

NEFRITE LÚPICA: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

NEPHRITE LÚPICA: CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Hanna Y. Bevenides¹; Luiza M. Zamith; Raffael J. Moreira;

Suzana S. Demarque e Thayane S. Brito.

Descritores: lúpus eritematoso sistêmico; glomerulonefrite lúpica; síndrome nefrótica; insuficiência renal.
Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus glomerulonephritis; nephrotic syndrome; kidney insufficiency.

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune, reumatológica, classificada como colagenose. Sua fisiopatologia consiste na inflamação do tecido conjuntivo. É comum ocorrerem períodos de exacerbação e remissão. A glomerulonefrite lúpica é um dos critérios diagnósticos, comprovado pelo achado de proteinúria maior que 500mg em 24 horas ou maior que 3 no EAS; ou ainda cilindros celulares no sedimento urinário. **Objetivos:** Apresentar a nefrite lúpica contemplando as manifestações clínicas, diagnóstico e o tratamento da mesma. Para isso é preciso saber como ocorre o acometimento renal na doença lúpica e o contexto da doença. A abordagem da temática procura ser objetiva e trazer as atualizações recentes. **Métodos:** Para alcançar os objetivos foi realizada uma revisão bibliográfica, com busca sistemática de artigos e revisões de literatura. As bases de dados procuradas foram Google Acadêmico, SciELO, PubMed, Jornal Americano de Nefrologia, Revista Brasileira de Reumatologia e o Manual da Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz em Lisboa. No total foram selecionados 15 artigos de relevância estatística, que são capazes de contemplar o tema na sua totalidade. **Resultados:** É possível observar e compreender os processos envolvidos na fisiopatologia e elucidar o aspecto clínico desta doença. Também foi possível discorrer sobre o diagnóstico de lúpus e da nefrite lúpica, assim como o tratamento desta. A análise dos mecanismos de lesão renal permitiu a melhor compreensão tanto da patologia quanto do seu tratamento. **Conclusão:** A glomerulonefrite lúpica possui classes de desenvolvimento, variando de I a VI que seguem a característica da lesão renal.

¹Aluna de graduação do curso de medicina do UNIFESO. E-mail: thayane-soares@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus is an autoimmune, rheumatologic disease, classified as collagenosis. Its pathophysiology consists of inflammation of the connective tissue. Periods of exacerbation and remission are common. Lupus glomerulonephritis is one of the diagnostic criteria, evidenced by the finding of proteinuria greater than 500mg in 24 hours or greater than 3 in the EAS; or even cellular cylinders in the urinary sediment. **Objectives:** To present lupus nephritis contemplating the clinical manifestations, diagnosis and treatment of the same. For this, it is necessary to know how the renal involvement occurs in lupus disease and the context of the disease. The thematic approach seeks to be objective and bring the recent updates. **Methods:** In order to reach the objectives a bibliographic review was carried out, with a systematic search of articles and literature reviews. The searched databases were Google Scholar, SciELO, PubMed, American Journal of Nephrology, Brazilian Journal of Rheumatology and the Manual of the Rheumatology Unit of the Egas Moniz Hospital in Lisbon. In total, 15 articles of statistical relevance were selected, which are able to contemplate the theme in its entirety. **Results and discussion:** It is possible to observe and understand the processes involved in pathophysiology and elucidate the clinical aspect of this disease. It was also possible to discuss the diagnosis of lupus and lupus nephritis, as well as its treatment. The analysis of the mechanisms of renal injury allowed a better understanding of both the pathology and its treatment. **Conclusion:** Lupus glomerulonephritis has developmental classes, ranging from I to VI that follow the characteristic of the renal lesion.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, reumatológica e classificada como colagenose. Sua fisiopatologia consiste na inflamação do tecido conjuntivo. É comum ocorrerem períodos de exacerbção e remissão em todos os sistemas principalmente na glomerulite. A glomerulonefrite (GN) lúpica é um dos critérios diagnósticos, comprovado pelo achado de proteinúria maior que 500mg em 24 horas ou maior que 3 no EAS; ou ainda cilindros celulares no sedimento urinário¹.

Os primeiros sintomas clínicos percebidos pelo paciente com glomérulo nefrite lúpica (NL) são edema de membros inferiores (63%), edema de face (43%) e hipertensão arterial (40%). Na quase totalidade dos casos há presença de anticorpo antinúcleo positivo. No decorrer da evolução da doença há elevação de creatinina e o estágio final é a insuficiência renal. O objetivo do tratamento é tentar impedir e retardar o avanço da doença renal¹.

A glomerulonefrite deve ser tratada com altas doses de corticoterapia e imunossupressão,

alguns pacientes necessitam de internação hospitalar. A evolução para doença renal crônica em estágio terminal com taxa de filtração glomerular menor que 10ml/min ocorre em 10% dos pacientes. O diagnóstico da NL pode ser definido pela presença de hematúria dismórfica mais cilindúria celular no exame do sedimento urinário juntamente com o exame de proteinúria 24 horas².

<p>Classe I – NL mesangial mínima</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomérulos normais à microscopia ótica (MO), mas com depósitos imunes à imunofluorescência (IF).
<p>Classe II – NL mesangial proliferativa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiper celularidade mesangial pura em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial pela MO com depósitos imunes no mesangio. Pode haver poucos e isolados depósitos subepiteliais ou subendoteliais visíveis à IF ou à microscopia eletrônica (ME), mas não a MO.
<p>Classe III – NL focal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefrite (GN) focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extra capilar envolvendo $\geq 50\%$ de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É ainda classificada em: A, ativa; A/C ativa/crônica; C, crônica inativa.
<p>Classe IV – NL difusa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefrite (GN) focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extra capilar envolvendo $\geq 50\%$ de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É dividida em difusa segmentar (IV-S) na qual $\geq 50\%$ dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares (que envolve menos da metade do tufo. Essa classe inclui casos com depósitos difusos em alça de arame com pouca ou nenhuma proliferação glomerular. É ainda classificada em: A, ativa; A/C ativa/crônica; C, crônica inativa.
<p>Classe V – NL membranosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à MO e IF ou ME, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV.
<p>Classe VI – esclerose avançada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esclerose glomerular global em $\geq 90\%$ sem atividade residual.

Tabela 1 – Classificação da nefrite lúpica da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003².

AC, anticorpo; GN glomerulonefrite; IF imunofluorescência; ME, microscopia eletrônica; MO, microscopia ótica; NL, nefrite lúpica. Fonte: Klumb, et al, 2015.

A incidência do (LES), no Brasil é estimada em 8,7/100.000/ano, já na Europa esse valor é mais elevado de 200/100.000/ano. É mais prevalente em negros e em mulheres sendo a incidência nas mesmas de 14,1 contra 2,2 nos homens. Dos pacientes com lúpus, 60% deles desenvolvem acometimento renal, que dita a morbimortalidade e o prognóstico. A avaliação do tipo de lesão renal é feita através do histopatológico por meio de biópsia. A população estudada era predominantemente feminina (83,97%) e afro-americana (71,8%) com idade média de 33,4 anos na linha de base ^{3,4}.

OBJETIVOS

Apresentar a nefrite lúpica contemplando as manifestações clínicas, diagnóstico e o tratamento da mesma.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica, com busca sistemática de artigos e revisões de literatura. As bases de dados procuradas foram Google Acadêmico, SciELO, PubMed, Jornal Americano de Nefrologia, Revista Brasileira de Reumatologia e o Manual da Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz em Lisboa. De todos os descritores (lúpus eritematoso sistêmico; glomerulonefrite lúpica; síndrome nefrótica; insuficiência renal) foram encontrados 25.003 artigos, após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão, sendo eles: selecionados apenas os artigos que estavam em inglês e português, aqueles publicados no período dos últimos 20 anos, com base de pesquisa em humanos e que apresentavam texto completo na base de dados sobraram 83 artigos de onde foram selecionados 15 artigos de relevância estatística, que são capazes de contemplar o tema na sua totalidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As classes I e II de GN lúpica são devido à glomerulonefrite proliferativa mesangial, que é caracterizada por proliferação celular de caráter inflamatório, no mesângio dos glomérulos renais. Os imunocomplexos que se depositam no tecido podem ser IgM, IgG ou IgA, também pode ocorrer deposição de complemento C3^{4,5}. O tratamento para esses casos consiste na corticoterapia ou hidroxicloroquina (HCLQ), mas caso o paciente esteja com proteinúria elevada acima de 1g nas 24 horas está indicado associar azatioprina (AZA) ou micofenolato de mofetila (MMF) ^{2,5}.

A classe III possui histopatológico de GN proliferativa focal, na qual ocorre morte de parte dos glomérulos e sobrecarga dos remanescentes, ocasionando cada vez mais esclerose com

destruição dos podócitos e quebra da barreira de filtração. A classe IV é GN membranoproliferativa há crescimento celular mesangial e presença de imunodepositos subendoteliais, principalmente de IgG e C3, com destruição do tufo glomerular. A terapêutica deve ser iniciada rapidamente pois a chances de evolução para insuficiência renal são altas. Denomina-se indução de remissão e tem como droga de escolha a ciclofosfamida (CFM) que deve ser feita por três meses, seguida de AZA por seis meses e depois trimestral por 18 meses. Outro medicamento que pode ser usado é o MMF pois possui eficácia semelhante à CFM^{2,5,6}.

Nesses casos está indicado de mesmo modo, o uso do corticoesteróide (CE), em regime de pulsoterapia. O esquema tem início com metilprednisolona nos primeiros três dias, seguido de prednisona por três a quatro semanas, e a sua progressiva redução em seis meses até estabilizar nos valores de 5 a 10mg por dia^{2,6,7,8}.

O tratamento de manutenção desses casos busca a remissão completa ou a parcial, a primeira fase do tratamento que é a indução deve durar no máximo 24 a 48 meses. As drogas de escolha são AZA ou MMF associada a prednisona em baixas doses (5-10mg/dia)^{2,6,7,8}.

Na classe V, glomerulopatia membranosa ocorre o espessamento da membrana basal glomerular, mas sem proliferação celular^{2,5}. O tratamento deve ser feito de forma severa pois a evolução para doença renal crônica ocorre em 10 anos⁹. A terapia medicamentosa consiste em corticoterapia de base com prednisona associada a pulsoterapia com metil prednisolona, mais AZA, e são agregados ao tratamento inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)^{2,7,8,9}. O uso da CFM e do MMF para indução de remissão nessa classe não foi bem estabelecido pois ainda há escassez de estudos com essas drogas para essa classe². A ciclosporina também é uma medicação de uso para remissão e está indicada no tratamento da fase V⁷.

O tratamento de manutenção da NL membranosa inclui imunossupressores como a AZA ou MMF associados ao corticoesteróide prednisona em dose progressivamente menores^{2,9,10}. Os medicamentos que vêm sendo estudados no controle da NL mais avançada são: rituximabe, epratuzumabe, belimumab, abetimo e atacicepte⁷.

Na classe VI o rim encontra-se em estágio terminal com taxa de filtração inferior a 15%, e não está indicada corticoterapia, citostáticos nem imunossupressão a não ser que manifestações extra-renais exijam^{2,6,8}. A terapia de substituição renal conta com métodos dialíticos e transplante renal^{7,10}.

O manejo clínico da NL leva em consideração a análise do paciente como um todo e suas características no que diz respeito ao avanço da doença, para isso, a biopsia está indicada para

avaliar os parâmetros de evolução da glomerulonefrite. O acompanhamento da remissão é realizado através da medição de creatinina e da proteinúria. Os pacientes imunossuprimidos necessitam de cuidados especiais como vacinação, tratamento antiparasitário e pesquisa constante de infecções^{2,7,10}.

Recomendações	Concordância
<p>Indicações de biópsia renal Fazer a biópsia renal sempre que possível e houver indicação Elevação da creatina sérica sem causa aparente e potencialmente associada ao LES Proteinúria isolada >1g/24 (ou R P/C >1) Proteinúria ≥0,5g/24 horas associada a hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares OBS: As alterações devem ser confirmadas com um segundo exame</p>	<p>a)1,0 a)1,0 a)1,0 a)1,0 a)1,0</p>
<p>Interferência da classe histológica É possível fazer alguma interferência com base em critérios clínicos e laboratoriais Elevação da creatina (sem outra causa) associada a proteinúria >05g/24horas ou R P/C >0,5g e HAS recente e/ou sedimento urinário ativo: considerar com GN proliferativa (classe III ou IV), principalmente se acompanhada de hipocomplementenemia e AC anti-dsDNA. Proteinúria >2g/24h ou R P/C < 1, creatina normal e sem HAS e principalmente sem AC anti-dsDNA e níveis de complemento normais sugere GN membranosa (classe V). No entanto, não é possível excluir lesão proliferativa. Proteinúria >1g/24h ou r P/C <1, creatina normal e sem HAS sugere GN mesangial (classe II). No entanto não é possível excluir fase inicial de GN proliferativa ou membranosa. Considerar também a possibilidade de outras causas de lesão renal em todas as fase de evolução da NL (NSAF, trombose de veia renal, NTI, NTA, nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva e/ou secundária à infecções).</p>	<p>a)0,54 b)0,46 a)0,9 b)0,1 a)0,9 b)0,1 a)1,0</p>
<p>Cuidados para pacientes imunossuprimidos Atualização vacinal. Evitar vacinas de vírus vivos. Rastreamento para tuberculose (latente ou doença). Avaliação continua para infecções durante todo o período de imunossupressão. Compartilhar riscos e benefícios do tratamento com o paciente e parentes. Orientação sobre anticoncepção (evitando os estrógenos) e riscos de gravidez durante o tratamento. O tratamento empírico anitparasitário. Considerar profilaxia <i>Pneumocistis jirovecii</i> nos casos de infecções previas ou nos pacientes com linfopenia <500 mm³ Prescrever hidroxicloroquina para os pacientes, exceto se houver contraindicação. Assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).</p>	<p>a)1,0 a)1,0 a)1,0 a)1,0 a)1,0 a)1,0 a)1,0 a)1,0 a)1,0</p>
<p>Critérios de resposta A avaliação da eficácia do tratamento deve ser feita com critérios objetivos de resposta. Remissão completa: proteinúria <0,5g/24h ou R P/C <0,5 e TFG normal ou redução ≤10% do valor previsto do paciente ou LSN do método (se o primeiro não for disponível) e urinálise normal.</p>	<p>a)1,0 a)1,0</p>

Remissão parcial: redução >50% da proteinúria inicial com valor <3g/24h ou RP/C <3 e TFG normal ou redução ≤10% do valor previsto do paciente ou LSN do método (se o primeiro não for disponível) e urinálise normal.	a)0,9 b)0,1
---	----------------

Tabela 2 – Recomendações da SBR para o manejo da nefrite lúpica.² AC, anticorpo; GN, glomerulonefrite; HAS, hipertensão arterial sistêmica; LSN, limite superior de normalidade; NSAF, nefropatia da síndrome antifosfolipidio; NTA, necrose tubular aguda; NTI, nefrite túbulo-intersticial; RP/C, relação proteinúria/creatinúria em amostra isolada de urina; TFG, taxa de filtração glomerular. Concordância: os números em cada recomendação expressam os percentuais de concordância entre os membros de acordo com a classificação usada. Fonte: Klumb, et al, 2015

Existe a possibilidade de mesclar as classificações em um mesmo paciente, pois na biópsia diferentes partes do rim podem estar em diferentes estágios, sendo assim estabelecer a terapêutica para esse paciente deve contar com as medicações indicadas para a classe mais avançada ¹¹.

Sobre o componente imunológico da nefrite lúpica vem sendo estudado e compreendido na última década. As células glomerulares induzem produção de imunidade por meio de reconhecimento do DNA via receptores Toll-like (um conjunto endossomal de receptores de reconhecimento de ácido nucleico viral que desencadeiam imunidade antiviral durante a infecção), mas nesses pacientes esse reconhecimento ocorre de maneira equivocada, e a resposta imunológica se inicia contra o próprio núcleo das células glomerulares. Com isso, a produção local de anticorpos aumenta a ativação do complemento intrarrenal e o comprometimento renal progride com a proliferação aberrante de linfócitos contra as células glomerulares, esses linfócitos hiper-reativos secretam citocinas que promovem a proliferação tecidual e causam dessa forma os danos locais já relatados nesse trabalho¹².

Os pacientes lúpicos possuem mais frequentemente deficiências leve e moderada de lectina de ligação a manose (LLM) em relação a população. Essa LLM é um importante componente do sistema imune inato que tem a capacidade de se ligar a polissacarídeos da superfície de microrganismos e ativar o sistema complemento por meio de proteases. Além dessas as P-selectinas são um tipo específico de lectina e além de estarem envolvidas na ativação do complemento, também participam no processo inflamatório de resposta linfocitária, que se encontra alterada nos pacientes com LES. Os pacientes com LES com deficiência de LLM apresentaram maior frequência de nefrite lúpica do que aqueles sem deficiência de LLM, independente da gravidade dessa deficiência. A deficiência de LLM não está associada a qualquer outra manifestação clínica, uso de terapia imunossupressora, atividade da doença, gravidade da doença ou níveis séricos de complemento.^{12,13,14}

A nefrite lúpica acontece na maioria dos pacientes lúpicos chegando a 60% deles. No que

tange os resultados, é possível observar e compreender os processos envolvidos na sua fisiopatologia e elucidar o aspecto clínico desta doença. Além disso se tornou possível discorrer sobre o diagnóstico de lúpus e da nefrite lúpica, assim como o tratamento desta a depender do estágio que se encontra com a análise dos mecanismos de lesão renal por biopsia que permitiu a melhor compreensão tanto da patologia quanto do seu tratamento ^{1,15}.

CONCLUSÃO

A clínica do lúpus eritematoso é muito variável podendo ter sintomas inespecíficos como febre, mialgia, queda do estado geral, fadiga; até sintomas de pele com lesões sérias e complicadas, vasculites, sistema muscularticular, renal, hematológico e gastrointestinal. A glomerulonefrite lúpica possui classes de desenvolvimento, variando de I a VI que seguem a característica da lesão renal. O diagnóstico laboratorial é feito através da medida de proteína e presença de cilindros celulares. O tratamento efetivo para glomerulonefrite é corticoterapia em altas doses e imunossupressão.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao orientador Carlos Pereira Nunes pelo incentivo e ajuda na produção desse artigo.

REFERÊNCIAS

- 1- Martins, R. S.; Carvalho, M. F. e Soares, V. A. Glomerulonefrite lúpica: estudo da evolução a longo prazo. Rev Ass Med Brasil 2000; 46(2): 121-5
- 2- Klumb, E. M.; Silva, C. A. A.; Lanna, C. C. D.; Sato, E. I.; Borba, E. F.; Brenol, J. C. T.; *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(1):1–21
- 3- Soares, M. F.; Telles, J. E. Q. e Moura, L. A. Classificações da Nefrite Lúpica: Metanálise e Proposta Atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal. *J Bras Nefrol* Volume XXVII - nº 3 - Setembro de 2005 159
- 4- Ilori, T.; Enofe, N.; Oommen, A.; Cobb, J.; Navarrete, J.; Adedinsewo, D. A.; *et al.* Comparison of Outcomes between Individuals with Pure and Mixed Lupus Nephritis: A Retrospective Study. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0157485 June 15, 2016 1/10
- 5- Mavragani, C. P.; Fragoulis, G. E.; Somarakis, G.; Drosos, A.; Tzioufas, A. G. and Moutsopoulos, H. M. Clinical and Laboratory Predictors of Distinct Histopathological Features of Lupus Nephritis. *Medicine* Volume 94, Number 21, May 2015
- 6- Nero, M. M.; Cruz, M.; Mesquita, T.; Matos, A. A.; Pimentão, J. B.; Rosa, A. E Branco J.C. COMPLICAÇÕES E DOENÇAS ASSOCIADAS AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz, Lisboa. *ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA - ACTA REUM PORT.* 2003;28:141-147

- 7- Borba, E. F.; Latorre, L. C.; Brenol, J. C. T.; Kayser, C.; Silva, N. A.; Zimmermann, A. F.; *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. 196 Rev Bras Reumatol, v. 48, n.4, p. 196-207, jul/ago, 2008
- 8- Cruz, B. A. Atualização em Reumatologia: Nefrite Lúpica. Rev Bras Reumatol, v. 48, n.3, p. 173-177, mai/jun, 2008
- 9- Cameron, J. S. Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol 10: 413–424, 1999
- 10- Parikh, S. V. and Rovin, B. H. Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol 27: 2929–2939, 2016
- 11- La Paglia, G. M. C.; Leone, M. C.; Lepri, G.; Vagelli, R.; Valentini, E.; Alunno, A.; *et al.* One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2017; 35: 551-561
- 12- Lech, M. and Anders, H.-J. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol 24: 1357–1366, 2013
- 13- Plawecki, M.; Lheritier, E.; Clavarino, G.; Jourde-Chiche, N.; Ouili, S.; Paul, S.; *et al.* Association between the Presence of Autoantibodies Targeting Ficolin-3 and Active Nephritis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. PLoS One. 2016; 11(9): e0160879.
- 14- Perazzio, S. F.; Silva, N. P.; Carneiro-Sampaio, M. e Andrade, L. E. C. As deficiências leve e moderada de lectina ligadora de manose estão associadas ao lúpus eritematoso sistêmico e à nefrite lúpica em pacientes brasileiros. Rev Bras Reumatol. 2016;56(3):220–227
- 15- Berden, J. H. M. Lupus nephritis. Kidney International, Vol. 52 (1997), pp 538—558