

Análise de 95 Biópsias Renais de Pacientes com Nefrite Lúpica: Correlação Clínico-Histológica e Fatores Associados a Insuficiência Renal Crônica^(*)

Analysis of 95 Renal Biopsies from Patients with Lupus Nephritis: Clinical and Histological Correlation and Chronic Renal Failure Associated Factors

Marta Maria das Chagas Medeiros⁽¹⁾, Fernanda Ferreira Nogueira Holanda⁽²⁾, Rosa Salani Mota⁽³⁾, Régia Maria V. Patrocínio⁽⁴⁾, Felipe Mendes Conrado⁽⁵⁾ e George Rafael M. Lima⁽⁶⁾

RESUMO

Objetivo: analisar características clínico-laboratoriais dos pacientes com nefrite lúpica que se submeteram à biópsia renal em um hospital universitário; correlacionar manifestações clínico-laboratoriais com os principais tipos de nefrite lúpica; determinar fatores associados ao desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC). **Métodos:** dados demográficos, clínicos, laboratoriais e histológicos de todos os pacientes com diagnóstico de nefrite lúpica que realizaram biópsia renal no período de janeiro de 1997 a julho de 2002 foram avaliados retrospectivamente. **Resultados:** Setenta e sete pacientes com nefrite lúpica realizaram 95 biópsias. Considerando apenas 76 amostras com resultados conclusivos, a glomerulonefrite (GMN) proliferativa difusa foi o tipo histológico mais prevalente (68,4%), seguido pela proliferativa focal (14,5%) e mesangial (7,9%). Hipertensão arterial, creatinina > 1,2g/dL, hypoalbuminemia (albumina < 2,6 g/dL) e síndrome nefrótica estiveram presentes por ocasião da primeira biópsia em, respectivamente, 43,8%, 48,7%, 55,2% e 15,6%. A GMN proliferativa difusa esteve mais associada com creatinina elevada ($p = 0,002$), hypoalbuminemia ($p = 0,012$), sedimento urinário ativo ($p = 0,007$), edema de membros inferiores ($p = 0,01$), hematuria ($p = 0,003$) e maior índice de atividade (0,0001). A forma mesangial foi a que mais evoluiu para remissão (66,7%), quando comparada com a forma proliferativa focal (12,5%) e difusa (12,8%) ($p = 0,02$). O tempo de seguimento médio dos pacientes foi de $29,3 \pm 20,7$ meses (mediana = 24,5

ABSTRACT

Objective: To analyze the laboratory and clinical characteristics of patients diagnosed with lupus nephritis and submitted to renal biopsy at a university hospital; to correlate laboratory and clinical manifestations with the main types of lupus nephritis; to determinate factors associated with the development of chronic renal failure (CRF). **Methods:** Retrospective evaluation of the demographic, clinical, laboratory and histological data of patients diagnosed with lupus nephritis and submitted to renal biopsy from January/1997 to July/2002. **Results:** Seventy-seven patients with lupus nephritis were submitted to 95 renal biopsies. Considering only the samples with conclusive results ($n=76$), diffuse proliferative glomerulonephritis (DPGN) was the most prevalent histological type (68.4%), followed by the focal (14.5%) and mesangial (7.9%) types. Arterial hypertension, creatinine > 1.2 g/dL, hypoalbuminemia (albumin < 2.6 g/dL) and nephrotic syndrome were present on the first biopsy in 43.8%, 48.7%, 55.2% and 15.6% of the patients, respectively. DPGN was frequently associated with high creatinine levels ($p = 0,002$), hypoalbuminemia ($p = 0,012$), active urinary sediment (0,007), edema of the lower limbs ($p = 0,01$), hematuria ($p = 0,003$) and higher activity index ($p = 0,0001$). The mesangial form achieved remission more frequently (66.7%) when compared to focal (12.5%) and diffuse (12.8%) forms ($p = 0,02$). The average follow-up period was 29.3 ± 20.7 months (median = 24.5 months). 30% of the patients developed CRF. High creatinine

* Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (FMUFC). Recebido em 12/10/2003. Aprovado, após revisão, em 05/05/2004.

1. Professora adjunta da FMUFC.
2. Médica assistente do serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, FMUFC.
3. Estatística e professora adjunta do departamento de Estatística da FMUFC.
4. Patologista e professora adjunta do departamento de Patologia da FMUFC.
5. Sextanista da FMUFC.
6. Sextanista da FMUFC.

Endereço para correspondência: Marta Maria das Chagas Medeiros. R. Paula Ney 599/302, Fortaleza, CE. E-mail: mmmcmedeiros@hotmail.com

meses). Trinta por cento dos pacientes evoluíram para IRC. Creatinina elevada (OR = 11; IC 95%: 2,16-55,9), plaquetopenia (OR = 6,8; IC 95%: 1,43-32,19), hipoalbuminemia (OR = 6,42; IC 95%: 1,21-33,97) e índice de cronicidade = 2 (OR = 6,36; IC 95%: 1,02-39,57) foram associados com IRC. **Conclusões:** dados clínicos e histológicos são importantes para se avaliar o prognóstico dos pacientes com nefrite lúpica. Creatinina elevada, hipoalbuminemia, plaquetopenia e índice de cronicidade = 2 são fatores associados com evolução para IRC.

Palavras-chave: nefrite lúpica, biópsia renal, insuficiência renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico.

INTRODUÇÃO

Nefrite lúpica é uma das mais importantes manifestações do lúpus eritematoso sistêmico (LES), afetando clinicamente cerca de metade dos pacientes e podendo evoluir para insuficiência renal crônica (IRC) em 45% dos casos^(1,2). O tratamento com corticosteróides e imunossuppressores, embora tenha melhorado a sobrevida dos pacientes com nefrite lúpica, estão associados a vários efeitos colaterais. É necessário, portanto, saber reconhecer os pacientes com maior risco para doença renal progressiva, para que possam ser tratados mais efetiva e rapidamente com o objetivo de se prevenir evoluções desfavoráveis.

Diferentes manifestações demográficas, clínicas e laboratoriais têm sido identificadas, de forma inconsistente, com pior prognóstico, como sexo masculino, raça negra, idade mais baixa no tempo da doença renal, hipertensão arterial, sedimento urinário ativo, creatinina elevada no início do quadro renal, trombocitopenia, anti-DNA positivo, hipo-complementemia, proteinúria de 24 horas acima de 5g⁽³⁻¹³⁾.

A biópsia renal tem um papel fundamental na classificação dos padrões histológicos de glomerulonefrite, na avaliação da extensão da lesão renal, além de permitir quantificar a presença de lesões ativas e crônicas. Estes dados podem contribuir para a escolha de um tratamento mais apropriado. No entanto, o valor da biópsia para o prognóstico a longo prazo da nefrite lúpica ainda não está completamente definido. Vários estudos também têm encontrado resultados controversos com relação à significância prognóstica dos tipos histológicos propostos pela classificação da Organização Mundial da Saúde e dos índices de atividade e cronicidade^(3,4,6-9,11,12,14-16). Uma razão para explicar estas discrepâncias seria o prolongamento da sobrevida dos pacientes com nefrite lúpica, que enfraqueceria o valor prognóstico a longo prazo das variáveis apresentadas no início clínico da doença⁽¹⁷⁾.

levels (OR = 11; IC 95%: 2,16-55,9), thrombocytopenia (OR = 6,8; IC 95%: 1,43-32,19), hypoalbuminemia (OR = 6,42; IC 95%: 1,21-33,97) and a chronicity index = 2 (OR = 6,36; IC 95%: 1,02-39,57) were associated with CRF.

Conclusions: *Clinical and histological data are important when evaluating the prognosis of patients with lupus nephritis. High creatinine levels, thrombocytopenia, hypoalbuminemia and a chronicity index = 2 were found to be associated with progression to CRF.*

Keywords: *lupus nephritis, renal biopsy, chronic renal failure, systemic lupus erythematosus.*

O objetivo deste trabalho foi, portanto, analisar características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de nefrite lúpica que se submeteram à biópsia renal em um hospital universitário durante o período do estudo, determinar correlação entre as manifestações clínico-laboratoriais e os principais tipos de nefrite lúpica e determinar fatores associados ao desenvolvimento de insuficiência renal crônica.

PACIENTES E MÉTODOS

POPULAÇÃO

Todos os pacientes com diagnóstico de LES de acordo com os critérios propostos pelo *American College of Rheumatology*⁽¹⁸⁾, acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará, que realizaram biópsia renal no período de janeiro de 1997 a julho de 2002 foram avaliados. Os dados demográficos e clínicos foram retirados dos prontuários. Os dados da biópsia renal foram coletados junto aos registros no departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

BIÓPSIA RENAL

As biópsias renais foram percutâneas; todas foram submetidas à análise de um patologista com vasta experiência em patologia renal e que não tinha conhecimento dos dados clínicos dos pacientes. As amostras de rim foram analisadas pela microscopia de luz usando a classificação da Organização Mundial da Saúde (Tipo I = normal ou lesão mínima; II = nefrite mesangial; III = proliferativa focal; IV = proliferativa difusa; V = membranosa; VI = esclerosante)⁽¹⁶⁾. Os índices de atividade (proliferação celular, crescentes celulares, infiltração leucocitária, necrose fibrinóide, trombos hialinos e infiltração intersticial) e de cronicidade (esclerose

glomerular, crescentes fibrosas, fibrose intersticial, atrofia tubular) foram calculados como definido por Austin *et al.*⁽³⁾, variando de 0 a 24 e de 0 a 12, respectivamente. As principais indicações de biópsias renais no hospital em que foi realizado o estudo são: a) perda de função renal; b) proteinúria em níveis nefróticos; c) falha na resposta terapêutica; d) dúvidas com relação ao melhor esquema terapêutico.

VARIÁVEIS CLÍNICAS

Sexo, idade do diagnóstico do lúpus e da nefrite, presença de manifestação cutânea, articular, neurológica, serosite, anemia hemolítica ou plaquetopenia no curso da doença, tempo entre o diagnóstico da nefrite e a biópsia, tempo entre a realização da biópsia e a última avaliação, presença de anti-DNA de hélice dupla (dsDNA) (imunofluorescência com *Chrithidia lucilae*) foram as variáveis coletadas dos prontuários analisados.

Os seguintes parâmetros foram avaliados no momento da biópsia renal: hipertensão arterial (pressão sistólica acima de 140 mmHg e diastólica acima de 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões ou em uso de tratamento anti-hipertensivo); presença de edema de membros inferiores; presença de síndrome nefrótica (proteinúria de 24 horas = 3400 mg); dosagem de C3 e C4 (considerado baixo quando: C3 sérico < 55 mg/dL e C4 sérico < 20 mg/dL); dosagem de creatinina sérica (considerada aumentada quando > 1,2 mg/dL); dosagem de albumina sérica (considerada hipoalbuminemia quando < 2,6 g/dL); proteinúria de 24 horas; presença de sedimento urinário ativo (considerado ativo quando presente, concomitantemente, proteinúria, cilindúria e hematúria); hematúria (> 5 hemácias/campo, excluindo-se outras causas de hematúria: hematúria de origem menstrual, cistite hemorrágica, neoplasias genitourinárias, infecções genitourinárias).

PARÂMETROS EVOLUTIVOS

Os desfechos clínicos finais foram considerados por ocasião do final do estudo ou da última avaliação registrada no prontuário do paciente. Insuficiência renal crônica (IRC) foi definida como a presença irreversível de creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dL. Insuficiência renal terminal (IRT) foi considerada quando os pacientes evoluíram necessitando de diálise definitivamente. Remissão da nefrite foi definida como desaparecimento da proteinúria, hematúria e cilindúria ou apenas presença de proteinúria inferior a 500 mg nas 24 horas, com função renal normal (creatinina = 1,2 mg/dL).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi realizado para verificar a normalidade dos dados. O teste de *Mann-Whitney* e de *Kruskal-Wallis* foram utilizados para comparar duas e três médias, respectivamente, de variáveis sem distribuição normal. Em variáveis contínuas com distribuição normal, a comparação entre três médias foi feita utilizando-se a análise de variância (ANOVA). No caso de existir diferença na ANOVA, foi aplicado o teste de *Tukey* para comparação de médias duas a duas. O teste exato de *Fisher* e o de Razão de Verossimilhança foram utilizados para comparar variáveis categóricas. Foi considerado significativo estatisticamente um valor de $p < 0,05$.

Os dados foram armazenados e analisados no programa estatístico SPSS for Windows versão 8.0.

ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COMEPE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

RESULTADOS

Foram realizadas 95 biópsias renais em 77 pacientes com nefrite lúpica durante o período do estudo. Portanto, 12 pacientes submeteram-se a duas biópsias, 1 paciente a três biópsias e outro paciente a cinco. Dezenove amostras das 95 foram consideradas insuficientes para análise ou inconclusivas (20%). Considerando apenas as amostras com resultado conclusivo na primeira biópsia ($n = 76$), a glomerulonefrite proliferativa difusa foi o padrão histológico mais prevalente (68,4%), seguida pela proliferativa focal (14,5%) e mesangial (7,9%) (Tabela 1).

As características demográficas e clínico-laboratoriais dos 77 pacientes são mostradas nas Tabelas 2 e 3. A idade média do diagnóstico de nefrite foi de $24,4 \pm 8,9$ anos e o tempo médio entre o diagnóstico de nefrite e a realização da biópsia renal foi de $7,0 \pm 16,2$ meses (mediana = 2 meses). O tempo médio de acompanhamento dos pacientes com biópsia conclusiva e a última avaliação foi de $29,25 \pm 20,69$ meses (mediana = 24,5; tempo mínimo = 3 meses; tempo máximo = 93 meses). A relação de pacientes do sexo feminino e masculino foi de 6,7:1. As manifestações clínicas mais freqüentes apresentadas pelos pacientes ao longo da doença foram articulares (88,3%) e cutâneas (70,1%). Aproximadamente metade dos pacientes apresentavam creatinina sérica elevada (acima de 1,2 mg/dL), 43,8% eram hipertensos e 55,2% apresentavam albumina sérica menor que

TABELA 1

RESULTADO HISTOLÓGICO DAS 76 BIÓPSIAS RENAIIS CONCLUSIVAS DOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO REALIZADAS DE JANEIRO DE 1997 A JULHO DE 2002

Tipo de Glomerulonefrite	Número	Frequência
I (lesão mínima)	1	1,3%
II (mesangial)	6	7,9%
III (proliferativa focal)	11	14,5%
IV (proliferativa difusa)	52	68,4%
V (membranosa)	2	2,6%
VI (esclerose glomerular)	1	1,3%
Mista (membrano-proliferativa)	3	4,0%
Total	76	100,0%

TABELA 2

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS 77 PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Idade (anos) do diagnóstico de LES (média \pm DP)	25,7 \pm 9,6
Idade (anos) diagnóstico de nefrite (média \pm DP)	24,4 \pm 8,9
Tempo (meses) entre nefrite e biópsia (mediana; média \pm DP)	2; 2,7 \pm 16,2
Tempo (meses) de acompanhamento após biópsia (mediana; média \pm DP)	24,5; 29,3 \pm 20,7
Sexo (%)	
Feminino (n = 67)	87,0
Masculino (n = 10)	13,0
Cor da pele (%)	
Não branca (n = 73)	94,8
Branca (n = 4)	5,2
Manifestações clínicas apresentadas durante doença (%)	
Cutâneas (n = 54)	70,1
Articulares (n = 68)	88,3
Serosite (n = 38)	49,3
Neurológicas (n = 22)	28,6
Anemia hemolítica (n = 22)	28,6
Plaquetopenia (n = 12)	15,6

2,6 g/dL por ocasião da realização da primeira biópsia renal (Tabela 3). A média dos índices de atividade e cronicidade foram de 8,6 e 1,5, respectivamente. Aproximadamente 30% (16/53) dos pacientes que foram acompanhados até o final do estudo apresentaram insuficiência renal

TABELA 3

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS E HISTOLÓGICAS DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO MOMENTO DA PRIMEIRA BIÓPSIA RENAL

Manifestação	
Creatinina > 1,2 g/dL (%)	48,7
Proteinúria (g/dia) (média; DP)	2,2; 1,4
Síndrome nefrótica (%)	15,6
Hematúria microscópica (%)	86,3
C3 baixo (%)	71,4
C4 baixo (%)	61,3
Hipertensão arterial (%)	43,8
Anti-DNA reagente (%)	27,3
Albumina sérica < 2,6 g/dL (%)	55,2
Índice de atividade (média; DP)	8,6; 4,4

crônica na evolução e apenas 20% (14/70) apresentaram remissão da nefrite. As características dos cinco pacientes que evoluíram para insuficiência renal terminal são mostradas na Tabela 4. Somente um paciente do estudo evoluiu para óbito poucos dias depois de internado com insuficiência renal aguda e coagulopatia. O resultado histológico da amostra do rim foi inconclusivo.

Comparando as manifestações clínico-laboratoriais dos três padrões mais frequentes de resultados das biópsias renais (tipos II, III e IV) (Tabela 5), constatamos que a presença de edema de membros inferiores, creatinina acima de 1,2 g/dL, hipoalbuminemia, presença de cilindúria ou hematúria, presença de sedimento urinário ativo estiveram mais presentes na glomerulonefrite tipo IV. Mais de 66% dos pacientes com GMN tipo II evoluíram para remissão da nefrite durante o tempo de seguimento, enquanto somente 12,5% e 12,8% dos pacientes com tipos III e IV, respectivamente, apresentaram remissão. Nenhum paciente com GMN tipo II apresentou IRC, enquanto 16,7% e 38,7% dos pacientes com GMN tipos III e IV, respectivamente, apresentaram creatinina persistentemente \geq 1,5 mg/dL na evolução. As dosagens médias em gramas de proteinúria de 24 horas na GMN tipos II, III e IV foram, respectivamente, 1,55 \pm 1,12; 1,64 \pm 1,22 e 2,48 \pm 1,65. As médias dos índices de atividade na GMN tipos II, III e IV foram, respectivamente, 4,83 \pm 2,79; 5,63 \pm 3,34 e 10,18 \pm 3,66 ($p = 0,0001$). As médias dos índices de cronicidade na GMN tipos II, III e IV foram, respectivamente, 0,33 \pm 0,52; 0,44 \pm 0,53 e 0,9 \pm 1,26 ($p > 0,05$).

TABELA 4
CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA QUE EVOLUÍRAM PARA INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL

Variável	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3*	Paciente 4*	Paciente 5
Sexo	masculino	masculino	feminino	feminino	feminino
Tempo entre nefrite e biópsia renal (meses)	46	12	1 (1 ^a) 16 (2 ^a)	1 (1 ^a) 23 (2 ^a)	1
Idade quando do diagnóstico nefrite (anos)	30	18	42	30	24
Tipo GMN	IV	IV	IV (1 ^a) IV (2 ^a)	II (1 ^a) IV (2 ^a)	VI
Creatinina – ocasião da biópsia (mg/dL)	14	3,6	2,6 (1 ^a) 3,5 (2 ^a)	0,8 (1 ^a) 0,7 (2 ^a)	4,8
Proteinúria 24 horas (mg)	anúrico	1354	1923 (1 ^a) 1963 (2 ^a)	1199 (1 ^a)	1736
C3 e/ou C4 baixos	sim	sim	sim	sim	sim
Presença de hipertensão arterial	sim	sim	sim	sim	sim
Presença de plaquetopenia na história	não	sim	não	não	sim
Anti-DNA	não reagente	reagente	não reagente	reagente	não realizado
Albumina sérica (g/dL)	2,2	1,6	2,8 (1 ^a)		2,3
Índice de atividade	8	14	16 (1 ^a) 6 (2 ^a)	7 (1 ^a) 16 (2 ^a)	
Índice de cronicidade	9	2	0 (1 ^a) 7 (2 ^a)	0 (1 ^a) 0 (2 ^a)	

*Pacientes que realizaram duas biópsias renais.

TABELA 5
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS E HISTOLÓGICAS DOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DE ACORDO COM OS PADRÕES MAIS FREQUENTES DE NEFRITE NO MOMENTO DA PRIMEIRA BIÓPSIA

Característica	Padrão II (n = 6)	Padrão III (n = 9)	Padrão IV (n = 42)	p
Sexo feminino (%)	100,0	66,7	92,9	NS
Idade nefrite (anos) (média ± DP)	25,3 ± 5,3	26,8 ± 8,9	26,3 ± 10,2	NS
Tempo (meses) da nefrite para biópsia (média ± DP)(mediana)	2,5 ± 2,0(1,5)	3,7 ± 4,9(2,0)	8,5 ± 17,2(2,0)	NS
Hipertensão arterial (%)	20,0 (1/5)	33,3 (3/9)	53,7 (22/41)	NS
Síndrome nefrótica (%)	16,7 (1/6)	0,0	17,6 (6/34)	NS
Edema MMII (%)*	0,0	44,4 (4/9)	56,8 (21/37)	0,01
Anti-DNA reagente (%)	0,0	50,0 (4/8)	35,9 (14/39)	0,052
C3 baixo (%)	40,0 (2/5)	75,0 (6/8)	78,8 (26/33)	NS
C4 baixo (%)	80,0 (4/5)	62,3 (5/8)	63,6 (21/33)	NS
Creatinina > 1,2g/dL (%)#	16,7 (1/6)	11,1 (1/9)	64,3 (27/42)	0,002
Albumina < 2,6 g (%) [§]	0,0	16,7 (1/6)	66,7 (22/33)	0,012
Proteinúria 24hs (g) (média ± DP)(mediana)	1,55 ± 1,12 (1,25)	1,64 ± 1,22 (1,28)	2,48 ± 1,65 (2,22)	NS
Sedimento urinário ativo (%) [§]	0,0	44,4 (4/9)	60,0 (24/40)	0,007
Cilindrúria (%)	40,0 (2/5)	44,4 (4/9)	64,1 (25/39)	NS
Hematúria (%)	40,0 (2/5)	88,9 (8/9)	97,4 (38/39)	0,003
Plaquetopenia (%)	16,7 (1/6)	11,1 (1/9)	19,0 (8/42)	NS
Evolução para IRC (%)	0,0 (0/3)	16,7 (1/6)	38,7 (12/31)	NS
Remissão da nefrite (%) [§]	66,7 (4/6)	12,5 (1/8)	12,8 (5/39)	0,02
Índice de atividade* (média ± DP)(mediana)	4,83 ± 2,79(4,5)	5,63 ± 3,34(5,5)	10,18 ± 3,66(10,0)	0,0001
Índice de cronicidade (média ± DP)(mediana)	0,33 ± 0,52(0,0)	0,44 ± 0,53(0,0)	0,9 ± 1,26(1,0)	NS

*Tipos II e III, Tipos III e IV: NS; Tipos II e IV: p = 0,02 – *Tipos II e III, Tipos II e IV: NS; Tipos III e IV: p = 0,007 – [§]Tipos II e IV, Tipos II e III: NS; Tipos III e IV: p = 0,03 – [§]Tipos II e III, Tipos III e IV: NS; Tipos II e IV: p = 0,008 – [§]Tipos II e III, Tipos III e IV: NS; Tipos II e IV: P = 0,01 – *Tipos II e III: NS; Tipos II e IV: p = 0,003; Tipos III e IV: p = 0,005

Analisando algumas prováveis variáveis associadas com o desenvolvimento para IRC, observou-se que a presença de plaquetopenia em qualquer momento da doença, creatinina > 1,2 mg/dL por ocasião da biópsia, hipoalbuminemia e índice de cronicidade ≥ 2 estiveram relacionados ao desfecho desfavorável. *Odds Ratio* (IC 95%) para IRC da plaquetopenia, creatinina maior que 1,2 mg/dL, hipoalbuminemia e índice de cronicidade ≥ 2 foram, respectivamente, 6,8 (IC 95%: 1,43; 32,19), 11,0 (IC 95%: 2,16; 55,9), 6,42 (IC 95%: 1,21; 33,97) e 6,3 (IC 95%: 1,02; 39,57) (Tabela 6).

TABELA 6
RELAÇÃO DE VARIÁVEIS COM EVOLUÇÃO PARA
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC)

Variável	Evolução para IRC (%)		P	Odds Ratio (IC 95%)
	SIM	NÃO		
Sexo:				
Feminino (n = 46)	28,3	71,7	0,41	
Masculino (n = 07)	42,9	57,1		
Plaquetopenia				
Sim (n = 09)	66,7	33,3	0,016	6,8 (1,43; 32,19)
Não (n = 44)	22,7	77,3		
Hipertensão arterial				
Sim (n = 22)	45,5	54,5	0,06	
Não (n = 28)	17,9	82,1		
Creatinina > 1,2 mg/dL				
Sim (n = 28)	50,0	50,0	0,002	11,0 (2,16; 55,9)
Não (n = 24)	8,3	91,7		
Sedimento urinário ativo				
Sim (n = 27)	29,6	70,4	NS	
Não (n = 23)	26,1	73,9		
Albumina < 2,6 g/dL				
Sim (n = 26)	46,2	53,8	0,02	6,42 (1,21; 33,97)
Não (n = 17)	11,8	88,2		
Síndrome nefrótica				
Sim (n = 08)	37,5	62,5	NS	
Não (n = 36)	22,2	77,8		
Índice de cronicidade				
< 2 (n = 46)	23,9	76,1	0,05	6,36 (1,02; 39,57)
≥ 2 (n = 6)	66,7	33,3		
Padrão de nefrite				
Tipo II (n = 3)	0,0	100,0	NS	
Tipo III (n = 6)	16,7	83,3		
Tipo IV (n = 31)	38,7	61,3		

Quatorze pacientes repetiram a biópsia renal, pelo menos uma vez. Houve mudança de padrão histológico do tipo IV para tipo III (dois pacientes), do tipo II para tipo IV (dois pacientes), do tipo III para o tipo IV (um paciente). Um paciente realizou biópsia renal por cinco vezes, sendo três resultados inconclusivos e dois GMN tipo IV.

DISCUSSÃO

No presente estudo, demonstramos achados bem consolidados na literatura internacional e evidenciamos outros ainda não mencionados.

Corroborando outros estudos, a classe histológica renal mais prevalente foi a proliferativa difusa, seguida pela proliferativa focal e mesangial^(9,11,12,16,19). A maior prevalência da GMN tipo IV pode ser explicada por meio de seleção, tendo em vista que os pacientes dos estudos, em geral, são provenientes de centros terciários de referência para o tratamento do lúpus ou da nefrite lúpica. Acrescente-se também que a biópsia renal é um procedimento invasivo, ainda não facilmente disponível em todos os centros, realizada somente naqueles pacientes clinicamente mais graves ou na expectativa dos dados histológicos contribuírem para uma tomada de decisão. As características clínico-laboratoriais apresentadas pelos pacientes do nosso estudo por ocasião da primeira biópsia reforçam essa afirmativa: quase metade apresentava creatinina elevada e hipertensão arterial, mais de 55% tinham hipoalbuminemia, a maioria apresentava hipocomplementemia e uma média de proteinúria de 24 horas de 2,2 g. Do ponto de vista clínico, os pacientes apresentavam forma mais grave de nefrite e, portanto, com maior chance de uma forma histológica também mais grave. Quando analisamos as características clínico-laboratoriais dos pacientes por ocasião da biópsia de acordo com os padrões histológicos mais frequentes de nefrite (tipos II, III e IV), podemos concluir que a proliferativa difusa se destacou pela maior frequência de hipertensão arterial, elevação dos níveis de creatinina plasmática, presença de edema de membros inferiores, hipoalbuminemia, níveis maiores de proteinúria de 24 horas, sedimento urinário mais ativo e mais frequente para insuficiência renal crônica. Com relação às duas formas proliferativas (tipos III e IV), os únicos fatores que se mostraram diferentes estatisticamente entre as duas foram creatinina elevada e ocorrência de hipoalbuminemia. Enquanto mais da metade dos pacientes com padrão IV apresentaram insuficiência renal (64,3%) e hipoalbuminemia (66,7%) por ocasião da realização da biópsia renal,

apenas 11,1% e 16,7% dos pacientes com padrão III apresentaram, respectivamente, as manifestações acima comentadas. A GMN mesangial, por sua vez, embora considerada uma forma histológica mais leve que a proliferativa, também se manifestou com hipertensão arterial (20%), síndrome nefrótica (16,7%), hipocomplementemia e creatinina elevada (16,7%). Por outro lado, a GMN mesangial não apresentou nenhum caso associado a sedimento urinário ativo, hipoalbuminemia, edema de membros inferiores, evolução para insuficiência renal crônica, e foi o padrão histológico que mais apresentou remissão da nefrite. Portanto, embora não se possa prever com segurança o padrão histológico de nefrite tendo como base os dados clínico-laboratoriais, a exuberância de manifestações clínicas sugere mais fortemente formas proliferativas, principalmente a tipo IV. Dos cinco pacientes que evoluíram para insuficiência renal terminal, quatro apresentavam GMN tipo IV. Mais importante, talvez, do que se conhecer isoladamente o padrão histológico da nefrite lúpica, seria identificar parâmetros clínicos, laboratoriais e histológicos que pudessem estar associados com o prognóstico.

Os estudos mostram-se inconsistentes com relação aos fatores demográficos, clínicos e laboratoriais associados ao prognóstico. Prováveis explicações para estes fatos decorrem, principalmente, de diferenças metodológicas dos estudos: critérios de inclusão e seleção de pacientes, definição das variáveis estudadas, tempos de seguimento, tratamentos realizados, desfechos clínicos analisados, tamanho da amostra, critérios para indicação de biópsia renal. No presente estudo demonstramos que creatinina elevada, plaquetopenia e hipoalbuminemia estiveram associadas a maior risco para o desenvolvimento de insuficiência renal crônica.

A creatinina elevada no momento da biópsia renal tem se mostrado um fator prognóstico importante em vários estudos^(3-6,12,19-23), mas não em outros^(9,24). Esta inconsistência de resultados pode ser explicada pelo fato de a insuficiência renal refletir tanto lesões renais crônicas, quanto ativas. Mitjavila *et al.*⁽⁹⁾ encontraram boa correlação da creatinina com os índices de atividade na biópsia renal, representando lesões capazes de responderem ao tratamento.

Poucos estudos têm encontrado associação da trombocitopenia com pior prognóstico renal^(4,10). Reveille, *et al.*⁽²⁵⁾, estudando fatores prognósticos do LES, demonstraram que a plaquetopenia, como também a idade de início elevada e a raça negra estavam associadas à maior probabilidade de óbito devido à doença. As complicações associadas a trom-

bocitopenia, como sangramentos ou trombozes (associadas aos anticorpos antifosfolípidos), poderiam levar à diminuição do fluxo renal com conseqüente queda da função renal. Anticorpo anticardioplipina tem se mostrado forte preditor da presença de trombos intraglomerulares em biópsias de pacientes com nefrite lúpica, e qualquer um dos dois achados indicam um pior prognóstico renal⁽²⁶⁾.

Albumina abaixo de 2,6 g/dL por ocasião da biópsia renal mostrou estar associada com insuficiência renal neste estudo, o mesmo não ocorrendo para a presença de síndrome nefrótica. Não encontramos nenhum estudo publicado apontando a hipoalbuminemia como um fator associado ao pior prognóstico renal. Alguns autores têm encontrado correlação entre proteinúria e atividade histológica e também pior prognóstico em pacientes com síndrome nefrótica no início da nefrite^(4,9,20,27). No entanto, devemos levar em consideração que a causa da hipoalbuminemia pode ser multifatorial e não apenas traduzir envolvimento renal com perda proteica significativa. Nossos pacientes, pelo baixo nível socioeconômico e intelectual, estão mais sujeitos a apresentarem causas nutricionais, hepáticas e intestinais (síndromes disabsortivas associadas a parasitoses), que poderiam influenciar indiretamente o prognóstico dos pacientes.

A importância prognóstica da hipertensão arterial para o desenvolvimento de IRC tem sido controversa^(4,12,16,19-25,27), embora a maioria dos estudos encontre a associação da hipertensão arterial com pior prognóstico. Provavelmente isto reflete a patogênese multifatorial da hipertensão arterial e a influência do tratamento com corticosteróides. No nosso estudo, 45,5% dos pacientes hipertensos evoluíram para IRC, contrastando com apenas 17,9% dos normotensos que tiveram este tipo de evolução ($p = 0,06$).

O valor da biópsia renal na abordagem dos pacientes com diagnóstico de nefrite lúpica tem sido estudado por vários autores. Um balanço (*trade-off*) entre os ganhos potenciais de informações, que podem subsidiar uma escolha mais adequada do tratamento, e as complicações inerentes ao procedimento invasivo sempre são levados em consideração na tomada de decisão. Enquanto alguns autores têm demonstrado que parâmetros clínico-laboratoriais são capazes de prever com acurácia o prognóstico da nefrite lúpica, sem necessidade de uma biópsia renal^(4,20,28-33), outros advogam que os dados histológicos oferecem informações adicionais aos outros parâmetros^(3,8,11,15,17,27,34-35). Alguns estudos tentam encontrar associação entre parâmetros laboratoriais e dados de

atividade e cronicidade da biópsia renal. A creatinina plasmática e a proteinúria, por exemplo, têm-se correlacionado com atividade histológica em alguns estudos^(3,9,26,29); em outros, tem-se demonstrado a associação da creatinina apenas com lesões crônicas⁽³⁰⁾. A correlação da hematúria com atividade histológica foi encontrada por alguns autores^(5,27,29,30,31,35,36), mas não por outros⁽⁹⁾. Vários estudos têm mostrado que a presença de lesões de cronicidade na biópsia renal é fator de risco para IRC^(3-5,19,23,27,28,37). No nosso estudo verificamos que a presença de índice de cronicidade maior ou igual a 2 por ocasião da primeira biópsia foi associada com um risco de quase

6 vezes maior de evolução para IRC (OR = 6,3; IC 95%: 1,02 a 39,57).

Portanto, a presença de creatinina elevada, trombocitopenia, hipoalbuminemia e cronicidade histológica deve alertar o médico para uma forma de nefrite mais associada com desfecho desfavorável, requerendo uma estratégia terapêutica mais adequada e efetiva. As formas histológicas, por sua vez, podem sofrer mudanças durante a evolução do paciente, e tendo em vista que não existem dados clínico-laboratoriais fortemente correlacionados com dados histológicos, a biópsia renal apresenta contribuição adicional no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes com nefrite lúpica.

REFERÊNCIAS

- Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al: A multicenter study of systemic lupus erythematosus in 513 Danish patients. I: Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 17: 468-77, 1998.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al: Systemic Lupus Erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 72: 113-24, 1993.
- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al: Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 75: 382-91, 1983.
- Esdaille JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett J, Kashgarian M: The clinical and renal biopsy predictors of long term outcome in lupus nephritis: A study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med* 72: 779-833, 1989.
- Nossent JC, Bronsveld W, Swaak AJD: Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow-up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 48: 810-6, 1989.
- GISNEL (Group Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica): Lupus nephritis: Prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 19: 473-9, 1992.
- Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE: High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1620-28, 1995.
- Esdaille JM, Abrahamowicz M, Mackenzie T, Hayslett J, Kashgarian M: The time-dependence of long-term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 37: 359-68, 1994.
- Mitjavila F, Pac V, Moga I, et al: Clinicopathological correlations and prognostic factors in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 15: 625-31, 1997.
- Latorre LC, Latorre MRDO, Gootlieb SLD, Zerbini CAF: Sobrevida renal em pacientes com nefrite lúpica: variáveis preditoras para o desenvolvimento de insuficiência renal terminal. *Rev Bras Reumatol* 38: 349-54, 1998.
- Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, et al: Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. *Scand J Rheumatol* 28: 288-99, 1999.
- Mok CC, Wong RWS, Lau CS: Lupus Nephritis in southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis* 34: 315-23, 1999.
- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr., et al: Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 11: 152-60, 2002.
- Schwartz MM, Lan SP, Hill G, Holley K, Lewis E, The Lupus Nephritis Collaborative Study Group: Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 42: 743-8, 1992.
- Ravinal RC, Costa RS, Coimbra TM, et al: Classes, activity and chronicity indices, and alpha-smooth muscle actin expression as prognostic parameters in lupus nephritis outcome. *Lupus* 11: 82-7, 2002.
- Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al: Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 83: 877-85, 1987.
- Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al: Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 34: 530-39, 1999.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-77, 1982.
- Martins L, Rocha G, Rodrigues A, et al: Lupus nephritis: a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol* 57: 114-9, 2002.
- Donadio JV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE: Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus* 4: 109-15, 1995.
- Huong DL, Papo T, Beauflis H, et al: Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*: 78: 148-66, 1999.
- Shayakul C, Ong-aj-yooth L, Chirawong P, et al: Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. *Am J Kidney Dis* 26: 300-7, 1995.
- Gamba G, Quintanilla L, del Bosque MD, Chew-Wong A, Correa-Rotter R: Clinical course and prognostic factors in lupus nephropathy. *Rev Invest Clin* 52: 397-405, 2000.

24. Bono L, Cameron JS, Hicks JA: The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 92: 211-18, 1999.
25. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS: Prognosis in SLE: negative impact of increasing age in onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 33: 37-48, 1990.
26. Bhandari S, Harnden P, Brownjohn AM, Turney JH: Associations of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis. *QJM* 91: 401-9, 1998.
27. 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* 33: 970-7, 1990.
28. Leaker B, Fairley KF, Dowling J, Kincaid-Smith P: Lupus nephritis: clinical and pathological correlation. *Q J Med* 62: 163-79, 1987.
29. Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Segal MR, Fries JF: A "state model" of renal function in systemic lupus erythematosus: its value in the prediction of outcome in 292 patients. *J Rheumatol* 16: 29-35, 1989.
30. Fries JF, Porta J, Liang MH: Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 138: 1386-9, 1978.
31. Whiting-O'Keefe Q, Henke JE, Shearn MA, et al: The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 96 (part 1): 718-23, 1982.
32. Whiting-O'Keefe Q, Riccardi PJ, Henke JE, et al: Recognition of information in renal biopsies of patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 96 (part 2): 723-7, 1982.
33. Esdaile JN, McKenzie T, Barre P, et al: Can experienced clinicians predict the outcome of lupus nephritis? *Lupus* 1: 205-14, 1992.
34. Magil AB, Puterman ML, Ballon HS, et al: Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 34: 511-7, 1988.
35. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al: Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 59: 304-16, 2001.
36. Banfi G, Mazzucco G, Barbiano G, et al: Morphological parameters in lupus nephritis: their relevance for classification and relationship with clinical and histological findings and outcome. *Q J Med* 55: 153-68, 1985.
37. Shen K, Yu Y, Tang Z, Liu Z, Li L: The prognosis of biopsy-proven lupus nephritis in chinese patients: long term follow-up of 86 cases. *Chin Med J (Engl)*: 502-7, 1997.