

Glomerulonefrite lúpica: estudo da evolução a longo prazo

R. S. MARTINS, M. F. CARVALHO, V. A. SOARES

Disciplina de Nefrologia e Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo, SP

RESUMO - OBJETIVO. Estudar a apresentação clínica e a evolução de pacientes portadores de glomerulonefrite lúpica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS. Foram estudados 37 pacientes portadores de glomerulonefrite lúpica, atendidos pela Disciplina de Nefrologia - Faculdade de Medicina de Botucatu, com seguimento médio de $52,4 \pm 13,3$ meses. Os dados foram obtidos através do levantamento retrospectivo dos prontuários.

RESULTADOS. A idade média foi de $26,05 \pm 11,12$ anos, com predomínio do sexo feminino (84%) sendo que a glomerulonefrite classe IV foi a mais freqüente (80%). No início do seguimento a média da creatinina sérica foi de $1,74 \pm 1,15$ mg/dl, e a da proteinúria de 24h foi de $2,62 \pm 2,89$ g. Cinquenta e um por cento dos pacientes com creatinina sérica elevada apresentaram, durante o seguimento, diminuição desses valores. Dentre diferentes

variáveis estudadas, à época da biópsia renal, (idade, sexo, proteinúria, presença de hipertensão arterial e creatinina sérica) a única que se associou com pior prognóstico foi a elevação da creatinina sérica. Remissão da síndrome nefrótica ocorreu em 65% das vezes. A sobrevida atuarial foi de 96%, 82%, 70% e 70% em 1, 5, 10 e 12 anos. Cinco pacientes desenvolveram insuficiência renal crônica terminal e sete morreram, sendo infecção a principal causa de óbito (57%)

CONCLUSÃO. Em pacientes com nefropatia lúpica, o aumento da creatinina sérica, à época da biópsia, se associou com o desenvolvimento de insuficiência renal crônica ao fim do seguimento e a principal causa de óbito foi processo infeccioso.

Unitermos: Lupus eritematoso sistêmico. Glomerulonefrite lúpica. Síndrome nefrótica. Insuficiência renal.

INTRODUÇÃO

A sobrevida de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) vem aumentando no correr dos anos. A melhora pode ser atribuída à vários fatores, tais como diagnóstico de casos mais leves, melhor controle da pressão arterial, introdução de novos antibióticos, uso de corticosteróides e de drogas imunossupressoras¹⁻⁴.

Vários fatores tais como raça negra^{1,5-9}, desenvolvimento de glomerulonefrite⁸⁻¹⁴, baixo nível sócio-econômico^{1,9} têm sido apontados como indicadores de pior prognóstico.

Nos países desenvolvidos, a importância de septicemia como causa de óbito vem diminuindo. Estudos recentes têm relatado que a doença cardiovascular está se tornando importante causa de óbito^{14,15}.

Em países em desenvolvimento é possível que os pacientes com glomerulonefrite lúpica apresentem pior prognóstico devido a associação de infecção, baixos níveis sócio-econômicos e baixa escolaridade, usualmente encontrados nesses países. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a apresentação clínica e evolução da glomerulonefrite lúpica em nosso meio.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes com o diagnóstico de lupus eritematoso sistêmico (LES) atendidos na disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, no período de 1970 a 1993. Para ser incluído no trabalho, o paciente deveria ter idade superior a 12 anos no início do seguimento, preencher pelo menos quatro dos critérios da American Rheumatism Association¹⁵ para diagnóstico de LES, ter sido submetido à biópsia renal, apresentar seguimento mínimo de um mês e não necessitar de tratamento dialítico quando visto pela primeira vez.

Considerou-se o paciente como portador de insuficiência renal, quando este apresentava creatinina sérica superior a 1,5mg/dl. Aceitou-se como piora da função renal aumento superior a 30% da creatinina sérica inicial em mais de uma ocasião e melhora quando ocorreu diminuição semelhante.

Definiu-se como síndrome nefrótica a presença de proteinúria superior a 3 g/24h; como remissão completa da síndrome nefrótica quando a proteinúria de 24 horas diminuiu para valores inferiores a 300mg e remissão parcial quando a proteinúria

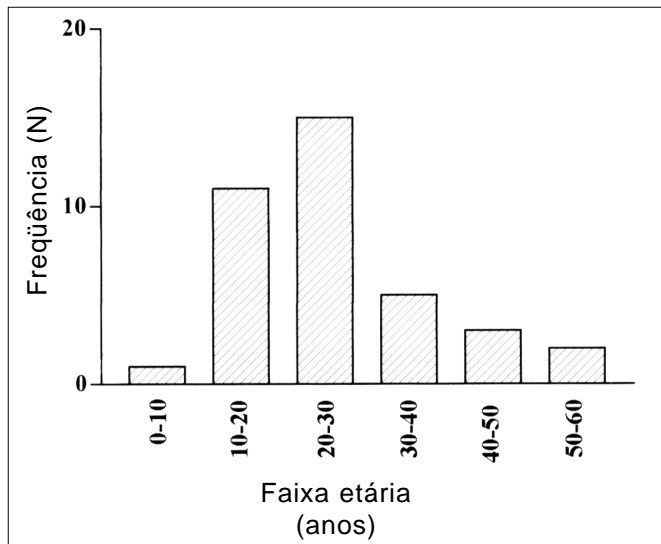


Fig. 1 - Distribuição quanto a faixa etária de 37 pacientes com glomerulonefrite lúpica.

	N (%)
Idade (anos)	26,05 ± 11,21
Gênero (F/M)	31 / 6
Classe da Nefropatia (OMS)	
Classe II n(%)	1 (3%)
Classe III n (%)	4 (11%)
Classe IV n(%)	33 (81%)
Classe V n (%)	2 (6%)
Hipertensão arterial n(%)	15 (40%)
Creatinina sérica (mg/dl)	1,74±1,1 mg/dl
Síndrome nefrótica n (%)	12 (33%)

de 24 horas oscilou entre 300mg e 3g. O diagnóstico de hipertensão arterial foi realizado quando o paciente apresentava pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg, ou fazia uso de drogas anti-hipertensoras. As classes das diferentes glomerulonefrites foram determinadas de acordo com o critério proposto pela Organização Mundial de Saúde¹⁶.

Todos os pacientes receberam prednisona, por via oral, 1 a 2mg/kg de peso corpóreo, com redução progressiva; os pacientes com glomerulonefrite classe III ou IV atendidos após 1986 (n=16), foram tratados com ciclofosfamida iv, de acordo com o esquema descrito por Austin *et al.*¹⁷. Treze pacientes (35%), que apresentavam atividade sistêmica importante tal como, pneumonite, encefalite ou cardite lúpica, ou perda rápida de função renal, foram tratados com pelo menos um pulso de metilprednisolona (1g iv durante 3 dias).

Para se avaliar a importância de diferentes fato-

res no prognóstico da glomerulonefrite, os pacientes foram distribuídos em dois grupos, de acordo com a creatinina sérica, no final do seguimento. Aqueles que apresentavam creatinina sérica menor que 1,5 mg/dl compuseram o grupo função renal normal (FRN) e os com creatinina maior que 1,5mg/dl constituíram o grupo insuficiência renal (IR).

Os dados foram expressos como média ± erro padrão. A sobrevida atuarial foi calculada utilizando-se o método de Kaplan e Meyer. A comparação entre médias foi realizada utilizando-se o teste “t” de Student e a comparação entre freqüências foi feita utilizando-se o teste do χ^2 ou teste exato de Fisher. Considerou-se a diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dentre os pacientes atendidos no período de estudo, 37 preencheram os critérios estabelecidos. A idade média dos pacientes à época do diagnóstico variou entre 8 e 58 anos, com média de 26,05 ± 11,12 anos, sendo que 28 pacientes tinham idade entre 10 e 30 anos (figura1). Na casuística estudada 84%, eram do gênero feminino. O tempo de seguimento médio variou entre 2 e 188 meses, com média de 52,4 ± 13,3 meses.

Houve predomínio da glomerulonefrite lúpica do tipo IV (80%), seguida de glomerulonefrite tipo III (10%) (tabela I). Quanto a presença de imunoglobulinas, observou-se depósitos glomerulares de IgG em 75% dos pacientes estudados, seguido de IgM (65%) e de IgA (55%).

Os principais dados clínicos da primeira consulta, relacionados ao acometimento renal, foram: edema de membros inferiores (63%), edema de face (43%) e hipertensão arterial (40%). A pesquisa de anticorpo antinúcleo foi positiva em 37 pacientes (100%) e a presença de células LE foi observada em 24 (54%).

O valor médio da creatinina sérica no início do seguimento foi de 1,74 ± 1,15mg/dl, sendo que em 28% dos pacientes era menor que 1,0 mg/dl e em 47% estava entre 1 e 2mg/dl. Insuficiência renal grave (creatinina sérica > 5 mg/dl) esteve presente em apenas um paciente (2%). A freqüência de insuficiência renal foi de 80% no gênero masculino e de 39% no gênero feminino ($p < 0,05$), não sendo diferente entre os pacientes com ou sem hipertensão arterial (62 X 42%; $p > 0,05$).

Entre os pacientes com função renal normal no início do seguimento, em 74% esta permaneceu estável até o final do seguimento, enquanto que em 26% piorou; entre os pacientes com insuficiência renal inicial, a função renal piorou em 31%, manteve-se estável 8% e melhorou em 51%, sendo que

Tabela 2 – Dados clínicos e laboratoriais, ao tempo da biópsia renal, de 37 pacientes portadores de nefropatia lúpica com função renal normal (FRN) ou insuficiência renal (IR), ao final de um seguimento de 52,4±13,3 meses.

	Grupo FRN (n=24)	Grupo IR (n=13)	Valor de p
Gênero (F/M)	4/20	1/12	0,10
Idade (anos)	25,4 ± 7,5	25,7 ± 15,3	0,93
Seguimento (meses)	59,7 ± 10,0	46,5 ± 15,0	0,53
Hipertensão arterial n (%)	9 (37%)	6 (46%)	0,37
Proteinúria inicial (g/24h)	2,64 ± 3,05	2,64 ± 2,83	0,99
Proteinúria final (g/24h)	1,60 ± 2,03	2,14 ± 1,85	0,99
Creatinina sérica (mg/dl)	1,38 ± 0,72	2,43 ± 1,54	0,0009

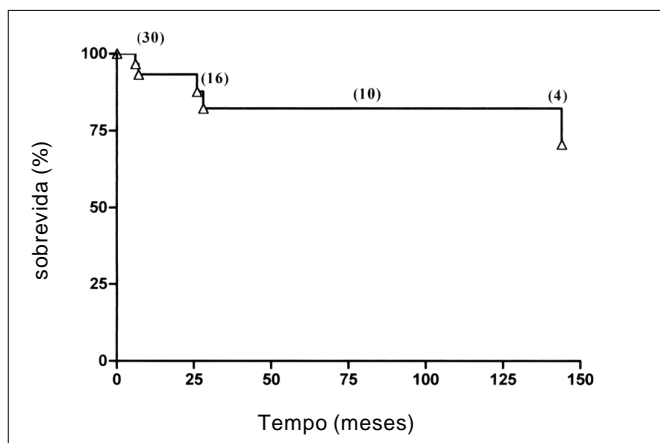


Fig. 2 – Sobrevida atuarial de 37 pacientes com glomerulonefrite lúpica.

em 46% houve normalização da creatinina sérica.

No início do seguimento a proteinúria média foi de 2,62 ± 2,89 g/24h, 12 pacientes (33%) apresentaram síndrome nefrótica, sendo que em quatro a proteinúria foi superior a 6g/24h, 29% apresentavam proteinúria menor que 0,5g/24h. Durante o seguimento nove pacientes desenvolveram síndrome nefrótica, após seguimento médio de 13,5 ± 6,1 meses. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as médias de creatinina sérica dos pacientes com (1,76 ± 1,2mg/dl) ou sem síndrome nefrótica (1,68 ± 0,87mg/dl) (p>0,05). Houve remissão parcial da síndrome nefrótica em 14 pacientes (38%) e completa em nove (27%).

Ao final do seguimento, 47% tinham proteinúria menor que 0,5g/24 h, 21% entre 0,5 e 3g/24 h e nenhum paciente apresentou proteinúria superior a 6 g/24h.

Durante o seguimento houve tendência ao aumento da média da creatinina sérica como um todo, sem no entanto atingir significância estatística (creatinina sérica inicial = 1,74 ± 1,15mg/dl ; final = 2,30 ± 3,08 mg/dl; p>0,05), enquanto que a média da proteinúria se manteve estável (inicial = 2,62 ± 2,89g/24h; final = 1,79 ± 1,73g/24h; p >0,05)

Ao final do seguimento, 24 pacientes, grupo FRN, apresentavam função renal normal (creatinina sérica = 1,01 ± 0,25mg/dl) e 13, grupo IR, apresentavam insuficiência renal (creatinina sérica = 4,50 ± 3,7mg/dl). Quando se comparou ambos os grupos não se observou diferença significativa quanto ao tempo de seguimento (FRN = 59,7 ± 10,0; IR = 46,5 ± 15,0 meses), idade de início (FRN = 25,4 ± 7,48; IR = 25,7 ± 15,3 anos), proteinúria inicial (FRN = 2,64 ± 3,05; IR = 2,64 ± 2,83mg/dl) ou final (FRN = 1,60 ± 2,03; IR = 2,14 ± 1,85g/24h), prevalência de hipertensão arterial no início (FRN = 33%; IR = 46%) nem quanto a proporção de pacientes do gênero masculino (FRN= 16%; IR = 15%). No entanto, foi observado que a creatinina inicial do grupo FRN (1,38 ± 0,72mg/dl) era inferior a do grupo IR (2,43 ± 1,54mg/dl) (tabela 2).

A sobrevivida atuarial foi de 96%, 82%, 70% e 70% aos um, cinco, dez e doze anos respectivamente (figura 2). Os cinco pacientes que necessitaram tratamento dialítico morreram, sendo três devido a septicemia, um devido à hemorragia pulmonar e um devido à embolia pulmonar. Dois outros pacientes com função renal normal morreram, um por broncopneumonia por *Pseudomonas* sp e outro por hemorragia cerebral.

DISCUSSÃO

Neste estudo determinou-se a evolução e os fatores associados com pior prognóstico e a causa de morte em 37 pacientes com nefropatia lúpica.

A nefropatia lúpica ocorreu mais frequentemente em mulheres jovens, que apresentavam proteinúria entre 2 a 3g/24h, com creatinina normal ou discretamente alterada; 49% apresentavam hipertensão arterial como o classicamente descrito. A prevalência das diferentes classes de nefropatia é muito variável de centro para centro^{11,15-22}, não se sabendo se esta diferença reflete maior gravidade da nefropatia de uma região para outra, ou é decorrente de diferença de amostra-

gem. Na casuística estudada, a nefropatia classe IV foi a mais freqüente (80%), como o descrito por Nossent *et al.*¹⁵, diferindo no entanto dos dados obtidos em nosso meio por Acioli *et al.*²², que estudando pacientes submetidos à biópsia ou autópsia, observaram que a prevalência das classes III (35%) e IV (39%), foi semelhante. Grande parte dos pacientes com alterações renais importantes apresentaram regressão desses sintomas, sendo que 50% dos pacientes com insuficiência renal inicial apresentaram melhora de função; remissão da síndrome nefrótica ocorreu em 2/3 dos pacientes. Esta melhora reflete provavelmente o efeito do tratamento atualmente utilizado, porém, devido ausência de grupo controle (o que não seria eticamente possível) não se pode excluir que parte desta melhora não ocorreria independentemente do tratamento.

A presença de creatinina elevada no início do seguimento associou-se com pior prognóstico, como citado por outros autores^{1,10,13,14,18,21-24}. Outros fatores estudados como sexo, idade, proteinúria e presença de hipertensão arterial à época da biópsia mostraram não ter valor prognóstico. A importância desses fatores como indicador prognóstico ainda é discutível^{10,13-15,19,21,24-26}.

A sobrevida observada no presente trabalho (5 anos = 82%; 10 anos = 70%) é semelhante à observada nos países desenvolvidos onde varia entre 76 e 89% em 5 anos e entre 56 e 78% em 10 anos^{8,10,14,15,19}. Estes dados sugerem fortemente que a sobrevida atuarial em países em desenvolvimento é semelhante à observada nos países desenvolvidos.

Em países desenvolvidos, o aparecimento de insuficiência renal crônica terminal, em pacientes seguidos por 56 e 58 meses, oscilou entre 5 e 18%^{15,20,26} o que é semelhante ao observado neste estudo (13%).

Dentre as principais causas de óbito do paciente com glomerulonefrite lúpica estão a doença cardiovascular, a insuficiência renal e as infecções^{10,11,14,15,19,23}. Na casuística estudada, infecção foi a principal causa de óbito (4/7 = 57%). Na literatura, infecção, como causa de óbito em pacientes adultos, tem variado entre 8 e 35%^{10,11,14,15,19,23}.

A maior freqüência de óbito por infecção em pacientes imunossuprimidos em países em desenvolvimento tem sido observada também em outras situações clínicas. Na América Latina a principal causa de óbito em pacientes receptores de transplante renal é infecção²⁷, enquanto que nos países desenvolvidos a doença cardiovascular é a principal causa de óbito nestes pacientes^{28,29}.

Todos os pacientes em tratamento dialítico morreram, sendo que em três a causa de óbito foi infecção. Nesses pacientes, na época do óbito, o

tratamento imunossupressor foi intensificado, com o objetivo de restaurar a função renal, o que muito provavelmente facilitou o desenvolvimento do quadro infeccioso.

Como conclusão podemos afirmar que a apresentação clínica, a evolução e prognóstico dos pacientes estudados foi semelhante ao observado em países desenvolvidos, porém a principal causa de morte ainda continua sendo a infecção,

A constatação de que infecção foi a principal causa de óbito reforça a recomendação que o tratamento com imunossupressores em pacientes com nefrite lúpica deve ser usado de maneira bastante criteriosa.

SUMMARY

Lupus nephritis: a long term follow-up

PURPOSE. To evaluate and the long term course of patients with lupus nephritis,

METHOD. Thirty seven patients with lupus nephritis followed in a referral, tertiary care center of a developing country (Brazil) were studied. The length of follow up was 52.4 + 13.3 months and mean age was 26.05 + 11.12 years. 84% of the patients were females and class IV nephritis was found to be the most frequent (80%).

RESULTS. At the time of renal biopsy mean serum creatinine was 1.74 + 1.15 mg/dl, and 24h-proteinuria was 2.62 + 2.89 g. Fifty one per cent of the patients with elevated serum creatinine showed a decrease in these values. Of the variables studied (age, sex, proteinuria, presence of hypertension and serum creatinine at biopsy), serum creatinine elevation was the only one to be associated with poorer prognosis. Remission of the nephrotic syndrome occurred in 65% of the patients. Actuarial survival rate was 96% at 1 year, 82% at 5 years, 70% at 10 years and 70% at 12 years. Five patients developed end stage renal failure and 7 died. Infection was the most frequent (57%) cause of death.

CONCLUSION. Among several factors studied the only which has been associated with chronic renal failure was elevated serum creatinine at the time of biopsy. Infections were the main cause of death. [Rev Ass Med Bra 2000; 46(2): 121-5]

KEY WORDS: Systemic lupus erythematosus. Lupus nephritis. Nephrotic syndrome. Renal failure.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M *et al.* A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry Variables as Predictors of Prognosis. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 601-611.

2. Rosners S, Ginzler EM, Diamond HS *et al.* A multicenter study of outcomes in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 612-617.
3. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus. A prospective study of patient from a defined population. *Medicine* 1989; 68:141-150.
4. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50:85-95.
5. Doley MA, Hogan S, Jennete C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Kidney Int.* 1997; 51: 1188-1195.
6. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM *et al.* Systemic Lupus Erythematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985; 64:285-295.
7. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:55-60.
8. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:37-48.
9. Studensky S, Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, Pollison RP. Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. *Arthritis Rheum.* 1987; 30:1326-1332.
10. Wallace DJ, Podel T, Weiner J, *et al.* Systemic lupus erythematosus - survival patterns. Experience with 609 patients. *J. Amer. Med. Assoc.* 1981; 245:934-938.
11. Seedat YK, Parag KB, Ramsaroop R. Systemic lupus erythematosus and renal involvement. A South African experience. *Nephron.* 1994; 66:426-430.
12. Villas Boas ML, Nakayama E, Carvalho, MFC *et al.* Lupus eritematoso sistêmico: estudo de 48 pacientes com ênfase no comprometimento renal. *Rev Ass. Med. Bras.* 1988; 34:165-173.
13. Nossent JC. Clinical renal involvement in Afro-Caribbean lupus patients. *Lupus* 1993; 2:173-176.
14. Donadio Jr JV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4:109-115.
15. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Berden JHM, Swaak TJG. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:970-977.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1271-1277.
17. Churg J, Sobin LH. Renal disease. Classification and atlas of glomerular disease. Tokyo, Japan, Igaku-Shoin 1982.
18. Austin HA III, Klippel JH, Ballou JE *et al.* Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:614-619.
19. Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: A retrospective analysis. *Amer. J. Kidney Dis.* 1994; 24:159-171.
20. McLaughlin J, Gladman DD, Urowitz MB, *et al.* Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II. Survival analyses according to biopsy results. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1268-1273.
21. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JL, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Amer. J. Med.* 1987; 83:877-885
22. Acioli MD, Martinelli R, Queiroz, FP, Brito E, Rocha, H. Nefrite lúpica correlação entre hipertensão arterial, insuficiência renal histologia renal. *J. Bras. Nefrol.* 1982; 4:53-56.
23. Levey AS, Lan SP, Corwin HL *et al.* Progression and remission of renal disease in the lupus nephritis collaborative study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Annals. Intern. Med.* 1992; 116:114-123.
24. Baqi N, Moazami S, Singh A, *et al.* Lupus nephritis in children: A longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7:924-929.
25. Arce-Salinas CA, Villa AR, Martinez-Roeda JO *et al.* Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus* 1995; 4:197-203.
26. Magil AB, Puterman ML, Ballou HS *et al.* Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Intern.* 1988; 34:511-517.
27. Martínez-González F, Agost-Carreño M, Silva-Anção M *et al.* Renal transplantation annual data report: Dialysis and renal transplantation register of the Latin America Society of Nephrology and Hypertension. *Transpl. Proceedings* 1997; 29:257-260.
28. Lindholm A, Albrechsten D, Froclin D, *et al.* Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation.* 1995; 60: 451-457.
29. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7:158-165.