infecções virais, culminando na ativação de células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B que irão produzir os anticorpos específicos anti-DNA (3, 13, 14, 15). Na figura 1 estão resumidos os mecanismos fisiopatológicos da NL.

Figura 1: Fisiopatologia da Nefrite Lúpica.



Fonte: PINHEIRO, *et al.* Pediatric lupus nephritis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2019.

Através das fenestrações do endotélio glomerular ocorre a passagem dos IC circulantes para o tecido renal, que se somam aos IC produzidos *in situ*, e se depositam em qualquer compartimento do rim. O local do depósito dos IC somado ao grau de inflamação, ativação do complemento, liberação de citocinas, reação das células locais e infiltração do tecido por leucócitos irão definir a manifestação clínica de cada paciente (14, 15). Devido ao caráter crônico do LES todas essas reações acontecem continuamente com perpetuação e agravamento das lesões com o tempo, portanto é fundamental a interrupção do processo inflamatório autoimune com a terapia imunossupressora uma vez identificados sinais de atividade da doença.

Destaca-se também como responsáveis pela diversidade fenotípica da NL entre as raças, as variações genéticas relacionadas com a doença como os defeitos nos alelos codificadores dos receptores de macrófagos para imunoglobulinas e as mutações no gene da APOL-1, presentes com maior frequência entre a população negra (1). Os pacientes com dois alelos de risco para APOL-1 têm risco duas vezes e meio maior de falência renal comparado aos pacientes sem tal alteração (1, 6).

Malafrente *et. al.*, avaliaram a influência dos polimorfismos funcionais da proteína quimiotática de monócito-1 (MCP-1) no risco de desenvolvimento da NL num estudo com pacientes brasileiros, sendo 197 lúpicos e 220 controles. Os resultados mostraram que os

pacientes com genótipo -2518 G/G MCP-1 tinham 2 a 3 vezes mais risco de desenvolver NL. Estudos prévios com outras populações não encontraram a mesma associação, sugerindo uma relevância da etnia na distribuição desse gene e a associação com a NL (16).

Existem ainda muitos fatores ambientais que podem contribuir para induzir ou piorar a atividade da doença ou ainda servir de gatilho para a abertura do quadro. Através de alterações epigenéticas e indução de amplificação da resposta imune, infecções virais, bacterianas, exposição à luz ultravioleta, uso de medicações e fatores hormonais, podem influenciar no curso da doença (7, 15).

1.3 A miscigenação no Brasil

O Brasil é o país americano com maior número de afrodescendentes. Além disso, especula-se que cerca de 5 milhões de europeus migraram para o Brasil no século 19 (17) e a esses dados é somada a presença dos ameríndios que já habitavam o país na chegada de todos os outros povos. Segundo dados do IBGE de 2012 a 2016, houve uma tendência crescente do número de autodeclarados “pardos”, termo comumente utilizado como meio termo para cor da pele entre brancos e pretos, e uma redução dos autodeclarados brancos no país, o que pode significar uma miscigenação continuada até a atualidade (18). É comum a definição de ancestralidade baseada na cor da pele, o que em outros países pode ser uma correlação geralmente correta, entretanto no Brasil não é possível afirmar que essa relação funcione devido à grande mistura de raças (19).

Um estudo brasileiro fez a análise genética do cromossomo Y e DNA mitocondrial de 200 indivíduos autodeclarados brancos, recrutados de todas as regiões geográficas do Brasil, e identificou que 56% das linhagens de cromossomo Y eram de origem europeia com predomínio português. Já nas matrinhagens predominaram as origens ameríndia e africana, responsáveis por 61% da amostra (19), o que pode ser reflexo das relações envolvendo os homens de grande poder econômico que vieram ao Brasil no período colonial com as escravas que eram predominantemente africanas e ameríndias.

Alves-Silva *et. al*, analisaram o DNA mitocondrial de 247 brasileiros brancos de quatro regiões geográficas diferentes do país para determinar as contribuições das populações européias, ameríndias e africanas nas matrinhagens da população atual, mostrando 33% ser ameríndia e 28% africana. Com isso, mostrou uma contribuição matrilinear importante desses povos até os dias atuais e trouxe uma ideia da miscigenação brasileira (20).

O antropólogo e historiador Darcy Ribeiro em seu livro “O povo brasileiro” aborda uma importante característica presente no país que, apesar da sua múltipla ancestralidade, não se diferenciou em diversas minorias raciais como se observa em países europeus e americanos. O Brasil se firmou como uma unidade étnica de base ameríndia, africana e portuguesa e que absorveu grandes contingentes humanos como europeus, árabes e japoneses originando não colônias próprias de cada ancestralidade, mas os ítalo-brasileiros, teuto-brasileiros, nipo-brasileiros em meio aos *caboclos*, *sertanejos* e *gaúchos* (21).

Um estudo norte americano mostrou que, embora pacientes diagnosticados NL com características clínicas, histológicas e tratamento parecidos, a progressão para TRS e morte por causas renais foi maior em pacientes negros (5). Em um estudo brasileiro de pacientes com NL no qual foram utilizadas três definições de raça (cor da pele, haplogrupos mitocondriais e ancestralidade autossômica), identificaram 32,6% de auto-declarados pretos ou pardos, ancestralidade africana em 46,4% e 31% pelo haplogrupo mitocondrial e DNA autossômico, respectivamente. Nesse estudo, diferente do norte americano citado, não houve diferença entre evolução ou não evolução para TRS entre os pacientes afrodescendentes e os de outras raças, sugerindo que a miscigenação atribuiu um risco similar a toda população brasileira (22).

Assim, diante dessa importante multiplicidade da herança genética da população brasileira, esse povo parece se comportar com características independentes. Deve-se considerar a dificuldade em estabelecer o risco da população brasileiro no que diz respeito às diversas doenças incidentes preferencialmente em cada grupo racial, além das particularidades patológicas inerentes a esse povo, como um pior prognóstico renal, tornando ainda mais necessário o desenvolvimento de estudos epidemiológicos no país.

1.4 Histologia e manifestação clínica da NL

O envolvimento renal do LES pode ocorrer entre 30 e 60% dos casos, e cerca de 10-20% destes evoluirão para necessidade de terapia renal substitutiva em 10 a 20 anos, marcando a maior morbimortalidade que a injúria renal traz para esse grupo de pacientes e refletindo maior agressividade da doença (4). Além disso, o tratamento da NL muitas vezes exige o uso de imunossuppressores, responsáveis por uma série de eventos adversos e por vezes adicionando complicações. A NL tem apresentação clínica e histológica ampla e não é rara a dissociação clínico-histológica, fato que torna fundamental a biópsia renal. A biópsia renal, além de definir o grau de acometimento tecidual e prognóstico, é importante guia terapêutico, uma vez que o tratamento é direcionado pela clínica aliada ao padrão histológico sendo frequente na prática

clínica pacientes com apresentação aparentemente leve apresentarem achados de gravidade na histologia com indicação de tratamento imunossupressor (7).

O LES pode envolver todos os compartimentos do néfron, podendo assim apresentar diversos tipos de lesão. A doença tem como base a formação descoordenada de IC com diferentes padrões de deposição renal e graus variados de inflamação local e sistêmica. Clinicamente se manifesta desde formas assintomáticas com achados laboratoriais discretos, como hematúria e proteinúria subnefrótica, até apresentações de síndrome nefrótica, casos de perda acelerada de função renal e necessidade de terapia renal substitutiva. A International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) em 2003 classificou a NL de acordo com o padrão de acometimento renal, a saber (23):

Classe I – NL Mesangial Mínima. Caracterizada por glomérulos normais à microscopia óptica, porém com depósitos imunes à imunofluorescência (IF). Na prática clínica e nos relatos da literatura raramente se observa a classe I, pois, pela ausência de alterações laboratoriais e ausência de sintomas, nessa fase não se indica biópsia renal exceto em protocolos de pesquisa.

Classe II – NL Proliferativa Mesangial. Encontram-se glomérulos com hiperplasia mesangial e depósitos de IC nesse compartimento. O paciente apresenta-se com alterações menores no exame de urina, isto é, hematúria e proteinúria de até 500 mg/dia com função renal normal. Em geral, as alterações histológicas permanecem estáveis na maioria dos pacientes, porém em aproximadamente 20% dos casos pode haver transformação para as formas proliferativas mais graves (classes III e IV).

Classe III – NL Proliferativa Focal. Caracteriza-se pela proliferação endocapilar de células endoteliais, neutrófilos e monócitos. As lesões são focais acometendo menos de 50% do total de glomérulos na amostra. A IF mostra depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento, distribuídos em mesângio e alças capilares. Os pacientes podem apresentar somente alterações menores de exame de urina, mas espera-se que manifestem síndrome nefrítica ou mista.

Classe IV – NL Proliferativa Difusa. Nessa classe, o processo proliferativo/inflamatório endocapilar acomete mais de 50% dos glomérulos da amostra. A IF é habitualmente rica, com deposição variada de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) e frações do complemento (C1q, C4, C3), sendo denominado padrão “*full house*” quando existe a presença simultânea de três classes de imunoglobulinas e dois componentes do complemento. A NL difusa é a classe histológica

mais frequentemente encontrada em biópsias de pacientes com LES (algo em torno de 60% das biópsias de NL), manifestando-se, em geral, por síndrome nefrítica ou mista. Não há exatidão na literatura da porcentagem de IF *full house* encontrada, bem como, se há influência desse dado na sobrevida do paciente. Nessa classe também pode haver a apresentação de Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva, contudo, em geral não ocorre a forma crescêntica, isto é, mais de 50% dos glomérulos da amostra com crescentes.

Classe V – NL Membranosa. É o padrão histológico caracterizado por depósitos imunes predominando no espaço subepitelial do glomérulo, em geral associados à hiperplasia mesangial, com depósitos de imunoglobulinas e complemento nessas regiões. Os pacientes se apresentam com síndrome nefrótica pura e função renal normal, e acredita-se ter um melhor prognóstico, porém é uma forma pouco encontrada. Também há uma variedade na frequência dessa forma, entre 13 e 20%, bem como o não conhecimento da frequência de *full house* à IF e o impacto deste achado na evolução. A classe V pode vir associada à classe III ou IV.

Classe VI – NL Esclerosante Avançada. Esse padrão se caracteriza pela presença de lesões cicatriciais e esclerosantes avançadas em mais de 90% dos glomérulos. O quadro clínico correspondente é o da doença renal crônica, sem indicação de tratamento imunossupressor, exceto se ocorrerem manifestações de atividade sistêmica extrarrenal do LES.

A importância da biópsia renal se mostra clara nos critérios diagnósticos mais recentemente propostos pelo European League Against Rheumatism (EULAR) juntamente com o American College of Rheumatology (ACR) (*2019 EULAR/ACR Classification Criteria*), dentre os quais a presença de achados histológicos compatíveis com nefrite lúpica classe III ou IV associado à positividade do FAN são suficientes para o diagnóstico de LES (24).

Além de diagnosticar e classificar a NL, a biópsia também é essencial para demonstrar a presença de outras causas de injúria renal, como a microangiopatia trombótica (MAT), podocitopatia do lúpus, nefrite tubulointersticial, necrose tubular aguda, doença renovascular e nefrotoxicidade relacionada à terapia. Ressalta-se ainda a relevância de utilizar o tratamento de forma guiada para o tipo de lesão, aumentando assim a probabilidade de sucesso terapêutico (6, 25).

No que concerne a MAT, é importante ressaltar que não há atualmente padronização para abordagem das lesões vasculares na NL. Entretanto, recentemente tem sido demonstrado associação da presença de lesões de MAT com piores desfechos de sobrevida renal, sendo,

portanto, de grande valia uma atenção a presença dessa injúria. A literatura sobre o assunto ainda é pobre, com frequências da MAT em biópsias de NL relatadas de 8 a 24%, números possivelmente subestimados exatamente pela não inclusão desse agravo na classificação histológica da doença (25).

A MAT pode acontecer em diversas patologias e, na NL, está associada a diversos mecanismos patogênicos como a síndrome antifosfolípide, síndrome hemolítico-urêmica, hipertensão acelerada maligna, gestação e uso de inibidores de calcineurina. É caracterizada fundamentalmente pela lesão endotelial seguida de coagulação intravascular e mecanismos de reparação, podendo acometer, a nível renal, desde pequenas artérias até capilares glomerulares. Histologicamente pode-se observar formação de trombos de fibrina com estreitamento ou obliteração luminal (artérias, arteríolas ou capilares), necrose fibrinóide da parede vascular, duplicação das alças capilares e aspecto de casca de cebola na parede de artérias e arteríolas (26, 27).

Além de todo o exposto anteriormente, destaca-se ainda o valor da biópsia renal após alguns anos da apresentação do LES. Com o passar do tempo, a depender da gravidade, tratamento instituído e resposta à terapia na NL, uma parcela dos pacientes evoluirá com doença renal crônica manifestada com proteinúria e/ou piora de função, e a equipe médica se vê diante da dúvida entre nova atividade da doença ou cronicidade. Em boa parte dos casos essa dúvida só poderá ser sanada com uma nova biópsia renal que mostrará histologicamente quais características das lesões, principalmente no que concerne à reversibilidade destas. Para essa avaliação, calculam-se os índices de atividade e cronicidade, que são escores semiquantitativos elaborados por Morel-Maroger e Austin (tabela 1), pontuam de 0 a 24 e 0 a 12 respectivamente, e são importantes ferramentas para guiar terapia e avaliação prognóstica (23).

Tabela 1: Índices de atividade e cronicidade.

Índices de atividade	Faixa de scores
Hiper celularidade endocapilar	0-3
Infiltração leucocitária	0-3
Depósitos hialinos subendoteliais	0-3
Necrose fibrinóide/cariorrexe	0-3 (2x)
Crescentes celulares	0-3 (2x)
Inflamação intersticial	0-3
Total	0-24
Índices de cronicidade	Faixa de scores
Glomérulos escleróticos	0-3
Crescentes fibrosas/fibrocelulares	0-3
Atrofia tubular	0-3
Fibrose intersticial	0-3
Total	0-12

Adaptado-- Morel-Maroger e Austin. Fonte: SOARES, Maria Fernanda, *et. al.* Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2005

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Diante do exposto, esse estudo tem por objetivo descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes ao diagnóstico de Nefrite Lúpica no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1999 a 2015.

2.2 Objetivos secundários

- 1- Descrever o perfil histopatológico das biópsias de pacientes com nefrite lúpica, frequência das classes histológicas, do padrão *full house* à IF, índices de atividade e cronicidade.
- 2- Demonstrar a frequência da microangiopatia trombótica e possível relação com gravidade da doença.
- 3- Avaliar o perfil imunológico da população estudada, traduzido pela prevalência de hipocomplementenemia e da positividade dos autoanticorpos anti-DNA, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, fator reumatóide, p-ANCA e c-ANCA, no momento da biópsia renal.
- 4- Verificar a frequência de remissão da nefrite lúpica (se parcial ou completa, ou se NL refratária).
- 5- Identificar quais características podem ser fatores de risco para um pior prognóstico renal.

3. Métodos

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo descritivo dos pacientes diagnosticados com Nefrite Lúpica, biopsiados no Serviço de Nefrologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1999 a 2015. A coleta de dados foi feita através do sistema de prontuário eletrônico da instituição e do sistema de visualização de exames laboratoriais e anatomopatológicos e foram incluídos em tabela própria desenvolvida para a pesquisa. O diagnóstico de LES foi estabelecido de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* de 1982, uma vez que foram os mais utilizados ao longo do período estudado (24).

3.1 Dados analisados

Os dados epidemiológicos coletados no momento da biópsia renal foram idade, sexo e raça, esta última sendo considerada de acordo com o autorreferido no prontuário médico. Os dados clínicos foram o tempo decorrido do início dos sintomas de NL até a realização da biópsia renal dividido em menor que 6 meses (aqui chamado de grupo com biópsia precoce) e maior ou igual a 6 meses (aqui chamado de grupo biópsia tardia), se se tratava de rebiópsia ou não, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e presença de diabetes mellitus (DM). Hipertensão arterial sistêmica foi considerada quando pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg ou quando paciente em uso de anti-hipertensivos (28). Diabetes mellitus foi considerado quando hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% e/ou duas glicemias de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dL (29).

Os parâmetros laboratoriais iniciais foram os coletados no momento da realização da biópsia renal, sendo eles: presença de hematúria, leucocitúria, valor da proteinúria de 24h ou relação proteína/creatinina na urina isolada, albumina sérica e creatinina sérica, consumo de complemento (utilizados C3 e C4 séricos), positividade dos autoanticorpos anticoagulante lúpico, anticardiolipina, fator antinúcleo (FAN), fator reumatóide, anti-DNA de fita-dupla (anti-dsDNA) e anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). O clearance de creatinina foi calculado utilizando a equação desenvolvida pela Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (30).

Os valores de referência de alguns exames laboratoriais são: C3 (90-180 mg/dL), C4 (10-38 mg/dL), anticoagulante lúpico (razão <1,2), anticardiolipina (<10 GPL U/mL), FAN (negativo), fator reumatóide (<10 U/mL), anti-dsDNA (<20 U/mL), ANCA (negativo).

A biópsia renal foi descrita usando a classificação histológica da ISN/RPS (31), acrescentados os dados de presença de crescentes e se caracterizada forma crescêntica, índices de atividade e cronicidade e se presença de microangiopatia trombótica, conforme laudo do patologista renal. No que concerne à IF, foi descrito positivo ou negativo para a presença das imunoglobulinas A, G e M e das frações do complemento C1q e C3, e verificada a frequência do padrão *full-house*. Todos os dados da histologia foram da biópsia renal ao diagnóstico e não houve revisão dessas biópsias para este estudo.

Sobre o tratamento da NL e sua evolução, foram identificados os pacientes que estavam com imunossupressão dupla há mais de 30 dias antes da biópsia renal e descritas as drogas escolhidas para indução de resposta terapêutica a partir do momento da biópsia. Além disso, foi avaliada a resposta terapêutica traduzida pelo valor da proteinúria, creatinina sérica e hematúria após 3 meses, 6 meses e 5 anos contados a partir do início da terapia de indução. A creatinina dos 5 anos foi confirmada em 2 exames com intervalo de pelo menos 3 meses entre eles.

A classificação da resposta terapêutica seguiu o estabelecido pelo KDIGO, ou seja, resposta completa se normalização de creatinina sérica e nível da proteinúria menor que 500mg/dia dentro de 6 meses (isto é, ao final da terapia de indução), resposta parcial se creatinina sérica estável ou elevação de 25% do valor ao diagnóstico e queda da proteinúria em 50% do valor ao diagnóstico dentro de valor abaixo de 3,5g/dia ao final de 6 meses, e refratário se piora da função renal em 3 meses ou não atingir nenhuma das remissões no período de 6 meses (32). Também foi considerada resposta parcial quando houve normalização ou queda em pelo menos 50% do valor anterior da creatinina após 6 meses da indução terapêutica, mesmo sem melhora da proteinúria.

Por ser um tempo de análise entre os anos de 1999 e 2015, os pacientes foram divididos para comparações entre eles em períodos de 5 anos, isto é, pacientes com diagnóstico de 1999 a 2004, 2005 a 2009 e 2010 a 2015.

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de NL no referido serviço e no tempo estipulado, maiores de 13 anos, que tenham sido submetidos a biópsia renal e apresentem dados clínicos, laboratoriais, de histologia renal e de tratamento em prontuário eletrônico.

Foram excluídos os pacientes sem biópsia renal ou com biópsia pouco representativa, traduzida por menos de 5 glomérulos à microscopia óptica. Também foram excluídos os

pacientes sem registro em prontuário do momento do início dos sintomas. Na figura 2 descrevemos o fluxograma do número de pacientes incluídos e excluídos do estudo.

3.3 Aspectos Éticos

Esta pesquisa atendeu à Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12 de dezembro de 2012 (33) em especial atenção ao sigilo e não divulgação dos nomes dos pacientes nem de qualquer profissional envolvido na assistência daqueles incluídos no estudo, preservando assim a identidade de todos. Por tratar-se de pesquisa observacional epidemiológica, este estudo solicitou dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido ao Comitê de Ética em Pesquisa o qual foi aprovado pelo número 45817321.2.0000.0068.

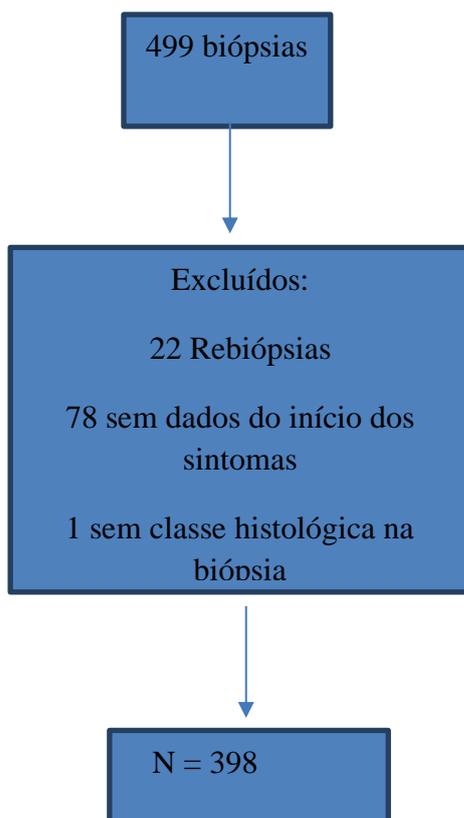
3.4 Análise estatística

Com relação aos dados, as variáveis qualitativas foram apresentadas em porcentagens ou valor absoluto e as variáveis quantitativas em medidas de tendência central e dispersão, sendo as simétricas com média e desvio-padrão e as assimétricas com mediana e variação interquartil. O teste de normalidade utilizado foi o de Kolmogorov Smirnov. A comparação entre os três grupos de acordo com a época do diagnóstico foi feita, para os dados quantitativos com distribuição normal, através do teste de ANOVA oneway e para os dados não paramétricos o teste de Kruskal Wallis. As variáveis qualitativas foram analisadas com o teste de qui-quadrado. Na comparação de dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney para os dados numéricos e com o teste de Fisher para os dados qualitativos. Foi realizada uma análise multivariada dos dados dos pacientes que evoluíram para TRS e os que não evoluíram, através da regressão de COX e, para isso, foram consideradas apenas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise univariada. Foi realizada uma curva ROC com o índice de cronicidade da biópsia renal e a taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73m² após 5 anos de seguimento. As correlações entre os índices de atividade e cronicidade versus creatinina e proteinúria do momento da biópsia renal e dos períodos subsequentes (após 3 meses, 6 meses e 5 anos da biópsia), foram realizadas utilizando o teste de Pearson se distribuição normal e teste de Spearman se não normal. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. O programa utilizado foi o GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) e o SPSS 13.0.

4. Resultados

O número total da amostra foi de 398 pacientes com NL diagnosticada por biópsia renal, com mediana de idade de 30 (22,2-40) anos, predominando o sexo feminino (n= 343/86,2%) e os autodeclarados brancos (55,7%). A maioria dos pacientes apresentava HAS (71,5%) e somente 17 pacientes (5%) tinham DM. Com relação a dados laboratoriais ao diagnóstico, a mediana de proteinúria foi de 3,1 (1,6-5,6) g/dia, a presença de hematúria ocorreu em 80,3%, a mediana da albumina sérica foi de 2,6 (2,1-3,3) g/dl e a mediana da creatinina sérica de 1,4 (0,89-2,3) mg/dl. O consumo de complemento foi analisado em 373 pacientes e tanto o C3 quanto o C4 estavam baixos em 228 pacientes (62,8%), somente o C3 baixo com C4 normal ocorreu em 61 pacientes (17%) e somente o C4 baixo com C3 normal em 4 pacientes (1,1%). Em 10 pacientes havia o dado apenas do C3, sendo todos abaixo do valor normal. Assim, complemento normal ao diagnóstico foi encontrado em 70 pacientes (19,3%). O FAN foi analisado em 370 pessoas e foi negativo em 22 (5,9%).

Figura 2. Fluxograma do número de pacientes incluídos e excluídos da amostra.



A tabela 2 traz as comparações entre os pacientes divididos em três períodos de cinco anos, sendo o primeiro de 1999 a 2004 (n= 116), o segundo de 2005 a 2009 (n= 119) e o terceiro de 2010 a 2015 (n= 163). A análise comparativa mostra que os pacientes do primeiro período eram mais jovens e houve uma maior porcentagem de pacientes que se autodeclararam brancos no último período, com diferença estatística significativa. No primeiro período as medianas da creatinina (1,5 (1-2,6) vs. 1,3 (0,8-2,7) vs. 1,3 (0,8-2,2) mg/dl, p=0,04) e proteinúria (3,9 (2,2-6) vs. 4 (1,9-6,1) vs. 2,3 (1-4,6) g/dia, p<0,0001) eram mais elevadas comparadas ao terceiro período. Corroborando com esses achados, a maior porcentagem de pacientes biopsiados tardiamente também ocorreu no primeiro período (65,5% vs. 45,4 vs. 48,5, p=0,0056). Não houve diferença na frequência das classes histológicas da NL, havendo sempre o predomínio da classe IV sozinha ou associada a V, entre 61 e 74,1%. A mediana do índice de atividade da biópsia renal foi maior no intervalo de 2010-2015 (4 (3-5) vs. 4 (3-6) vs. 6 (3-9), p=0,0005), sem diferença estatística na comparação da mediana do índice de cronicidade. Não houve diferença no tratamento, ou melhora da resposta terapêutica nem da frequência de doença renal crônica ou terapia renal substitutiva após 5 anos da biópsia renal ao longo do tempo, havendo, contudo, uma tendência a menor ocorrência de terapia renal substitutiva no último período de estudo.

Tabela 2: Características clínicas, laboratoriais e histológicas separadas por períodos.

	1999-2004 N = 116	2005-2009 N = 119	2010-2015 N = 163	P
Idade (anos) (IQ)	27 (21-36)	30 (23,3-40,6)	31 (24-42)	0,0068
Sexo Feminino (n/%)	98/84,5	102/85,7	143/87,7	0,66
Etnia Branca (n/%)	56/48	58/47,8	106/65	0,0014
HAS (n/%)	75/64,6	88/73,9	115/70,6	0,37
Creatinina sérica (mg/dL) (IQ)	1,5 (1-2,6)	1,3 (0,8-2,7)	1,3 (0,8-2,2)	0,04
Proteinúria (g/dia) (IQ)	3,9 (2,2-6)	4 (1,9-6,1)	2,3 (1-4,6)	<0,0001
Tempo biópsia: >6 meses (n/%)	76/65,5	54/45,4	79/48,5	0,0056
Tempo biópsia: <6 meses (n/%)	40/34	65/54,6	84/51,5	0,0056
CLASSES HISTOLÓGICAS				
III ou III+V (n/%)	17/14,6	20/16,8	32/19,6	0,64
IV ou IV+V (n/%)	86/74,1	78/65,5	99/61	0,13
V (n/%)	11/9,5	15/12,6	27/16,6	0,24
Índice de atividade (IQ)	4 (3-5)	4 (3-6)	6 (3-9)	0,0005
Índice de cronicidade (IQ)	3 (1-4,5)	3 (1-5)	3 (1-4)	0,64
TRATAMENTO DE INDUÇÃO E EVOLUÇÃO (n/%)				
Ciclofosfamida	53/79,1	76/80,8	114/71,4	0,2
Micofenolato	7/10,4	9/9,6	31/19,2	0,09
Corticóide isolado	3/4,5	3/3,2	1/0,6	0,4
Sem indução	4/3,5	6/5	15/9	0,34
Resposta completa	12/13	18/16,7	33/24,1	0,12
Resposta parcial	53/57,6	53/50	50/36,5	0,007
Refratário	27/29,3	36/33,3	54/39,4	0,32
DRC aos 5 anos ClCr <60ml/min (n/%)	16/20*	15/14,7 [#]	30/21,7 [‡]	0,38
Terapia renal substitutiva (n/%)	15/18,5*	20/19,6 [#]	18/13 [‡]	0,35
Óbito (n/%)	1/1,2*	2/1,9 [#]	5/3,6 [‡]	0,6

IQ: Intervalo Interquartil.

DRC – Doença renal crônica não incluindo pacientes em terapia renal substitutiva; *N=81; #N=102; ‡N=138.

Considerando o tempo do início dos sintomas relacionados a NL como edema, hipertensão e alteração de exame de urina e função renal, até a realização da biópsia renal, em 189 pacientes (47,5%) esse tempo foi menor que 6 meses (grupo precoce) e em 209 pacientes (52,5%) esse tempo foi maior ou igual a 6 meses (grupo tardio). Na tabela 3 está a comparação dos dados ao diagnóstico dos pacientes do grupo precoce vs o tardio, não havendo significância estatística entres esses grupos em relação a dados clínicos e laboratoriais. Entretanto, observa-se mais pacientes com terapia imunossupressora por mais de 30 dias antes da biópsia no grupo tardio.

Tabela 3. Dados Clínicos e Laboratoriais ao diagnóstico dos pacientes biopsiados antes de seis meses e a partir de seis meses dos sinais e sintomas de Nefrite Lúpica.

	Amostra total N=398 biópsias	Biópsia renal < 6 meses dos sintomas N= 189	Biópsia renal ≥ 6 meses dos sintomas N= 209	P
Idade (anos) (IQ)	30 (22,2-40)	29 (22-40)	30 (23-40)	0,48
Sexo Feminino (n/%)	343/86,2	158/83,6	185/88,5	0,42
Etnia Branca (n/%)	220/55,2	110/58,2	110/52,6	0,56
Etnia Preta e parda (n/%)	178/44,8	79/41,8	99/47,4	0,47
HAS (n/%)	278/71,5	132/71	146/71,9	1,0
Diabetes Mellitus (n/%)	17/5	11/6,7	6/4,1	0,32
Hematuria (n/%)	319/80,3	153/81,4	166/79,4	1
Leucocitúria (n/%)	153/38,5	81/43	72/34,4	0,24
Albumina sérica (mg/dL) (IQ)	2,6 (2,1-3,3)	2,5 (2,1-3,1)	2,8 (2,2-3,4)	0,56
Creatinina sérica (mg/dL) (IQ)	1,4 (0,89-2,3)	1,4 (0,85-2,5)	1,4 (0,9-2,3)	0,75
FAN negativo* (n/%)	22/5,9	10/5,6	12/6,2	1
Complemento C3 e/ou C4 baixos [†] (n/%)	303/81,2	150/82,4	153/80,1	0,48
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²) (IQ)	56 (29-94)	57 (30-95)	54 (27-93,2)	0,57
Proteinúria (g/dia) (IQ)	3,1 (1,6-5,6)	3,7 (1,8-5,9)	2,9 (1,5-5,2)	0,11
Tratamento imunossupressor prévio (>30 dias) (n/%)	80/30,8	27/18,6	53/34,6	0,03

IQ: Intervalor interquartil.

*Analisado em 371 pacientes do grupo total, 179 do grupo < 6 meses e 192 do grupo ≥ 6 meses.

[†]Analisado em 373 pacientes do grupo total, 182 do grupo < 6 meses e 191 do grupo ≥ 6 meses.

p em comparação ao grupo < 6 meses e ≥ 6 meses entre os sintomas de NL e a biópsia renal.

Quanto a positividade dos autoanticorpos, o FAN foi positivo em 94,1% dos pacientes, anti-DNA em 279 pacientes (77,7%) e o anticardiolipina em 60 pacientes (27,1%), sendo os autoanticorpos com as maiores frequências de positividade. O ANCA, fator reumatóide e o anticoagulante lúpico tiveram frequência de positividade próximas a 10% nessa amostra, entretanto em todos eles houve uma ausência de dados considerável (167, 154 e 185 pacientes com dados faltantes, respectivamente).

Histologicamente houve predomínio da classe IV, que ocorreu em 201 biópsias (50,5%), seguida da classe III em 46 (11,6%), classe V em 53 (13,3%), classe IV+V em 62 (15,6%), III+V em 23 (5,8%), 2 biópsias com classe I, 10 biópsias com classe II e uma com classe VI. A presença de crescentes ocorreu em 59,3% das biópsias, entretanto, com menos de 10% de forma crescêntica. A mediana do índice de atividade foi de 5 (3-7) e do índice de cronicidade de 3 (1-5), e em 33 pacientes (8,3%) observou-se a presença de MAT. Na IF, o padrão *full-house* foi observado em 124 pacientes (33,7%) e em 49 (13,3%) não havia depósito de imunoglobulina G. Na tabela 3 está a comparação dos dados da histologia renal dos pacientes do grupo precoce vs o tardio. O índice de cronicidade foi mais baixo no grupo biopsiado com menos de 6 meses, 2(1-4) vs 3 (2-5), $p= 0,003$, com índice de atividade maior nesse mesmo grupo (5 (3-8) vs. 4 (3-6), $p= 0,006$) (Tabela 4).

Tabela 4. Dados da biópsia renal diagnóstica dos pacientes biopsiados antes de seis meses e a partir de seis meses dos sinais e sintomas de Nefrite Lúpica

	Amostra total n=398	Biópsia renal < 6 meses dos sintomas n= 189	Biópsia renal ≥ 6 meses dos sintomas n= 209	P
Classe III (n/%)	46/11,6	19/10	27/12,9	0,65
Classe IV (n/%)	201/50,5	109/57,7	92/44	0,08
Classe III +V (n/%)	23/5,8	9/4,8	14/6,7	0,76
Classe IV +V (n/%)	62/15,6	23/12,2	39/18,7	0,24
Classe V (n/%)	53/13,3	24/12,7	29/13,9	1
Presença de crescentes (n/%)	236/59,3	116/61,7	120/57,4	0,56
Forma crescêntica (n/%)	37/9,3	16/8,5	21/10	1
Índice de atividade (IQ)	5 (3-7)	5 (3-8)	4 (3-6)	0,006
Índice de cronicidade (IQ)	3 (1-5)	2 (1-4)	3 (2-5)	0,003
IF full house (n/%)	124/33,7	67/35,4	57/30,1	0,54
MAT (n/%)	33/8,3	14/7,5	19/9	1

p em comparação ao grupo < 6 meses e ≥ 6 meses entre os sintomas de NL e a biópsia renal

IQ: Intervalo Interquartil

Considerando apenas os 70 pacientes com complemento sérico normal, ainda assim houve predomínio das classes proliferativas (68,6%), sendo 19 pacientes (27,1%) da classe membranosa e 3 (4,3%) classe II.

Foi avaliada a resposta terapêutica em 336 pacientes através da creatinina sérica, valor da proteinúria e presença de hematúria nos períodos de 3 meses e 6 meses a partir do momento da biópsia renal. Ao 6º mês pós biópsia, a mediana da creatinina foi de 0,92 (0,73-1,3), da proteinúria 1 (0,44-2,28) e 63% dos pacientes ainda apresentavam hematúria. A maioria dos pacientes teve alguma resposta ao tratamento, principalmente resposta parcial (46,4%) e 34,8% não tiveram nenhuma resposta. Na tabela 5 está a comparação dos grupos de biópsia precoce e tardia quanto aos dados de resposta terapêutica. A frequência de resposta completa verificada aos 6 meses após a biópsia renal foi estatisticamente mais relevante no grupo biopsiado mais precoce (p=0,04) e, além disso, a frequência de refratários foi maior no grupo biopsiado mais tardiamente (p=0,02).

Após 5 anos o total de pacientes em acompanhamento foi 321, aqueles que não evoluíram para diálise apresentaram medianas de creatinina sérica de 0,84 (0,7-1,2) mg/dl, com CKD-EPI de 93 (62-113) ml/min/1,73m² e proteinúria 0,35 (0,14-0,8) g/dia. A evolução para diálise ou transplante renal ocorreu em 53 (16,4%) pacientes, sendo que houve uma frequência maior desse evento no grupo de biópsia tardia, com valor de p=0,03 em comparação com o grupo biópsia precoce (Tabela 5).

Comparando os 53 pacientes que evoluíram com terapia renal substitutiva com os demais que mantiveram seguimento e não necessitaram de TRS (n=268), no momento da biópsia renal apresentavam como diferenças estatisticamente significativas uma maior creatinina sérica ao diagnóstico de 3,00 (1,30-4,57) vs 1,16 (0,80-1,84) mg/dl, com p<0,0001, índice de cronicidade mais alto 5,00 (3,00-7,00) vs 2,00 (1,00-4,00) com p<0,0001. Observou-se também que os pacientes em diálise foram os que foram biopsiados mais tardiamente 66% vs 49,2%, p =0,0027 (Tabela 6). Na análise multivariada, o índice de cronicidade elevado foi fator independente para a progressão para terapia renal substitutiva (Tabela 7).

Tabela 5. Dados de resposta terapêutica dos pacientes biopsiados antes de seis meses e com mais de seis meses do início dos sintomas de Nefrite Lúpica.

	Amostra total N= 336	Biópsia renal < 6 meses dos sintomas N= 165	Biópsia renal ≥ 6 meses dos sintomas N= 171	p#
DADOS DO 3º MÊS PÓS BIÓPSIA RENAL				
Creatinina sérica (mg/dL) (IQ)	1 (0,77-1,39)	0,9 (0,73-1,25)	1,01 (0,8-1,53)	0,0018
Proteinúria (g/dia) (IQ)	1,63 (0,71-3,4)	1,77 (0,66-3,15)	1,5 (0,7-3,5)	0,98
DADOS DO 6º MÊS PÓS BIÓPSIA RENAL				
Creatinina sérica (mg/dL) (IQ)	0,92 (0,73-1,3)	0,9 (0,7-1,22)	1 (0,77-1,4)	0,03
Proteinúria (g/dia) (IQ)	1 (0,44-2,28)	0,8 (0,37-1,89)	1,18 (0,5-2,4)	0,02
Resposta completa (n/%)	63/18,7	40/24,2	23/13,4	0,04
Resposta parcial (n/%)	156/46,4	81/49	75/43,8	0,47
Não resposta (n/%)	117/34,8	44/26,7	73/42,7	0,02
Tratamento de indução (n/%)				
Ciclofosfamida	243/75,5 [#]	129/80,6 ⁺	114/70,3 [§]	0,14
Micofenolato	47/14,6 [#]	20/12,5 ⁺	27/16,7 [§]	0,41
Corticóide sozinho	7/2,2 [#]	3/1,9 ⁺	4/2,5 [§]	1
Sem indução	25/7,8 [#]	8/5 ⁺	17/10,5 [§]	0,28
DADOS 5 ANOS PÓS BIÓPSIA RENAL				
DRC (CKDEPI<60ml/min/1,73m ²)(n/%)	61/19 [*]	24/15,6 [†]	37/22,4 [‡]	0,27
Diálise (n/%)	53/16,5 [*]	18/11,8 [†]	35/21,2 [‡]	0,03
Óbitos (n/%)	8/2,5 [*]	3/1,9 [†]	5/3 [‡]	0,72

p em comparação ao grupo < 6 meses e ≥ 6 meses entre os sintomas de NL e a biópsia renal.

IQ: Intervalo Interquartil; DRC – Doença renal crônica não incluindo pacientes em terapia renal substitutiva.

#N=322; ⁺n = 160; [§]n = 162.

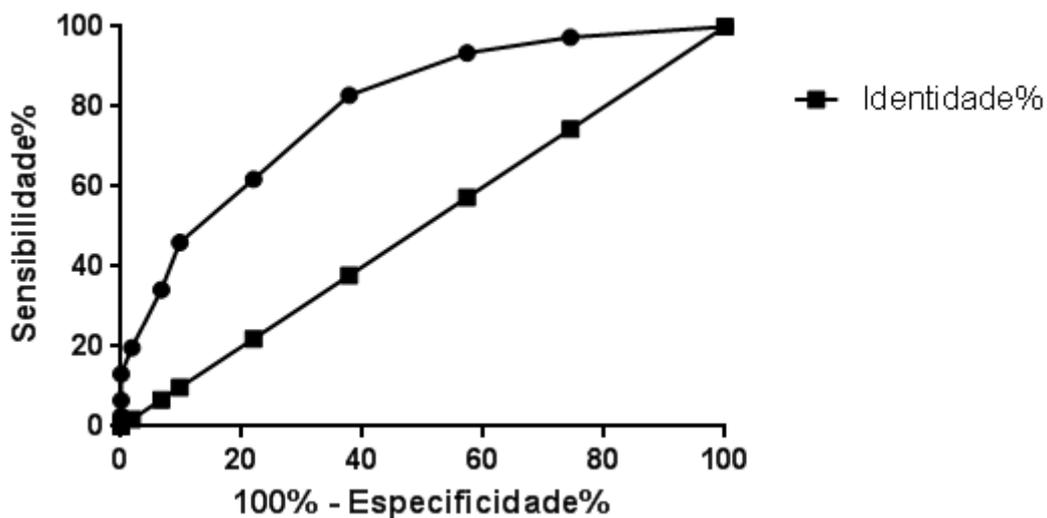
*N=321; [†]n = 153; [‡]n = 168.

Não houve correlação do índice de atividade com creatinina ou proteinúria ao diagnóstico, tampouco com 3 meses, 6 meses e 5 anos pós biópsia renal. Contudo, o índice de

cronicidade teve correlação positiva com a creatinina inicial, de 3 meses, 6 meses e 5 anos após biópsia renal, com $r=0,56$ e $p<0,0001$, $r=0,51$ e $p<0,0001$, $r=0,51$ e $p<0,0001$ e $r=0,38$ e $p<0,0001$, respectivamente.

Com relação ao índice de cronicidade ao diagnóstico e o clearance de creatinina após cinco anos de seguimento, percebemos que os que evoluíram com clearance de creatinina <60 ml/min/1,73m² tinham uma mediana de índice de cronicidade de 4 (3-6) e os ≥ 60 ml/min/1,73m² de 2 (0-3). Construindo uma curva ROC com esses dados encontramos uma área sob a curva de 0,79 com CI de 0,73 a 0,875 e $p<0,0001$, sendo o ponto do índice de cronicidade de 4, o que confere uma sensibilidade de 46% e especificidade de 90,2% para maior risco de evolução para clearance de creatinina <60 ml/min/1,73m²(Figura 3).

Figura 3: Índice de Cronicidade e Clearance de Creatinina <60 mL/min/1,73 m² após cinco anos de acompanhamento



Índice de Cronicidade	Sensibilidade (%)	CI 95%	Especificidade (%)	CI 95%
0	97,37	90,81% to 99,68%	25,61	19,12% to 33,00%
1	93,42	85,31% to 97,83%	42,68	35,00% to 50,63%
2	82,89	72,53% to 90,57%	62,20	54,30% to 69,64%
3	61,84	49,98% to 72,75%	78,05	70,93% to 84,13%
4	46,05	34,55% to 57,87%	90,24	84,64% to 94,32%
5	34,21	23,71% to 45,99%	93,29	88,32% to 96,60%
6	19,74	11,49% to 30,46%	98,17	94,75% to 99,62%
7	13,16	6,494% to 22,87%	100,0	97,78% to 100,0%
8	6,579	2,170% to 14,69%	100,0	97,78% to 100,0%
9	2,632	0,3203% to 9,185%	100,0	97,78% to 100,0%
> 10	1,316	0,03331% to 7,114%	100,0	97,78% to 100,0%

Vinte pacientes tiveram uma segunda biópsia renal e um paciente teve duas rebiópsias ao longo do período do estudo. Dentre eles, 13 (61,9%) pacientes tinham classe IV inicialmente e, na segunda biópsia, 10 (76,9%) mantiveram essa classe histológica renal e os demais mudaram para classe II. Três pacientes (14,3%) tinham classe III inicialmente, sendo dois classe III+V, e nas rebiópsias dois mudaram para classe IV e um para classe V. Dois pacientes (9,5%) abriram o diagnóstico de NL com classe V e, na segunda biópsia, converteram para classes proliferativas sendo uma classe IV+V e a outra III+V. Por fim, três (14,3%) tinham classe histológica II na primeira biópsia renal, incluindo o único paciente com 3 biópsias, um manteve a classe histológica, e os demais trocaram para classes proliferativas, sendo um para classe IV e o outro para classe III.

Tabela 6. Análise univariada dos dados à biópsia renal e resposta após seis meses da biópsia renal, entre os que evoluíram para terapia de substituição renal versus os que não evoluíram.

	Evolução para Terapia de substituição renal n=53	Não Evolução para Terapia de substituição renal n = 268	P
Idade (anos)	26 (20,50-37)	30 (23-40)	0,11
Sexo feminino (n/%)	43/81,1	233/86,9	0,44
Etnia branca (n/%)	29/54,7	135/50,3	1
Etnia Preta e Parda (n/%)	24/45,3	133/49,7	1
Creatinina sérica (mg/dl)	3 (1,30-4,57)	1,16 (0,80-1,84)	<0,0001
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	22 (12,50-68,25)	65 (41-102)	<0,0001
Proteinúria (g/dia)	4,20 (2-6)	3,22 (1,47-5,58)	0,08
Biópsia renal precoce (n/%)	18/34	136/50,8	0,0027
Biópsia renal tardia (n/%)	35/66	132/49,2	
Índice de atividade	5 (3-7)	4 (3-7)	0,17
Índice de cronicidade	5 (3-7)	2 (1-4)	<0,0001
Não respondedores (n/%)	22/41,5	95/35,4	0,46

Tabela 7. Análise multivariada dos dados dos pacientes com nefrite lúpica comparando os que evoluíram com necessidade de TRS com os que não evoluíram.

	Wald	p	Coef (B)*	CI 95% para Coef(B)
Creatinina sérica inicial	3,25	0,071	1,22	0,98-1,52
Proteinúria inicial	0,83	0,360	1,04	0,95-1,14
Índice de atividade	0,84	0,357	1,04	0,94-1,16
Índice de cronicidade	4,92	0,026	1,15	1,01-1,30
Biópsia renal tardia	3,56	0,059	2,11	0,97-4,58

*Coef(B): Coeficiente beta

5. Discussão

O LES é uma doença autoimune multifatorial com influência genética comprovadamente relevante com relação a gravidade e frequência de ocorrência. O Brasil tem uma das populações mais miscigenadas do mundo, sendo muito difícil, portanto, a associação das características fenotípicas do paciente com sua ancestralidade, dificultando assim a previsão do prognóstico de cada indivíduo baseada nesse dado epidemiológico. Os estudos descritivos sobre acometimento, gravidade e evolução da NL nessa população são fundamentais para definir as características próprias desse povo.

Nosso estudo, no que diz respeito às características clínicas e laboratoriais, manteve o esperado predomínio de mulheres jovens, com alteração da função renal, HAS e proteinúria elevada, dados que mostram a gravidade da doença nessa amostra. Esses dados são parecidos com o encontrado por Colares et al. (22) numa amostra de 196 pacientes brasileiros com NL. Diferente do esperado na população brasileira, a maioria foi de autodeclarados brancos (55,7%), o que pode ser explicado pelo aumento da população parda no país ao longo dos anos, analisados pelo censo do IBGE 2011 (18), além de refletir a autopercepção dessa população. Na divisão da amostra por períodos de 5 anos, ficou evidente o maior número de autodeclarados brancos no período mais atual, corroborando também com o censo do IBGE 2011. O aumento da população parda no Brasil pode ser explicado pela grande miscigenação que ocorreu na formação da base da população brasileira, e esse processo permanece acontecendo até os dias de hoje. Lins *et. al.*, analisou 28 polimorfismos de nucleotídeo único que trazem informações sobre ancestralidade e concluiu que indivíduos não miscigenados são muito raros e ainda que a principal contribuição genética do brasileiro é a européia (34). Essa informação combinada com o fato dos indivíduos autodeclarados brancos do nosso estudo terem a mesma proporção de evolução para TRS que os autodeclarados negros e pardos, mostra que, com a miscigenação do povo brasileiro, o risco de pior evolução se aplica igualmente a toda a população, independente se o indivíduo é branco, pardo ou negro.

A mediana de idade dos pacientes do primeiro período foi menor, apesar disso, esse grupo teve a menor frequência de pacientes biopsiados com menos de 6 meses do início dos sintomas, mostrando que, com o passar do tempo, houve uma tendência de atrasar menos a realização da biópsia renal nos pacientes com LES. Faurschou *et. al*, analisaram os fatores de risco associados com falência renal e encontrou que os pacientes biopsiados após 6 meses do início dos sintomas (hematúria, proteinúria e alteração da função renal) tinham nove vezes mais risco de desenvolver doença renal terminal (35), o que reforça a importância de não atrasar a biópsia renal para instituição de terapia guiada pela histologia o quanto antes possível. Vale ressaltar, entretanto, que na impossibilidade da realização precoce dessa biópsia o tratamento não deve ser retardado (32). Os pacientes do período mais antigo tinham mediana de creatinina e proteinúria maior comparados aos outros períodos, menor mediana do índice de atividade e maior frequência de biópsias tardias, refletindo maior gravidade do grupo, provavelmente relacionada com demora no acesso ao serviço de saúde ou mesmo tentativas inadequadas de tratamento não guiado pela histologia renal.

Do ponto de vista imunológico, foi registrado complemento normal em um quinto da amostra, a maioria tinha consumido ambas as frações C3 e C4, predominando o consumo do C3 em toda a amostra. Os pacientes com complemento normal não parecem ter menos gravidade, uma vez que também houve predomínio das classes histológicas proliferativas nesse subgrupo. O comportamento do sistema complemento no LES é variável, o consumo de quaisquer das suas frações pode ocorrer e é frequente, sendo importante marcador diagnóstico e de atividade da doença, entretanto, ainda não há relação clara do nível sérico do complemento com pior prognóstico da doença (36, 37). Os autoanticorpos mais encontrados foram o FAN, anti-DNA e anticardiolipina, sendo o FAN negativo em apenas 5,9% da amostra, e os demais autoanticorpos (ANCA, fator reumatóide e anticoagulante lúpico) foram positivos em cerca de 10% da amostra, entretanto, a ausência de dados desses três autoanticorpos aconteceu com frequência elevada. Kudose S, et al, estudaram 300 pacientes com NL e encontraram uma frequência de positividade do FAN e anti-DNA semelhantes a do presente estudo, sendo 97% e 87% respectivamente (38). Foi feita atenciosa revisão do prontuário dos pacientes com FAN negativo e todos tinham quadro clínico, laboratorial e histológico que corroboravam com o diagnóstico de LES.

As lesões encontradas na histologia renal causadas pelo LES são tão variáveis quanto a apresentação clínica da doença. Atualmente as lesões são classificadas de acordo com o proposto pela ISN/RPS em 2018 (39) e, adicionalmente, calculados os índices de atividade e

cronicidade definidos por Morel-Maroger e Austin (40), ambas ferramentas de grande valia para determinação da gravidade e prognóstico. Entretanto, devido a ampla possibilidade de lesões, ainda existem lacunas nessa classificação. O padrão histológico de MAT que ocorre no LES tem sido associado com pior prognóstico renal (25, 41) e, apesar disso, as lesões vasculares não estão incluídas nessas classificações e, até o momento, não há terapia específica para esses casos além do tratamento imunossupressor habitual. Nessa amostra a MAT estava presente em 8,3% das biópsias renais, frequência menor que a de 17% encontrada por Strufaldi et al. numa amostra de 253 brasileiros (25), entretanto próxima dos 5,3% encontrado por Vajgel e colaboradores (42) num estudo também brasileiro com 280 biópsias renais. É muito provável que a frequência encontrada seja subestimada devido ao período muito antigo do início do estudo, uma vez que a observação da importância das lesões vasculares e melhor descrição destas na biópsia renal foram crescentes ao longo do tempo. A patogênese da MAT no LES permanece incerta, mas a associação de um terço dos pacientes que apresentaram com a positividade do anticardiolipina pode chamar atenção para futuros tratamentos dos pacientes com essa alteração. O valor de referência utilizado para considerar a positividade do anticardiolipina (≥ 10 GLP U/ml) foi o indicado pelo método laboratorial ao invés dos critérios de definição para síndrome antifosfolípide. Nós acreditamos que essa distinção poderá ser importante em avaliações futuras.

O padrão *full-house* na imunofluorescência é muito associado a NL e é um marcador de alta especificidade (38, 42). No nosso estudo a frequência desse padrão foi baixa, ocorrendo em menos da metade da amostra (33,7%), comparado ao encontrado por Kudose et al. com 71% de pacientes lúpicos com padrão *full-house*. Nós não temos uma explicação para essa diferença, apenas destacamos que é uma característica da nossa amostra.

O índice de cronicidade e a refratariedade à terapia imunossupressora têm sido implicados com pior prognóstico a longo prazo do paciente com NL (25, 35, 42). Nessa análise, esses dois marcadores tiveram um pior resultado no grupo com biópsia renal mais tardia e, corroborando com a literatura, na análise após 5 anos da biópsia renal o grupo teve pior evolução, com maior frequência de pacientes em terapia renal substitutiva. O índice de atividade não se correlacionou com pior desfecho, dado já demonstrado previamente em outros estudos (35, 42). Cada vez mais observa-se a importância da histologia na definição do tratamento e prognóstico e, além disso, a influência que o tempo até a obtenção da biópsia renal tem nos índices de atividade e, principalmente, cronicidade. Com isso, se faz ainda mais necessário o aperfeiçoamento constante da atual classificação histológica da NL, incluindo a

adição de um parâmetro cronológico (40). No estudo de Colares et al. sobre a influência do polimorfismo do gene MYH9 na progressão da doença renal na NL, analisou retrospectivamente 196 pacientes brasileiros e, no acompanhamento de 6 anos, 24% apresentaram o desfecho final de duplicação de creatinina ou necessidade de terapia renal substitutiva. Um dos fatores relacionados à progressão da doença renal foi o índice de cronicidade à biópsia renal, sendo a mediana do grupo progressor 5 e do grupo não progressor de 2, $p < 0,001$ (22). Esse dado é próximo ao que encontramos em nosso estudo obtido através de curva ROC, onde o ponto do índice de cronicidade maior que 4 se relacionava a clearance de creatinina $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Além disso, na análise multivariada, o índice de cronicidade foi fator independente para progressão para DRC terminal. Assim, mais uma vez pode-se ressaltar a importância da histologia na identificação do perfil e gravidade do paciente.

Além da função renal com clearance de creatinina após 5 anos da biópsia renal, essa casuística também apontou a terapia imunossupressora utilizada na fase de indução e avaliou a resposta terapêutica após 6 meses do início do tratamento. A ciclofosfamida foi a droga mais utilizada e isso ocorreu de forma homogênea entre os três períodos nos quais a amostra foi dividida e entre os grupos de biópsia precoce e tardia. Isso mostra que todos os grupos receberam tratamento parecido e, ainda assim, houve pior desfecho do grupo biopsiado tardiamente. O atraso no diagnóstico e no tratamento, a má aderência do paciente, recidivas da atividade imunológica renal do LES e a presença de variantes genéticas de risco para doença renal são os principais fatores associados à perda da função renal e progressão para doença renal crônica (43). Essa ocorre em 10-20% dos casos de NL ao longo de 10 a 20 anos (4, 35, 43). Em coorte no nordeste do Brasil com 202 pacientes com NL, 7% evoluíram com doença renal crônica terminal após 5 anos (44). Já o estudo de Colares et al., citado anteriormente, 9,6% necessitaram de terapia renal substitutiva após 6 anos. Nossos resultados mostram que 16,5% dos pacientes necessitaram terapia de substituição renal após 5 anos do diagnóstico de NL. Comparado à amostra total, observou-se que nesse grupo o clearance de creatinina inicial era pior, bem como os índices de cronicidade e os com maior frequência de biópsias renais tardias. Além disso, foram pacientes mau respondedores à terapia imunossupressora, sendo mais da metade refratário após 6 meses do início do tratamento. Esses dados corroboram com a literatura preexistente com relação aos fatores de risco para progressão para doença renal terminal na NL (35, 39, 43). Contudo, são porcentagens mais elevadas desse pior desfecho em relação à literatura. Uma justificativa para esse achado seria de que o presente estudo avaliou casos encaminhados mais tardiamente ao nefrologista para realização de biópsia renal.

Ainda não há consenso sobre rebiópsia no paciente com NL, entretanto no caso de dúvida entre atividade da doença autoimune ou alterações secundárias a doença renal crônica, a repetição da biópsia renal é importante para definição terapêutica (32). Narváez et al analisaram retrospectivamente 54 pacientes com NL que tinham pelo menos uma segunda biópsia renal e, destes, 50% mudaram a classe histológica e essa mudança foi mais pronunciada entre as classes não proliferativas que se transformaram em uma nefrite mais grave com proliferação (45). Na nossa casuística, a maioria dos pacientes com segunda biópsia renal tinham classe proliferativa na primeira e a maioria manteve a mesma classe ou trocou para outra classe proliferativa, com apenas 4 pacientes (25%) convertendo para classes não proliferativas. Dentre os 5 pacientes com primeira biópsia não proliferativa, 4 mudaram a histologia na segunda biópsia para classe proliferativa.

No que concerne às limitações deste estudo, deve-se considerar a análise retrospectiva dos dados como principal fator. Além disso, não foram informados se houve e o número de *flares* até o final do período estabelecido para o desfecho, uma vez que a recidiva da atividade renal é importante fator para progressão da doença renal (35, 39). As biópsias foram avaliadas por diferentes patologistas e não houve segunda revisão, entretanto, trata-se de uma equipe com vasta experiência em patologia renal.

Esse trabalho contém uma das maiores casuísticas de pacientes brasileiros com NL, trazendo informações abrangentes de epidemiologia, perfil laboratorial inicial, perfil autoimune, histologia e correlação destas com prognóstico em 5 anos.

6. Conclusão

Nessa amostra de 398 brasileiros com NL, a maioria dos pacientes estava hipertensa, com hematúria, proteinúria elevada e alteração da função renal no momento do diagnóstico. O FAN estava positivo em 94,1% da amostra no momento da biópsia renal, quase 20% tinham complemento normal e 22% tinham anti-DNA negativo, sendo os demais autoanticorpos bem pouco frequentes. Na histologia, observou-se o predomínio da classe proliferativa IV, com ou sem classe membranosa associada, na amostra total e, de modo similar, em ambos os grupos de biópsia precoce e tardia. A MAT ocorreu em menos de 10% da amostra, número muito provavelmente subestimado pela não inclusão das lesões vasculares na classificação histológica existente para NL, o que impossibilitou a análise de correlação com desfechos renais devido ao N pequeno. Já o padrão *full-house*, apesar de muito associado ao LES, teve baixa frequência, sendo observado em menos de 40% da amostra, o que nos leva a lembrar à comunidade clínica de não descartar esse diagnóstico diferencial quando outros indícios clínicos presentes mesmo se ausência do *full-house* na biópsia renal.

Nessa amostra a maioria teve resposta terapêutica, parcial ou completa e, apesar disso, ainda houve uma alta frequência de refratários comparado aos dados existentes na literatura. O fato de se tratar de um hospital público terciário que recebe muitos pacientes encaminhados tardiamente de outros serviços pode ser uma das explicações para esse dado.

A biópsia tardia se associou com desfechos renais negativos na análise univariada, entretanto, na análise multivariada, apenas o índice de cronicidade da biópsia renal ao diagnóstico foi estatisticamente significativo. Deve-se considerar também que tratamentos imunossupressores não guiados pela histologia renal precoce parecem contribuir com essa evolução desfavorável.

7. Referências

1. Munroe ME, James JA. Genetics of Lupus Nephritis: Clinical Implications. *Semin Nephrol* 2015; 35:396–409.
2. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15:308–318.
3. Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, Araujo SA, Simões e Silva AC. Pediatric lupus nephritis. *J Bras Nefrol* 2019; 41:252–265.
4. Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus Nephritis. In: StatPearls Publishing 2021 [cited 2021 oct 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>.
5. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc of Nephrol* 2007; 18:244–254.
6. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, *et al.* Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 76:265–281.
7. Pons-Estel GJ, Serrano R, Plasín MA, Espinosa G, Cervera R. Epidemiology and management of refractory lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2011; 10:655–663.
8. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:159-68.
9. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33:661-669.
10. Machado SGM, Quadros T, Watanabe Y, Aquino CF, Otoni A, Pinto SW. Most common histopathological patterns of the Minas Gerais Association of the Centers of Nephrology. *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65:441–445.
11. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, *et al.* Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3098–3105.
12. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:490–496.
13. Rekvig OP, Van der Vlag J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Semin Immunopathol* 2014; 36:301-11.
14. Nowling TK, Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:250.
15. Lech M, Anders HJ. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1357–1366.
16. Malafronte P, Vieira JM Jr, Pereira AC, Krieger JE, Barros RT, Woronik V. Association of the MCP-1 -2518 A/G polymorphism and no association of its receptor CCR2 -64 V/I polymorphism with lupus nephritis. *J Rheumatol* 2010; 37:776-82.
17. Travassos C, Williams DR. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. *Cad Saude Publica* 2004; 20:660–678.
18. IBGE. População chega a 205,5 milhões, com menos brancos e mais pardos e pretos Agência de Notícias. Gov.br [Internet], 2017 [cited 2021 Oct 27]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/18282-populacao-chega-a-205-5-milhoes-com-menos-brancos-e-mais-pardos-e-pretos>.

19. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:177–182.
20. Alves-Silva J, da Silva Santos M, Guimarães PE, *et al.* The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *Am J Hum Genet* 2000; 67:444-461.
21. Ribeiro, Darcy. O povo brasileiro: a formação e o sentido do Brasil. 3. ed. São Paulo: Global, 2015.
22. Colares VS. Influência do polimorfismo do gene *MYH9* na doença renal progressiva em pacientes com nefrite lúpica [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2012.
23. Soares MF, Telles JEQ, Moura LA. Classificações da Nefrite Lúpica: Metanálise e Proposta Atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal. *J Bras Nefrol* 2005; 27:157–162.
24. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1400–1412.
25. Strufaldi FL, Menezes Neves PDMM, Dias CB, *et al.* Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. *J Nephrol* 2021; 34:1147-1156.
26. Nephrotox.com [homepage on the internet]. Thrombotic microangiopathy (TMA) [citado 6 dez. 2022]. Disponível em: <http://www.nephrotox.com/index.php?r=morphoclass/view&id=8>.
27. Song D, Wu LH, Wang FM, *et al.* The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1):R12.
28. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA; *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021; 116:516-658.
29. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [cited 2021 Nov 22]. Available from: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>.
30. Inker LA, Eneanya ND, CoreshNew J. Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021; 385:1737-1749.
31. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The Classification glomerulonephritis in systemic lupus of erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100:224.
33. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução n ° 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. Brasília, 2012 [cited 2022 Jan 2]. Available from: http://www.conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html.
34. Lins TC, Vieira RG, Abreu BS, Grattapaglia D, Pereira RW. Genetic composition of Brazilian population samples based on a set of twenty-eight ancestry informative SNPs. *Am J Hum Biol* 2010; 22:187-192.
35. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006; 33:1563-1569.
36. Gandino IJ, Scolnik M, Bertiller E, Scaglioni V, Catoggio LJ, Soriano ER. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2017; 4(1):e000209.

37. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A Review of Complement Activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep* 2021; 23(3):16.
38. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Stokes MB, D'Agati VD, Markowitz GS. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:1605-1615.
39. Bajema IM, Wihelmus S, Alpers CE, *et al.* Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified national Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93:789-796.
40. Bajema IM, Balow JE, Haas M, *et al.* Update on scoring and providing evidence basis for assessing pathology in lupus nephritis. *Kidney Int* 2023; 103: 813-816.
41. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv* 2018; 2:2090-2094.
42. Vajgel G, Oliveira CBL, Costa DMN, *et al.* Initial renal histology and early response predict outcomes of Brazilian lupus nephritis patients. *Lupus* 2020; 29:83-91.
43. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):7.
44. Klumb EM, Scheinberg M, Souza VA, *et al.* The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: An expert panel review and recommendations. *Lupus* 2021; 30:1684-1695.
45. Narváez J, Ricse M, Gomà M, *et al.* The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(24):e7099.