

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E AS COMPLICAÇÕES NO SISTEMA RENAL: UMA REVISÃO EPIDEMIOLÓGICA E ETIOLÓGICA

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND COMPLICATIONS IN THE RENAL SYSTEM: AN EPIDEMIOLOGICAL AND ETIOLOGICAL REVIEW

NATHALYA CAROLLINE MEDEIROS DE MACEDO **ROCHA**^{1*}, MAICOM ANDRÉ LIMA **BANG**¹, VALÉRIA FERREIRA²

1. Acadêmicos do curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas - Ji-Paraná – UniSL/JP; 2. Professora Especialista em Hematologia Clínica e Banco de Sangue do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP.

* Rua Francisco Pereira dos Santos, 1841, Bairro Nossa Senhora de Fátima, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76.909-810. nathalyamedeiros84@gmail.com

Recebido em 31/03/2021. Aceito para publicação em 17/05/2021

RESUMO

A Nefrite Lúpica (NL) é uma das consequências mais graves que acomete os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). A NL tem como um dos critérios de diagnósticos a glomerulonefrite. Ela é dividida em classes que variam de acordo com a lesão renal. A biópsia renal na avaliação do comprometimento do sistema renal em pacientes com LES vem se tornando necessária para definir o grau de comprometimento e a classe da NL em que o paciente se encontra. É uma doença mais comum em mulheres em fase de reprodução, sendo entre nove mulheres para cada homem atingido pela doença, e com a prevalência variante de 14 a 50/100.000 habitantes. Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e exploratório, baseado em artigos científicos encontrados entre os anos de 1988 e 2020. A realização deste estudo consiste na identificação precoce do acometimento do sistema renal em pacientes com LES, com o intuito de tentar prevenir e/ou retardar o avanço da doença ao seu estágio final que é a insuficiência renal.

PALAVRAS-CHAVE: lúpus eritematoso sistêmico; nefrite lúpica; danos ao sistema renal.

ABSTRACT

Lupus nephritis (NL) is one of the most severe consequences that affects patients with systemic lupus erythematosus (SLE). One of the diagnostic criteria for LN is glomerulonephritis. LN it divides itself into classes that vary according to kidney injury. Renal biopsy in the evaluation of impairment of the renal system in patients with SLE has become necessary to define the degree of impairment and the class of LN in which the patient is. It is a more common disease in women in the reproductive phase, being among nine women for each man affected by the disease, and with the variant prevalence of 14 to 50/100,000 inhabitants. This work is a descriptive and exploratory bibliographic review based on scientific articles found between 1988 and 2020. The present study consists in the early identification of the impairment of the renal system in patients with SLE, in order to try to prevent and/or delay the advance of the disease to its final stage, which is renal failure.

KEYWORDS: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; damage to the renal system.

1. INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e a fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos¹.

Embora o conhecimento da etiologia do LES seja incompleto, é claro pelas várias formas de lesão tecidual que vários mecanismos efetores diferentes podem agir sozinhos ou em conjunto para produzir os padrões pleomórficos da nefrite lúpica. Os autoanticorpos podem levar à lesão de células e tecidos por inflamação mediada pelo receptor Fc, bem como por citotoxicidade direta, que geralmente é dependente do complemento².

No rim, antígenos intrínsecos, como componentes da matriz extracelular ou glicoproteínas da superfície celular, podem servir como alvos para a ligação de autoanticorpos. A ligação subsequente do receptor Fc e do complemento inicia uma reação inflamatória e citotóxica. Essa citotoxicidade pode ser direcionada para podócitos no contexto de nefropatia membranosa, onde a formação de complexo imune *in situ* ocorre ao longo do aspecto subepitelial da membrana basal glomerular, ou para células endocapilares no caso da reação inflamatória endocapilar proliferativa e exsudativa que segue imunológico subendotelial formação complexa³.

A descoberta do agrupamento de autoantígenos (AT) em bolhas na superfície das células apoptóticas impulsionou a pesquisa sobre o papel da apoptose no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e levou à descoberta da modificação do AT durante a apoptose. Normalmente, as células apoptóticas são eliminadas de forma eficiente e rápida. No entanto, ficou claro que no LES a remoção insuficiente de

material apoptótico leva à liberação desses AT modificados. Isso cria o perigo de que esses AT modificados sejam reconhecidos pelo sistema imunológico. Na verdade, as células dendríticas, as células apresentadoras de antígenos profissionais, fagocitam esses AT modificados, o que leva à maturação e à indução de um estado pró-inflamatório dessas células dendríticas. Como consequência, eles apresentam esses AT modificados às células T de forma imunogênica, que são ativadas e estimulam as células B autorreativas a secretar autoanticorpos⁷.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi demonstrar a importância no monitoramento do sistema renal em pacientes com LES, descrever sobre a relevância do diagnóstico precoce na doença renal lúpica, relatar os agravos renais decorrentes da doença, esclarecer as classificações da NL, apresentar dados etiológicos e epidemiológicos a respeito da doença, por meio de revisão de literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica descritiva e com caráter exploratório, baseada em artigos científicos e publicações disponíveis em português e inglês nas principais bases de dados eletrônicos. A busca para estruturação da base teórica foi realizada nas fontes de dados online Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Pubmed (*National Center for Biotechnology Information*), Google Acadêmico, *International Society of Nephrology (ISN) / Renal Pathology Society (RPS)* e *United States Renal Data System (USRDS)* de forma completa e gratuita. Para seleção dos títulos de interesse, foram utilizados os termos: Lúpus Eritematoso Sistêmico, nefrite lúpica e danos ao sistema renal obtidos pelo (DeCS) Descritores em Ciências da Saúde encontrados nos bancos de dados. Determinou-se como critérios de inclusão os artigos publicados entre os anos de 1988/2020, e foram excluídos artigos e resumos de fontes não confiáveis. Os artigos utilizados foram previamente selecionados pelos títulos e resumos, num total de 49 artigos analisados; também foram utilizados neste estudo um total de 25 artigos publicados em língua portuguesa e inglesa, estudo este que ocorreu de agosto de 2020 a fevereiro de 2021.

3. DESENVOLVIMENTO

A nefrite é conhecida como a mais séria complicação do LES e o preditor mais forte de pior prognóstico. Nefrite e as consequências de seu tratamento são causas significativas de morbidade e mortalidade. O óbito é diretamente atribuído à insuficiência renal em 67% dos casos de LES⁹.

A NL ocorre em cerca de 20% a 75% de todas as pessoas com LES¹⁰, levando a doença renal em estágio terminal (ESKD) em 10% a 17% dos pacientes aos 10 anos^{10,11,12}. Pacientes com LES e nefrite lúpica ativa reduziram a qualidade de vida relacionada à saúde^{13,14,15}.

Epidemiologicamente, seus percentuais de incidência e prevalência têm demonstrado variações abruptas em diferentes regiões do mundo, inclusive, dentro de um mesmo país. Esses dados fortalecem a necessidade de estudos epidemiológicos representativos e atualizados do cenário atual para orientação de condutas específicas e tangíveis.

Na atualidade, cerca de 10% a 29% dos pacientes com NL manifestam doença renal crônica e demandam de transplante renal. Dados do USRDS demonstram um aumento na prevalência de ocorrência da NL como causa de doenças renais crônicas de 1,13% para 3,2% na faixa de 20 a 44 anos¹⁶.

Sua incidência ocorre principalmente em mulheres¹⁷. Nos Estados Unidos, a doença é mais frequente em negros que em branco. A incidência anual é de 27,5/milhão para pessoas do sexo feminino de cor branca e 75,4/milhão para pessoas do sexo feminino de cor negra. A prevalência varia de 1/1000 para 1/10000¹⁸. A doença demonstra distribuição universal, atingindo todas as classes sociais, e sua incidência está entre 2 e 8 por 100.000 habitantes para os Estados Unidos, e entre 20 e 60 casos por 100.000 habitantes na Europa, não apresentando nenhuma diferença entre a população urbana e rural¹⁹.

Não foram encontrados na literatura estudos epidemiológicos a respeito da doença realizados no Brasil, mas, imaginando as mesmas frequências dos Estados Unidos, tendo em vista que a colonização de ambos os países ocorreu por civilizações em sua maioria de origem europeia, deve-se ter entre 16.000 a 80.000 casos de LES no Brasil. A prevalência varia de 14,6 a 122 casos por 100.000 habitantes.¹⁹ Segundo Chahade *et al*²⁵, no Brasil, observa-se uma constante maior do LES entre os caucasoides, especialmente na região sudeste do país.

A biópsia permite o reconhecimento de marcadores diagnósticos e prognósticos que podem influenciar a escolha terapêutica. Para os pacientes não submetidos à biópsia renal, e para todos ao longo da evolução, usam-se marcadores clínicos e laboratoriais que auxiliam a caracterizar a gravidade e atividade da glomerulonefrite (GN) e orientam o uso dos agentes imunomoduladores e/ou imunossupressores^{8,19}.

Com a introdução da biópsia renal, em 1950, somada à aplicação de técnicas de imunofluorescência e de microscopia eletrônica, em 1960, permitiu-se um melhor conhecimento dos mecanismos de injúria glomerular imuno-mediada e criou-se uma classificação para os vários padrões de injúria renal no LES. Em 1964, a glomerulonefrite segmentar e focal, a glomerulonefrite proliferativa difusa e a glomerulonefrite membranosa foram reconhecidas como entidades separadas, no estudo da NL^{21,22}.

No ano de 1974, foi formulada a primeira classificação para NL pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Avaliando apenas lesões glomerulares, dividiu-se em cinco classes. Mas, no ano de 1982, essa classificação da OMS foi alterada pela International Study of Kidney Diseases in Children, e revisada em

2003 pela Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN) / Sociedade de Patologia Renal (RPS), e está em vigor até os dias atuais, sendo a divisão feita, por último, em seis classes.

Classificação histológica da nefrite lúpica – ISN/RPS – 2003

CLASSE I: Mesangial mínima. Geralmente sem achados clínicos. Na histologia, em alguns casos, são observados complexos imunes através de microscopia ou imunofluorescência.

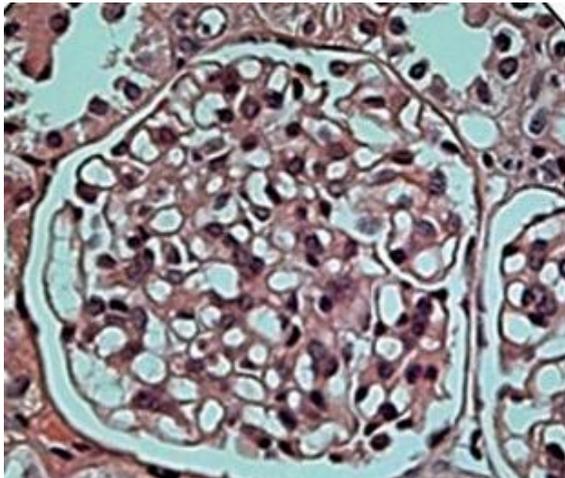


Figura 1. Deposição de complexos imunes no tecido mesangial^{23,24}.

CLASSE II: Proliferativa mesangial. Nos achados clínicos apresenta hematuria e/ou proteinúria. Na histologia apresenta complexos imunes no mesângio e hiperplasticidade mesangial.

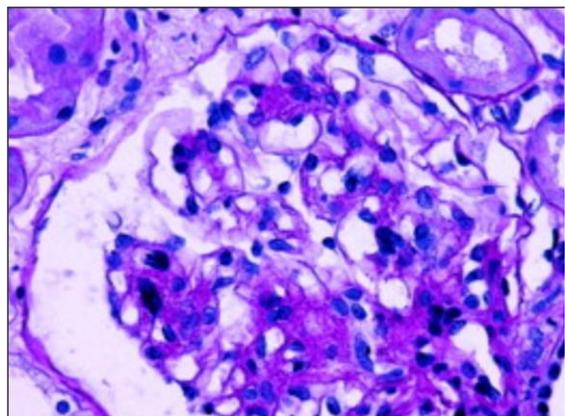


Figura 2. Deposição de complexos imunes no tecido mesangial e glomérulos com hiperplasticidade mesangial leve²³.

CLASSE III: Proliferativa focal. É classificada em: ativa (A); ativa/crônica (A/C); crônica inativa (C). Nos achados clínicos apresenta hematuria e proteinúria. Em poucos casos apresenta hipertensão, síndrome nefrótica e creatinina sérica elevada. Na histologia apresenta proliferação celular endocapilar e extracapilar e inflamação em < 50% dos glomérulos.

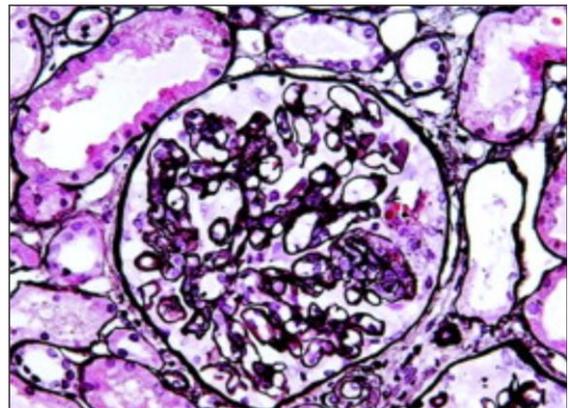


Figura 3. Apresenta um glomérulo com hiperplasticidade endocapilar segmentar e mesangial, espessamento da parede capilar e necrose capilar segmentar precoce²³.

CLASSE IV: Proliferativa difusa. Nos achados clínicos apresenta hematuria e proteinúria. Na maioria dos casos apresenta hipertensão, síndrome nefrótica e creatinina sérica elevada. Na histologia apresenta proliferação celular endocapilar e extracapilar e inflamação em > 50% dos glomérulos. Esta classe está dividida em: segmentar difusa (IV-S), quando houver lesões segmentares > 50% do tecido glomerular, e global difusa (IV-G), quando houver lesões globais em > 50% do tecido glomerular. Pode apresentar lesões: A, A/C ou C.

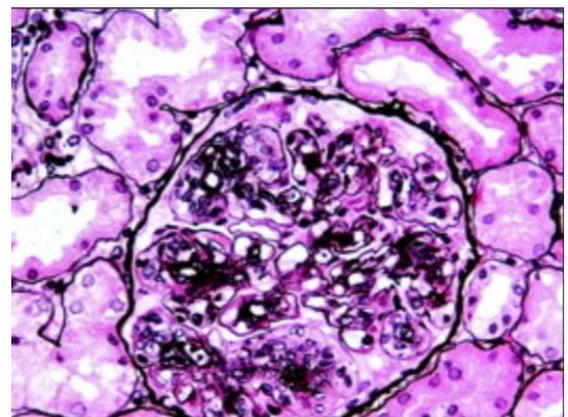


Figura 4. classe IV-G (A), apresentando um glomérulo com envolvimento global da hiperplasticidade endocapilar e mesangial e expansão da matriz, influxo de leucócitos e contornos duplos ocasionais²³.

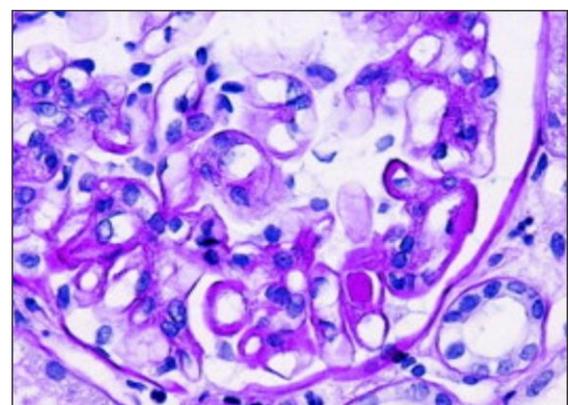


Figura 5. Classe IV-S (A), segmento de um glomérulo apresentando hiperplasticidade endocapilar contornos duplos da parede capilar, lesões elásticas e trombos hialinos²³.

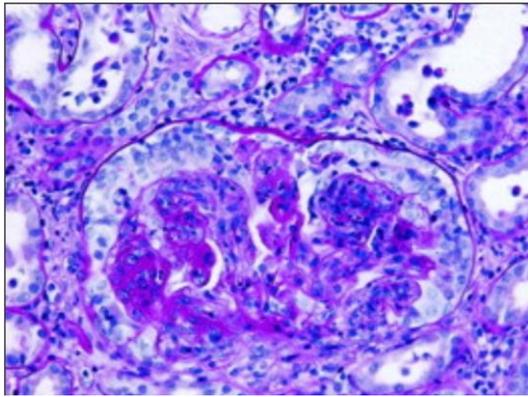


Figura 6. Classe IV-G (A/C), glomérulo apresentando proliferação global endo e extracapilar severa, lesões wireloop, influxo de leucócitos, corpos apoptóticos, necrose capilar e expansão mesangial com hiper celularidade e da matriz, infiltração inflamatória intersticial²³.

CLASSE V: Membranosa. Nos achados clínicos apresenta síndrome nefrótica. Em alguns casos, apresenta hematuria e hipertensão. Creatinina sérica dentro da normalidade ou levemente alterada. Na histologia, apresenta espessamento da membrana basal glomerular com deposição subepitelial e intramembranosa de complexos imunes.

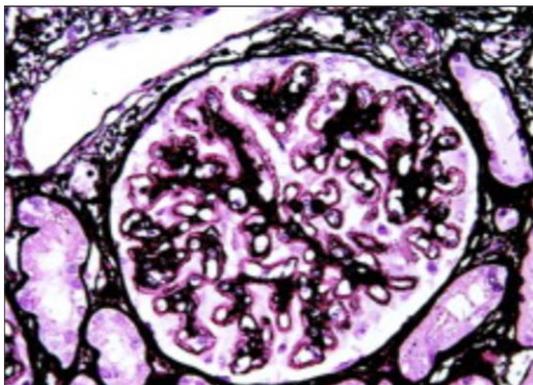


Figura 7. Apresenta um glomérulo com nefropatia membranosa lúpica em estado avançado, com maciço acúmulo subepitelial de depósitos imunológicos e formação de espículas interdigitantes²³.

CLASSE VI: Esclerosante. Nos achados clínicos, apresenta sedimento urinário brando e doença renal em estágio final ou elevação lenta da creatinina sérica. Na histologia apresenta esclerose em mais de 90% dos capilares glomerulares.

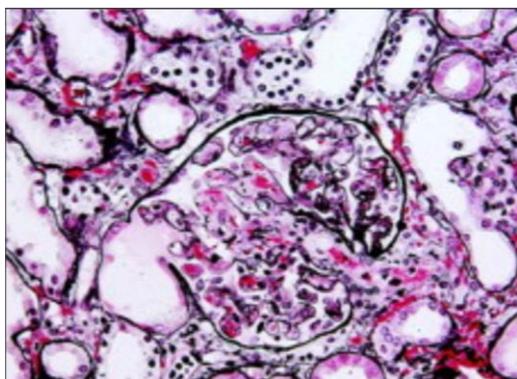


Figura 8. Glomérulo apresenta trombose capilar e arteriolar grave, edema e necrose das células endoteliais, influxo de neutrófilos e estase de eritrócitos²³.

4. DISCUSSÃO

O envolvimento renal é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com LES. A ciclofosfamida endovenosa intermitente (pulsoterapia) é a referência para o tratamento das formas proliferativa focal e difusa da nefrite lúpica, mas uma parcela significativa dos pacientes apresenta complicações, recidivas e/ou refratariedade ao tratamento. A literatura médica vem discutindo outras formas de abordagem terapêutica destes pacientes com a intenção de reduzir efeitos adversos e melhorar a resposta clínica⁶.

Nos doentes com LES, a manifestação da nefrite lúpica varia com o sexo, idade e a raça do doente, sendo particularmente precoce em doentes jovens, do sexo masculino e de raça não caucasiana. A proteinúria é a manifestação mais frequente do envolvimento renal no LES, sendo observada em até 80% dos casos. Um sedimento urinário anormal; por outro lado, está presente em cerca de metade dos doentes à data do diagnóstico do LES, mas pode surgir durante a progressão da doença em mais de 75% dos casos¹⁷.

Estudos salientam a importância do uso das análises histológicas para determinar a severidade da atividade ou cronicidade das lesões encontradas no sistema renal, associadas à classificação da NL⁹. Nas formas proliferativas da NL (classe IV), são reconhecidas como urgente e devem ter tratamento intensivo, pois o risco de evolução para insuficiência renal é alto⁸.

Por isso, a necessidade do diagnóstico precoce da NL é de suma importância com intento de induzir e manter a remissão da doença, a fim de maximizar a sobrevida do paciente e minimizar complicações ou efeitos adversos relacionados ao tratamento.

5. CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto pode-se observar que a classe IV da NL é a forma mais agressiva da doença, e tem o pior prognóstico sem tratamento imunossupressor intensivo. Embora a nefropatia clinicamente grave afete apenas cerca de 25% dos doentes com LES, o envolvimento renal de intensidade moderada a severa repercute-se de forma importante no prognóstico global destes doentes, obrigando a implementar um conjunto de medidas clínicas, específicas e contemporizadas.

Ressalta-se que, infelizmente, não há ainda parâmetros consistentes para dimensionar a concreta situação brasileira, em decorrência dos estudos epidemiológicos escassos, como formalizado no protocolo clínico e nas diretrizes terapêuticas preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS), tendo como base um único estudo publicado em 2003, realizado na cidade de Natal-RN^{4,6}.

Portanto, a partir desses dados, pode-se concluir que a avaliação renal rotineira nos pacientes com LES e a biópsia renal são de vital importância, quer para o diagnóstico quer para a monitorização da NL. Ressalta-se ainda a necessidade da realização de novos estudos

que evidenciem de maneira mais atual a real situação dos casos de lesões renais causadas pelo LES.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Borba Eduardo Ferreira, Latorre Luiz Carlos, Brenol João Carlos Tavares, *et al.* Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2008; 48:196-207.
- [2] Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV: Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* 279: 1052–1054, 1998.
- [3] Berden JH. Lupus nephritis. *Kidney Int*. 1997 Aug;52(2):538-58
- [4] Vargas K. S, Romano M. A. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Aspectos Epidemiológicos e Diagnósticos. *Revista Salus*. 2009; 3:79-94.
- [5] Mosconi Jéssica Eloísa, Roman Fernando Roberto, Litchteneker Karina, *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico, análise epidemiológica em cidades do oeste do paraná. *Revista Thêma Et Scientia*. 2020; 10:156-167.
- [6] Cruz Boris Afonso. Atualização em Reumatologia: Nefrite Lúpica. 2008; *Arthritis Rheum* 58(2): 556-62.
- [7] Rekvig, OP, Van der Vlag, J. A patogênese e diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico: ainda não resolvido. *Semin Immunopathol* 36, 301–311 (2014).
- [8] Klumb Evandro Mendes, Silva Clovis Artur Almeida, Lanna Cristina Costa Duarte, *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Revista brasileira de reumatologia*. 2015; 55(1):1-21.
- [9] Hunter, M.G, Hirwitz, S. Quantitative morphometry of lúpus nephritis. The significance of collagen, tubular space, and inflammatory infiltrate. *Kidney Int*. 2005; 67:94-102.
- [10] Cervera, R. Lúpus eritematoso sistêmico, *Medicina & Laboratório*, Volume 14, Números 5-6, 2008.
- [11] Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, *et al.*; Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2083-9.
- [12] Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1432-41.
- [13] Dalebout GM, Berger SP, Broadbent E, Kaptein AA. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. *Psychol Health Med*. 2011 Aug;16(4):393-404.
- [14] McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(10):633-43.
- [15] Vu TV, Escalante A. A comparison of the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus with and without endstage renal disease. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2595-601.
- [16] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, *et al.* United States Renal Data System: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jan;59(1 Suppl 1): A7, e1-420.
- [17] Araújo, Adriana Dias. Expressões e sentidos do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Estudos de Psicologia (Natal)*, [S.L.], 2007 ago; 12(2):119-127.
- [18] Conde, Simone Regina Souza da Silva; Marça, Aiannia Silva; Tavares, Gesiane Fernandes, *et al.* Estudo clínico-epidemiológico de pacientes com lupus eritematoso sistêmico, em uma população da Amazônia Oriental. *Revista Paraense de Medicina*, Belém, 2009 nov; 2(23).
- [19] Kosminsky Samuel, Menezes Renata Carneiro de, Coêlho Maria Rosângela Cunha Duarte. Infecção pelo vírus Epstein-Barr em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2006 Out; 52(5): 352-355.
- [20] Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GF. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 29;6(6):CD002922.
- [21] Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. 1964. *J Am Soc Nephrol*. 1997 Jul;8(7):1189-98; discussion 1189-95.
- [22] Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med*. 1977 Jan;62(1):12-30.
- [23] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, JC, Kong NC, *et al.* International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521-30.
- [24] Pinheiro Sergio Veloso Brant, *et al.* Nefrite lúpica em pediatria. *Jornal Brasileiro de Nefrologia [Internet]*. 2018 Nov 14 [cited 2021 Mar 5];41(2):1-14. DOI 2175-8239.
- [25] Chahade, Wh; SATO, Ei; Moura, Je; Costallat, Ltl; Andrade, Lec. Occasional Series: lupus around the world systemic lupus erythematosus in são paulo/brazil. *Lupus*, [S.L.], 1995 Abr, 4:100-3 SAGE Publications.