



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**

**FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA**

**FATORES PROGNÓSTICOS PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA, DOENÇA  
RENAL CRÔNICA DIALÍTICA E ÓBITO EM PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA**

**FORTALEZA-CEARÁ**

**2019**

FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA

FATORES PROGNÓSTICOS PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA, DOENÇA RENAL  
CRÔNICA DIALÍTICA E ÓBITO EM PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva. Área de concentração: Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dr.<sup>a</sup> Paula Frassinetti  
Castelo Branco Camurça Fernandes

Coorientadora: Profa Dr.<sup>a</sup> Marta Maria das  
Chagas Medeiros

FORTALEZA-CEARÁ

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Estadual do Ceará

Sistema de Bibliotecas

Braga, Fernanda Nogueira Holanda Ferreira .  
Fatores prognósticos para doença renal crônica,  
doença renal crônica dialítica e óbito em pacientes com  
nefrite lúpica [recurso eletrônico] / Fernanda  
Nogueira Holanda Ferreira Braga. - 2019 .  
1 CD-ROM: il.; 4 ¼ pol.

CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do  
trabalho acadêmico com 129 folhas, acondicionado em  
caixa de DVD Slim (19 x 14 cm x 7 mm).

Tese (doutorado) - Universidade Estadual do  
Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva, Abaiara, 2019 .

Área de concentração: Saúde Coletiva..

Orientação: Prof.<sup>a</sup> Dra. Paula Frassinetti Castelo  
Branco Camurça Fernandes.

Coorientação: Prof.<sup>a</sup> Dra. Marta Maria das Chagas  
Medeiros.

1. Lúpus. 2. DRC. 3. Fatores prognósticos. 4.  
Nefrite lúpica. 5. Epidemiologia. I. Título.

FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA

FATORES PROGNÓSTICOS PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA, DOENÇA RENAL  
CRÔNICA DIALÍTICA E ÓBITO EM PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em  
Saúde Coletiva do Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Estadual  
do Ceará, como requisito parcial à obtenção do  
título de Doutor em Saúde Coletiva. Área de  
concentração: Saúde Coletiva.

Aprovada em: 26 de março de 2019.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes (Orientadora)

Universidade Estadual do Ceará – UECE



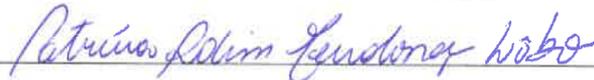
Profa. Dra. Claudia Maria Costa de Oliveira

Centro Universitário Christus– UNICHRISTUS



Prof. Dr. Carlos Nobre Rabelo Júnior

Centro Universitário Christus– UNICHRISTUS



Profa. Dra. Patricia Rolim Mendonça Lobo

Universidade Federal do Ceará – UFC



Profa. Dra. Cristina Michelleto Dallago

Universidade Estadual do Ceará – UECE

À Dra. Marta, assim carinhosamente a chamo, maestra que fez desta pesquisa uma partitura, regendo-a como as partes de uma música, em versos precisos, soando aos meus ouvidos como inspiração, leveza e acolhimento. Gratidão eterna.

## AGRADECIMENTOS

Ao Pai, Filho e Espírito Santo, trindade condutora da minha vida, presente nos meus pensamentos, atitudes e inspiração no amor ao próximo como estímulo na arte da prática médica.

À Santa Teresa Dávila e ao seu castelo de autoconhecimento, paz, sabedoria e espiritualidade, com acesso às profundidades interiores e o encontro com Deus.

Aos meus pais, Valdeci e Selma, exemplos de ética, dedicação, ensino e doação à medicina.

Ao meu marido Márcio, minha paixão, meu amor eterno, aquele que deu sentido à minha vida, pai dos meus filhos, a sua dedicação à família e à sua compreensão nas minhas ausências.

Aos meus príncipes, João Pedro e João Vítor, enviados por Deus, com o meu mais precioso amor.

Às minhas irmãs, Fabiana e Fabíola, que replicam os valores herdados dos nossos pais na essência. São ouro e prata. Personalidades que se completam, ajudam e somam.

À minha Tia Dede, sempre fiel ao meu lado.

À minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Paula Frassinetti, por ter acreditado em mim e na realização deste sonho antigo. Exemplo de doação ao trabalho, objetivando o paciente em primeiro lugar. Tenho a dívida de trabalhar com ela nas duas Universidades (Federal e Estadual do Ceará), sendo o nosso encontro não regido pelo acaso.

À minha coorientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marta Medeiros, com seu brilho próprio, cativante, inspiração na abordagem do ser humano de forma completa, aquela que une o saber ao coração, virtude rara e preciosa. Minha professora, amiga, irmã, um anjo que Deus enviou para estar comigo sempre.

À minha amiga Raquel, irmã de alma. Alegrias, lágrimas, conquistas, superação, carinho e cumplicidade fazem parte do nosso caminho.

Aos pacientes do Hospital Universitário Walter Cantídio-Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC), o meu principal estímulo para a realização desta pesquisa. O sonho de tentar mudar a evolução de uma doença tão grave e proporcionar dias melhores para os nossos doentes foram o suporte para os dias difíceis e de cansaço.

Ao estatístico Brazil, pela sua presteza, resolutividade e habilidade. Conseguiu tornar os meus dias mais leves, quebrando paradigmas e dando sabor aos resultados da pesquisa.

Às profissionais Anna Ritta, Andrezza e Tanilla que ladrilharam o meu caminho com disponibilidade e técnica profissional.

Aos alunos da Universidade Estadual do Ceará (UECE), Levi, Marcelo e Alisson, que ajudaram na coleta dos dados.

Aos membros da banca, pela disponibilidade e gentileza em aceitar o convite de participação da defesa da minha Tese de Doutorado, enriquecendo-a com conhecimentos e experiência na reumatologia e nefrologia.

À UECE por ter me proporcionado participar do Programa de Doutorado em Saúde Coletiva.

Ao HUWC-UFC, minha segunda casa, por permitir a realização da pesquisa e pela autorização para realizar a coleta dos dados.

Aos amigos do doutorado pelas novas amizades, companheirismo e espírito de união.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização desta pesquisa.

"Só Deus basta."

(Santa Teresa Dávila)

## RESUMO

**Introdução:** a nefrite lúpica (NL) é uma das manifestações mais graves dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) associada a maior morbimortalidade e afeta, aproximadamente, metade dos pacientes. A identificação de fatores prognósticos para doença renal crônica (DRC), doença renal crônica dialítica (DRCd) e óbito é importante, e os estudos são escassos e limitados à região Sudeste do Brasil, que possui melhores condições socioeconômicas. **Objetivos:** determinar fatores prognósticos envolvidos na evolução para DRC, DRCd e óbito nos pacientes portadores de NL acompanhados em hospital terciário; determinar a sobrevida renal desses pacientes e avaliar o valor da proteinúria de 24 horas como preditor de desfecho renal desfavorável em 12 meses. **Metodologia:** estudo de coorte retrospectiva, com 214 pacientes portadores de NL diagnosticados de 1983 até 2015. Os dados foram retirados dos prontuários. **Resultados:** a prevalência de NL foi de 53,9%. Os principais fatores envolvidos para DRC foram menor tempo entre diagnóstico do LES e nefrite (OR=0,98; IC95%:0,97-0,99), indução usando pulsoterapia de Metilprednisolona (MTP) (OR=2,04; IC95%: 1,04-4,00), suspensão do tratamento (Ciclofosfamida ou Micofenolato mofetil) por ineficácia (OR=2,49; IC95%: 1,28-4,87), hipertensão arterial (OR=2,46; IC95%: 1,19-5,09) e diagnóstico da nefrite após 2004 (OR=0,43; IC95%: 0,22-0,84). No que se refere à DRCd, destacaram-se: menor tempo entre diagnóstico do LES e nefrite (OR=0,98; IC95%: 0,96-0,99) e pulsoterapia de MTP (OR=2,67; IC95%: 1,21-5,84). Para o desfecho óbito, o diagnóstico da nefrite após 2004 foi protetor para óbito (OR=0,02; IC95%: 0,003-0,24). Proteinúria de 24 horas > 900 mg foi preditora de DRC e DRCd em 12 meses. As taxas de sobrevida renal sem DRC em 5, 10 e 20 anos foram, respectivamente, 89%, 76% e 39%. As taxas de sobrevida renal sem DRCd foram de 94%, 88% e 62%, respectivamente, em 5, 10 e 20 anos. A sobrevida geral dos pacientes aos 5, 10 e 20 anos foram, respectivamente, 90%, 89% e 79%. **Conclusões:** primeiro estudo do nordeste do Brasil a descrever os fatores prognósticos associados com a evolução para DRC, DRCd e óbito em pacientes com NL, assim como valores preditores em longo prazo de proteinúria de 24 horas e curvas de sobrevida. O achado dos valores de 900 mg/24 horas aos 12 meses na DRC e DRCd inspiraram a prática clínica na obtenção de um alvo de resposta terapêutica mais fidedigno com a realidade da região. As taxas de sobrevida renal

(DRCd) foram comparativas as de populações caucasianas, com bom prognóstico, achado relevante principalmente porque há uma população não branca e de baixo nível socioeconômico no estado do Ceará.

**Palavras-chave:** Lúpus. DRC. Fatores prognósticos. Nefrite lúpica. Epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lupus Nephritis is one of the most severe manifestations associated with morbimortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and that affects, approximately, half of the patients. The identification of prognostic features for Chronic Renal Disease (CRD), Dialytic Chronic Renal Disease (dCRD) and death is important, and studies about it are scarce and limited to the Southwest Brazil, which possesses a better socioeconomic situation. **Objectives:** To establish prognostic features involved in the evolution of CRD, dCRD and death in carriers of LN under medical attention of a tertiary referral hospital.; to establish renal survival of these patients and evaluate the 24 hours proteinuria as a predictor of an unfavorable renal outcome under 12 months. **Methods:** Retrospective cohort study, with 214 LN patients diagnosed between 1983 and 2015. Data was taken from medical records. **Results:** LN prevalence was 53.9%. The main factors for CRD were a shorter time between SLE diagnosis and Nephritis (OR=0.98; IC95%:0.97-0.99), pulse therapy with methylprednisolone (PTM) (OR=2.04; IC95%: 1.04-4.00), treatment discontinuation (cyclophosphamide or mycophenolate mofetil) for inefficiency reasons (OR=2.49; IC95%: 1.28-4.87), arterial hypertension (OR=2.46; IC95%: 1.19-5.09) and Nephritis diagnosis after 2004(OR=0.43; IC95%: 0.22-0.84). Regarding dCRD, a shorter time between SLE diagnosis and Nephritis (OR=0.98; IC95%:0.97-0.99) and pulse therapy with methylprednisolone (PTM) (OR=2.04; IC95%: 1.04-4.00) stand out. Regarding Death outcome, Nephritis diagnosis after 2004(OR=0.43; IC95%: 0.22-0.84) was a protective factor. 24 Hours proteinuria > 900mg was a predictor for CRD and dCRD under 12 months. The rates of renal survival without CRD in 5, 10 and 20 years were, respectively, 89%, 76% and 39%. The rates of renal survival without dCRD were 94%, 88% and 62%, respectively in 5, 10 and 20 years. General survival in 5, 10 and 20 years were, respectively, 90%, 89% and 79%.

**Conclusions:** This is the first study in Brazilian's northwest to describe prognostic features associated with the evolution of CRD, dCRD and death in LN patients, as well as long term predictive values of 24 hours proteinuria and survival curves. The findings of the values of 900mg/24 hours over 12 months of CRD and dCRD inspired clinical practices to obtain a response target that brings more benefits for patients who lives in this region, which has a peculiar social reality. The rates of renal survival were similar with those of caucasian population, with good prognostic, a relevant finding especially in Ceara State, where there is a non-white population with a low socioeconomic level.

**Keywords:** Lupus; CRD; Prognostic features; Lupus nephritis; Epidemiology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1-</b>	<b>Critérios classificatórios do lúpus eritematoso sistêmico (SLICC 2012) .....</b>	<b>27</b>
<b>Quadro 2-</b>	<b>Classificação da doença renal crônica.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 1-</b>	<b>População do estudo e tamanho amostral.....</b>	<b>47</b>
<b>Gráfico 1-</b>	<b>Evolução da proteinúria (mg) de 24 horas no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12 meses, 5 anos e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica (DRC) .....</b>	<b>73</b>
<b>Gráfico 2-</b>	<b>Evolução da proteinúria (mg) de 24 horas no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12 meses, 5 anos e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica dialítica (DRCd).....</b>	<b>73</b>
<b>Gráfico 3-</b>	<b>Evolução da albumina sérica (mg/dl) de 24 horas no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12 meses, 5 anos e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica (DRC).....</b>	<b>74</b>
<b>Gráfico 4-</b>	<b>Evolução da albumina sérica (mg/dl) de 24 horas no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12 meses, 5 anos e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica dialítica (DRCd).....</b>	
<b>Gráfico 5-</b>	<b>Evolução da creatinina sérica (mg/dl) no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12 meses, 5 anos e na última evolução</b>	

	nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica (DRC).....	75
<b>Gráfico 6-</b>	<b>Evolução da creatinina sérica (mg/dl) no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12 meses, 5 anos e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica dialítica (DRCd).....</b>	<b>75</b>
<b>Gráfico 7-</b>	<b>Curva ROC da proteinúria para DRC em 12 meses e 5 anos.....</b>	<b>76</b>
<b>Gráfico 8-</b>	<b>Curva ROC da proteinúria para DRCd em 12 meses e 5 anos.....</b>	<b>77</b>
<b>Gráfico 9-</b>	<b>Curva de sobrevida livre de doença renal crônica (DRC) nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>78</b>
<b>Gráfico 10-</b>	<b>Curva de sobrevida livre de doença renal crônica dialítica (DRCd) nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>79</b>
<b>Gráfico 11-</b>	<b>Curva de sobrevida geral nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>80</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b>	<b>Características demográficas e clínicas da coorte de 214 pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 2-</b>	<b>Características da nefrite lúpica da coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 3-</b>	<b>Tratamentos realizados para nefrite lúpica na coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>56</b>
<b>Tabela 4-</b>	<b>Motivos de suspensão dos tratamentos realizados para nefrite lúpica na coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>57</b>
<b>Tabela 5-</b>	<b>Efeitos colaterais do tratamento da nefrite lúpica que motivaram a suspensão da droga na coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>57</b>
<b>Tabela 6-</b>	<b>Primeiro tratamento de indução da nefrite lúpica na coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>58</b>
<b>Tabela 7-</b>	<b>Características evolutivas da coorte de 214 pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>59</b>
<b>Tabela 8-</b>	<b>Associação de Doença Renal Crônica (DRC) com variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>60</b>
<b>Tabela 9-</b>	<b>Associação de doença renal crônica dialítica (DRCd) com variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no</b>	

	Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....	61
<b>Tabela 10-</b>	<b>Associação de óbito com variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>62</b>
<b>Tabela 11-</b>	<b>Associação das manifestações da nefrite lúpica e doença renal crônica (DRC) nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 12-</b>	<b>Associação das manifestações da nefrite lúpica e DRC dialítica (DRCd) nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>65</b>
<b>Tabela 13-</b>	<b>Associação das manifestações da nefrite lúpica e óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>66</b>
<b>Tabela 14-</b>	<b>Associação dos tratamentos realizados para nefrite lúpica com doença renal crônica (DRC), doença renal crônica dialítica (DRCd) e óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>67</b>
<b>Tabela 15-</b>	<b>Associação dos motivos de suspensão dos tratamentos realizados para nefrite lúpica com doença renal crônica (DRC), doença renal crônica dialítica (DRCd) e óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 16-</b>	<b>Associação das variáveis evolutivas da nefrite lúpica com doença renal crônica (DRC), doença renal crônica dialítica (DRCd) e óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>69</b>
<b>Tabela 17-</b>	<b>Análise de regressão logística das variáveis relacionadas à nefrite lúpica com doença renal crônica (DRC) nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>70</b>
<b>Tabela 18</b>	<b>Análise de regressão logística das variáveis</b>	

	relacionadas à nefrite lúpica com doença renal crônica dialítica (DRCd) nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....	71
<b>Tabela 19-</b>	<b>Análise de regressão logística das variáveis relacionadas à nefrite lúpica com óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>72</b>
<b>Tabela 20-</b>	<b>Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positivo e negativo e área sob a curva dos melhores pontos de corte da proteinúria de 24 horas de 12 meses e 5 anos como preditores para doença renal crônica (DRC) e doença renal crônica dialítica (DRCd) nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.....</b>	<b>78</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia: “ <i>American College of Rheumatology</i> ”
AUC	Área sob a curva: “ <i>Area under the curve</i> ”
AVC	Acidente vascular cerebral
AZA	Azatioprina
BILAG	Grupo de Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas: “ <i>British Isles Lupus Assessment Group</i> ”
CF	Ciclofosfamida
CKD-EPI	Colaboração Epidemiológica da Doença Renal Crônica: “ <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> ”
D	Dialítico
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DRCd	Doença renal crônica dialítica
DRCT	Doença renal crônica terminal
ECLAM	Medida de Atividade de Consenso Europeu em Lúpus: “ <i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i> ”
EDTA	Associação Europeia de Diálise e Transplante Renal: “ <i>European Dialysis and Transplant Association</i> ”
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo: “ <i>European League Against Rheumatism</i> ”
GLADEL	Grupo Latino Americano de Estudo do Lúpus: “ <i>Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus</i> ”
GN	Glomerulonefrite
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HELLP	Hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana: “ <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ”
HLA	Antígeno de histocompatibilidade
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
HR	Razão de risco: “ <i>Razard ratio</i> ”

HXC	Hidroxicloroquina
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
IQR	Intervalo interquartil: <i>"Interquartil range"</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LUMINA	<i>"Lupus in Minorities: Nature vs. Nurture"</i>
MFM	Micofenolato mofetil
MTP	Metilprednisolona
ND	Não dialítico
NETs	Armadilhas extracelulares de neutrófilos: <i>"Neutrophil extracellular traps"</i>
NL	Nefrite lúpica
OR	Razão de possibilidades: <i>"Odds ratio"</i>
P/C	Proteinúria/creatinúria
PDGF	Fator de crescimento derivado das plaquetas
RC	Remissão completa
ROC	Curva de característica de operação do receptor: <i>"Receiver Operating Characteristic Curve"</i>
RP	Remissão parcial
RR	Risco relativo: <i>"Relative Risk"</i>
SAF	Síndrome do anticorpo antifosfolípido
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SC	Sistema complemento
SLEDAI.	Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico: <i>"Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index"</i>
SLICC	Clínicas de Colaboração Lupus Sistêmicas: <i>"Systemic Lupus International Collaborating Clinics"</i>
SM	Síndrome metabólica

SUS	Sistema Único de Saúde
TGF	Taxa de filtração glomerular
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
TRS	Terapia renal substitutiva
TSH	Hormônio estimulador da tireoide: <i>“Thyroid Stimulating Hormone”</i>
T2T	<i>“treat-to-target”</i>
UECE	Universidade Estadual do Ceará
UFC	Universidade Federal do Ceará
USA	Estados Unidos da América: <i>“United States of America”</i>
VDRL	<i>“Venereal Disease Research Laboratory”</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação

## LISTA DE SÍMBOLOS

g	Gramma
h	hora
kg	Quilograma
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitro
m <sup>2</sup>	metro quadrado
mm <sup>3</sup>	milimetro cúbico
≥	maior ou igual a
≤	menor ou igual a
>	maior que
<	menor que
%	por cento

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>2</b>	<b>ESTADO DA ARTE.....</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA DO TEMA.....</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>PERGUNTAS CONDUTORAS.....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
6.1	GERAL.....	45
6.2	ESPECÍFICOS.....	45
<b>7</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>46</b>
7.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	46
7.2	ESCOLHA ALEATÓRIA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....	46
7.3	TAMANHO DA AMOSTRA.....	47
7.4	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	48
7.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	48
7.5.1	<b>Nefrite lúpica.....</b>	<b>48</b>
7.5.2	<b>Doença renal crônica (DRC).....</b>	<b>48</b>
7.5.3	<b>Doença renal crônica dialítica (DRCd).....</b>	<b>48</b>
7.5.4	<b>Fatores prognósticos.....</b>	<b>49</b>
7.5.5	<b>Análise estatística.....</b>	<b>50</b>
7.5.6	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>

<b>9</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>81</b>
<b>10</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>99</b>
<b>11</b>	<b>VANTAGENS DO ESTUDO.....</b>	<b>100</b>
<b>12</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>101</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>112</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>113</b>
	APÊNDICE A - FICHA DE NEFRITE.....	119
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>119</b>
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP I.....	120
	ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP II.....	125

## 1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica, de etiologia desconhecida, multifatorial, destacando-se a produção de autoanticorpos e o possível acometimento de vários órgãos e sistemas (pele, mucosas, articulações, pulmões, coração, membranas serosas, sistema nervoso central, rins e trato gastrointestinal).

A patogênese do LES é complexa e ocorre em indivíduos com um contexto genético apropriado e exposto a gatilhos ambientais. A suscetibilidade ao lúpus foi relacionada a vários genes, principalmente do antígeno de histocompatibilidade (HLA).

Especificamente na nefrite lúpica (NL), em um estudo com 413 pacientes asiáticos, os alelos com maior risco para nefrite lúpica foram os HLA-DR3 e DR15, enquanto os HLA-DR4 e DR11 foram protetores para nefrite (NIU *et al.*, 2015).

Noutro estudo com 2.000 mulheres de descendência europeia, das quais 588 estavam com nefrite lúpica, os autores encontraram associações fortes com o gene A do receptor de fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e com o gene do cotransporte do sódio dependente de glicose SLC5A11 (CHUNG *et al.*, 2014).

Na nefrite lúpica, o PDGF pode mediar a proliferação celular renal, o acúmulo da matriz e a inflamação renal. O papel do SCLC5A11 na nefrite lúpica é mais confuso, mas por meio da regulação do inositol, poderia mediar a apoptose pela morte celular programada e do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Destacaram-se ainda na patogênese da nefrite lúpica, a participação dos genes associados à expressão de neutrófilos, que foi precedida por um aumento no interferon (IFN) e transcritores de plasmoblastos, seguida por uma regulação positiva de outras células mieloides e pró-inflamatórias. Dessas informações, surgiria um modelo de lúpus com o início da doença em uma fase pré-clínica com predomínio de IFN, diferenciação de células B em plasmoblastos, com progressão para um tecido específico (rim) e inflamação sistêmica com a ativação de neutrófilos e células mieloides (BANCHEREAU *et al.*, 2016).

A participação dos neutrófilos na nefrite lúpica ocorre mesmo na morte celular por meio da liberação de *neutrophil extracellular traps* (NETs), compostos por fibrilas de cromatina, histonas, proteínas neutrofílicas antibacterianas e

imunoestimulatórias. Esse processo de morte celular é chamado de NETosis e, normalmente, é um mecanismo de defesa e morte de micro-organismos. Porém, há descrição de NETs nos rins de pacientes com LES, que seriam fontes de antígenos, os quais ajudariam na produção de autoanticorpos antígeno específicos, facilitariam a inflamação e dano endotelial, induziriam células dendríticas e plasmocitoides a produzir interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) com amplificação da autoimunidade. Vale ressaltar que a degradação das NETS está impedida em pacientes com LES, principalmente naqueles com nefrite (VILLANUEVA *et al.*, 2011; HAKKIM *et al.*, 2010).

As evidências da ativação do sistema complemento (SC) na nefrite lúpica são descritas de uma forma direta por meio da via terminal, indiretamente, com o aumento da inflamação renal por intermédio do recrutamento de leucócitos pelo rim, ajudando no *clearance* de debris apoptóticos e na redução da exposição a autoantígenos. Os autoanticorpos contra componentes do SC são encontrados em pacientes com LES e podem ser importantes em pacientes com nefrite lúpica.

Em uma coorte de 114 pacientes lúpicos, 23% tiveram autoanticorpos para os componentes C1q e C3b do SC, com uma tendência de aumento dos seus níveis nos meses de reativação renal (BIRMINGHAM *et al.*, 2015). Os anticorpos anti-C1q podem aumentar a exposição a autoantígenos e facilitar a deposição de imunocomplexos em órgãos-alvo como os rins (PANG *et al.*, 2014). A ausência de anticorpos anti-C1q foi qualitativamente associada com a proteção contra a nefrite lúpica (GARGIULO *et al.*, 2015).

Conceitos atuais na literatura foram percepções sobre a imunidade viral e autoimunidade na recidiva da doença autoimune, um problema relevante na nefrite lúpica. A “exaustão” de células T CD8 ocorre devido à exposição persistente ao antígeno e à ausência de coestimulação de células T CD4. As células T CD8 exaustas perdem a função efetora e a expressão dos receptores inibitórios em altos níveis, com uma inabilidade de *clearance* de infecções virais, mas com possível proteção contra a recidiva da doença autoimune.

Em pacientes com LES (não necessariamente com nefrite lúpica), um grupo limitado de receptores coinibitórios *upregulated* caracterizariam células T “exaustas”, que estariam presentes em pacientes com um curso de doença sem remissão. Os genes *upregulated* foram: 4-1BB, CTLA4, PDCD1, LILRB4 e KLG1. O fenótipo “exausto” pode ser resgatado por coestimulação e facilitado por alguns genes, como o KAT2B (antiapoptótico e protetor contra o estresse metabólico).

Esses dados despertaram possíveis alvos terapêuticos na recidiva da nefrite lúpica por meio do aumento da “exaustão” das células T, talvez pela expressão *upregulated* do receptor inibitório ou por bloqueio da coestimulação, prevenindo as reativações renais (MCKINNEY *et al.*, 2015).

Esses achados mais atuais da literatura acerca da patogênese do LES podem ter grande aplicabilidade clínica, principalmente, no manejo da nefrite lúpica. A habilidade da identificação acurada dos pacientes portadores de LES que estariam destinados ao desenvolvimento de nefrite, poderia mudar o paradigma do manejo atual de tratamento para prevenção. Essa perspectiva poderia reduzir os casos de doença renal crônica (DRC) e doença renal crônica dialítica (DRCd), com um seguimento mais próximo do paciente, o início do tratamento sem retardos ou, até mesmo, a antecipação do tratamento antes de evidências de manifestações clínicas renais (ALMAANI; MEARA; ROVIN, 2017).

O diagnóstico do LES é baseado em critérios classificatórios elaborados, inicialmente em 1971, pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology-ACR*). Esses critérios foram, subsequentemente, revisados em 1982, 1997, sendo a sua última revisão em 2012 pelo grupo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) (QUADRO 1).

Para um paciente ser classificado como portador de LES, deverá obter o mínimo de quatro dos critérios descritos no quadro, sendo pelo menos um clínico e um imunológico (PETRI *et al.*, 2012).

A doença ocorre, principalmente, nas mulheres jovens, com pico de incidência entre 15 e 45 anos de idade. Durante os anos férteis, a relação homem/mulher é de 1:12. Na pós-menopausa essa relação cai para 1:2. Os fatores hormonais foram estudados como fatores de risco de interesse na patogênese da doença, na tentativa de explicar o predomínio do sexo feminino.

Foram descritos na literatura níveis mais baixos de androgênios e níveis altos de estradiol e prolactina em pacientes lúpicas quando comparadas com os controles (MCMURRAY; MAY, 2003). Embora raro em homens, o lúpus, geralmente, é mais grave nesse sexo. No Brasil, assim como em outras regiões em desenvolvimento no mundo, os estudos são escassos.

## Quadro 1 - Critérios classificatórios do lúpus eritematoso sistêmico (SLICC 2012)

Critérios clínicos
1. Lúpus cutâneo <u>agudo</u> (eritema malar não discoide, lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica, eritema maculopapular e eritema fotossensível) ou <u>subagudo</u> (psoriasiforme/anular) 2. Lúpus cutâneo <u>crônico</u> (discoide, hipertrófico/verrucoide, paniculite, lúpus túmido e lúpus mucoso) 3. Úlceras orais/nasais 4. Alopecia sem cicatriz 5. Sinovite inflamatória com edema observado por médico de $\geq 2$ articulações OU dor articular $\geq 2$ articulações com rigidez matinal $\geq 30$ min 6. Serosite pleural OU pericárdica 7. Renal: proteinúria 24 horas $\geq 500$ mg OU cilindros hemáticos 8. Neurológico: convulsões, psicose, mononeurite múltipla, neuropatia periférica ou de nervo craniano, cerebrite (estado confusional agudo) 9. Anemia hemolítica 10. Leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ OU linfopenia $< 1.000/\text{mm}^3$ 11. Trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$
Critérios imunológicos
1. FAN reagente (Hep 2) 2. Anti-DNA reagente 3. Anti-Sm reagente 4. Antifosfolípido positivo - anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG, IgM ou IgA (título moderado a alto ou duas vezes acima normal), anti- $\beta 2$ -glicoproteína I, VDRL ( <i>Veneral Disease Research Laboratory</i> ) falso positivo. 5. Hipocomplementemia (C3, C4 ou CH50) 6. Teste de Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica

Fonte: Elaborada pela autora

O estudo brasileiro de Borba e colaboradores descreveu as características clínicas e imunológicas de 888 pacientes com diagnóstico de LES numa coorte monocêntrica do Sudeste entre os anos de 2008 e 2012 (BORBA *et al.*, 2013). Houve predomínio do sexo feminino (91,9%), etiologia caucasiana (69,9%) e as principais manifestações foram: cutâneas (90,7%), articular (87,4%), hematológica (44%) e renal (36,9%). A média de idade ( $\pm$  DP) no início do LES e a média de duração da doença ( $\pm$  DP) foram de  $29,9 \pm 9,5$  e  $14,5 \pm 8,4$  anos, respectivamente.

No nordeste brasileiro, Chagas Medeiros e colaboradores estudaram uma coorte de 414 pacientes com LES atendidos em um hospital terciário universitário. A maioria foi do sexo feminino (93,5%), com uma proporção de sexo feminino e masculino de 14:1. A média de idade ( $\pm$  DP) do início do LES e média de duração da

doença ( $\pm$  DP) foram de  $28,9 \pm 10,9$  e  $10,2 \pm 6,6$  anos, respectivamente. As principais manifestações clínicas também foram cutâneas (72%), articulares (84,5%) e renais (53,9%) (CHAGAS MEDEIROS *et al.*, 2016).

O envolvimento renal (nefrite) ocorreu em cerca de 35% dos adultos americanos no início do diagnóstico de LES, e 50-60% do total desenvolveu a manifestação renal dentro dos primeiros dez anos de doença. A prevalência de nefrite foi maior nos afro-americanos e hispânicos quando comparados com caucasianos, assim como foi maior nos homens. O dano renal apresentou maior probabilidade de ocorrer nos grupos não caucasianos (ALARCON *et al.*, 2002; DOOLEY; ARANOW; GINZLER, 2004; KASITANON; MAGDER; PETRI, 2006; WARD; PYUN; STUDENSKI, 1996).

O manejo clínico e tratamento da nefrite lúpica têm importância fundamental na sobrevida renal dos pacientes e são baseados no emprego de corticosteroides, drogas imunossupressoras, bem como no tratamento adjuvante. O ACR, o *European League Against Rheumatism* (EULAR) e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) publicaram diretrizes para manejo e tratamento da nefrite lúpica (HAHN *et al.*, 2012; HOUSSIAU *et al.*, 2002; KLUMB *et al.*, 2015).

A nefrite constituiu-se num dos principais determinantes da morbimortalidade nos pacientes com LES. Sua presença reduziu de 92% para 88% a sobrevida global em dez anos (BERNATSKY *et al.*, 2006; CERVERA *et al.*, 2003).

## 2 ESTADO DA ARTE

As principais causas de morte dos pacientes portadores de LES são infecções, atividade de doença, complicações cardiovasculares e envolvimento renal (SOUZA; SANTO; SATO, 2012; TELLES *et al.*, 2013). O acometimento renal pode determinar alterações intersticiais, tubulares, vasculares e glomerulares. É importante salientar que as glomerulonefrites (GN), as quais determinam a maior parte dos sinais e sintomas da nefrite lúpica, estão entre as causas mais frequentes do uso de doses altas de corticoides e imunossupressores, além de serem o principal fator relacionado à morbimortalidade. Todo esforço deve ser feito para se tentar evitar a evolução da nefrite para DRC.

O Ministério da Saúde publicou em 2014 diretrizes clínicas para o cuidado com o paciente com DRC no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro (BRASIL, 2014). A DRC pode ser definida quando o paciente apresentar, por pelo menos, três meses consecutivos, uma taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nos casos de pacientes com TFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, será DRC se associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (albuminúria  $> 30$  mg/24 horas ou relação albuminúria/creatininúria  $> 30$  mg/g; hematuria de origem glomerular definida pela presença de cilindros hemáticos ou dismorfismo eritrocitário no exame de urina; alterações eletrolíticas ou outras anormalidades tubulares, alterações detectadas por histologia por meio de biópsia renal) ou alterações nos exames de imagem (rins policísticos; hidronefrose; cicatrizes corticais ou alterações da textura cortical; sinais de doença infiltrativa; estenose da artéria renal).

Todos os pacientes, após o diagnóstico de DRC, devem ser classificados em estágios (QUADRO 2), com relação estreita ao prognóstico e seus desfechos: doença cardiovascular, evolução para terapia renal substitutiva (TRS) e mortalidade (LEVEY *et al.*, 2009).

**Quadro 2 - Classificação da doença renal crônica**

Estágios	TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	≥ 90
2	60-89
3 a	45-59
3 b	30-44
4	15-29
5	< 15

Fonte: Elaborada pela autora.

Esse estadiamento organiza o atendimento integral do paciente com DRC e orienta a abordagem terapêutica em tratamento conservador (para estágios 1 a 3), pré-diálise (4 e 5 ND - não dialítico) e terapia renal substitutiva (TRS: 5 D - dialítico). A perda continuada da função renal na DRC, processo patológico conhecido como progressão, pode levar os pacientes à DRC terminal (DRCT). Pacientes com evolução para DRCT necessitam de algum tipo de TRS: hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal (BRASIL, 2014).

Pokroy-Shapira, Gelernter e Molad (2014) investigaram a evolução da DRC em 256 pacientes portadores de LES num seguimento de 25 anos. Definiu-se como DRC a presença de taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A prevalência de nefrite lúpica na amostra foi de 30,8%. Houve uma diminuição progressiva na TFG no decorrer do estudo. A prevalência de DRC foi de 46,7% nos pacientes com nefrite lúpica e 16,4% nos demais sem nefrite ( $p < 0,001$ ). A DRC precoce foi positivamente associada com hipertensão ( $p=0,01$ ), idade maior no diagnóstico ( $p=0,01$ ) e nefrite lúpica ( $p < 0,001$ ) e negativamente associada com o uso de Hidroxicloroquina ( $p < 0,001$ ) (POKROY-SHAPIRA; GELERNTER; MOLAD, 2014).

A progressão para doença renal crônica dialítica (DRCd) ocorreu em 10% a 30% dos pacientes lúpicos com glomerulonefrites, especialmente, nas formas proliferativas (DOOLEY *et al.*, 2007; NIVED *et al.*, 2013).

A DRCd pode ser definida quando a taxa de filtração glomerular (TFG) ≤ 15 ml/min, com necessidade de terapia renal substitutiva. A sobrevida em cinco anos dos pacientes com lúpus e diálise foi menor do que a dos indivíduos sem lúpus em diálise (RIBEIRO *et al.*, 2013; KLUMB *et al.*, 2015).

O padrão histopatológico da nefrite lúpica deve ser definido por meio da classificação revisada pelas sociedades internacionais de nefrologia e patologia

(WEENING *et al.*, 2004). Devem ser avaliados: glomérulo, região túbulo-intersticial, manifestações de atividade e cronicidade, assim como se há microangiopatia trombótica, manifestação essa, frequentemente, associada à síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) que pode estar presente no LES.

A nefrite lúpica se classifica com seis padrões histopatológicos:

a) Mesangial mínima (classe I): o glomérulo está normal na microscopia ótica, mas há depósitos imunes mesangiais mínimos na imunofluorescência;

b) Mesangial proliferativa (classe II): há hiper celularidade mesangial ou expansão da matriz na microscopia ótica, com depósitos imunes confinados ao mesângio na imunofluorescência;

c) Proliferativa focal (classe III): glomerulonefrite ativa ou inativa, endocapilar ou extracapilar focal, segmentar ou global envolvendo < 50% de todos os glomérulos. Classe III (A): nefrite proliferativa focal com lesões ativas. Classe III (A/C): nefrite esclerosante e proliferativa focal com lesões ativas e crônicas. Classe III (C): nefrite esclerosante focal com lesões inativas crônicas e cicatrizes glomerulares;

d) Proliferativa difusa (classe IV): glomerulonefrite ativa ou inativa, endocapilar ou extracapilar focal, segmentar ou global envolvendo  $\geq 50\%$  de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais. Essa classe é subdividida em difusa segmentar (IV-S) quando  $\geq 50\%$  do glomérulo tem lesões segmentares e difusa global (IV-G) quando  $\geq 50\%$  do glomérulo tem lesões globais. Uma lesão segmentar é definida como uma lesão glomerular que envolve menos do que metade do tufo glomerular. Classe IV-S (A): nefrite proliferativa segmentar difusa com lesões ativas. Classe IV-G (A): nefrite proliferativa global difusa com lesões ativas. Classe IV-S (A/C): nefrite esclerosante e proliferativa segmentar difusa com lesões ativas e crônicas. Classe IV-G (A/C): nefrite esclerosante e proliferativa global difusa com lesões ativas e crônicas. Classe IV-S (C): nefrite esclerosante segmentar difusa com lesões inativas crônicas cicatriciais. Classe IV-G (C): nefrite esclerosante global difusa com lesões inativas crônicas cicatriciais;

e) Membranosa (classe V): presença de depósitos imunes subepiteliais segmentares ou globais ou suas sequelas morfológicas por microscopia ótica, imunofluorescência ou microscopia eletrônica com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em associação com as classes III ou IV;

f) Esclerosante avançada (classe VI):  $\geq 90\%$  dos glomérulos globalmente esclerosados sem atividade residual (SOARES; TELLES; MOURA, 2005; WEENING *et al.*, 2004).

Os achados de atividade glomerular são seis: proliferação, necrose, cariorrexe, trombos hialinos, crescentes celulares e exsudação leucocitária. Enquanto os de cronicidade são quatro: esclerose glomerular, crescente fibrosa, fibrose intersticial e atrofia tubular. A quantificação dos índices de atividade e cronicidade é feita atribuindo-se um escore para cada manifestação histológica de 0 a 3, dependendo da quantidade de glomérulos com aquela manifestação. No caso do achado de atividade de cariorrexe e crescentes celulares, o escore atribuído é multiplicado pelo fator 2. Portanto, os escores de atividade e cronicidade podem variar de 0-24 e 0-12, respectivamente (AUSTIN TERCEIRO *et al.*, 1983; MOREL-MAROGER *et al.*, 1976; SOARES; TELLES; MOURA, 2005; BAJEMA, 2018).

Na classificação de NL proposta pelas sociedades de nefrologia e patologia (WEENING *et al.*, 2004), o patologista deve indicar a proporção de glomérulos com lesões ativas e crônicas no resultado da biópsia renal. Em particular, a proporção de glomérulos com necrose fibrinoide e crescentes celulares devem ser especificados. Dessa forma, dados importantes sobre atividade e cronicidade são informados, independente do uso de um índice formal de atividade e cronicidade. Os patologistas são encorajados, mas não obrigados, a suplementar os laudos de biópsia com os índices de atividade e cronicidade, pois o escore numérico pode ser um instrumento quantitativo de auxílio à clínica do paciente, bem como na comparação ao longo do tempo em biópsias repetidas de pacientes individuais (MARKOWITZ; D'AGATI, 2007).

Na prática clínica, existem graus distintos de gravidade entre os tipos histológicos de glomerulonefrites. As glomerulonefrites proliferativas quando associadas à redução da filtração glomerular, proteinúria nefrótica e hipertensão arterial sistêmica, estão relacionadas a maior gravidade e pior prognóstico. A progressão para doença renal crônica pode ocorrer de forma silenciosa ou ficar

evidente ao longo da evolução (DOOLEY *et al.*, 2007; NIVED *et al.*, 2013; CONTRERAS *et al.*, 2005).

Outro achado muito importante a ser descrito pelo patologista nas biópsias renais é a presença de microangiopatia trombótica, principalmente, no diagnóstico diferencial com a nefrite lúpica. Essa é caracterizada por células endoteliais espessadas, edemaciadas ou destacadas, principalmente, de arteríolas e capilares. Na histopatologia da microangiopatia trombótica, destacam-se as plaquetas e trombos hialinos, causando oclusão parcial ou completa dos vasos. No rim, apresenta-se por células endocapilares edemaciadas (endoteliose), trombos de fibrina, plugues de plaquetas, fibrose íntima arterial e um padrão membranoproliferativo. Os trombos de fibrina podem se estender para dentro do pilar vascular arteriolar, produzindo colapso glomerular e necrose cortical. São causas de microangiopatia trombótica: púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, hipertensão maligna, crise esclerodérmica renal, síndrome do anticorpo antifosfolípido, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia), infecção por HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) e nefropatia por radiação (LEUNG; TEXTOR, 2015).

Vale ressaltar a importância dos critérios de adequação das biópsias renais (GELDENHUYS *et al.*, 2015; WALKER, 2009):

- a) amostras representativas ou adequadas: quando apresentam um espécime com pelo menos dez glomérulos não esclerosados e duas artérias;
- b) amostras marginais: biópsia parcialmente adequada;
- c) amostras subótimas: quando possui de 7 a 9 glomérulos e uma artéria;
- d) insatisfatórias: biópsias com menos de sete glomérulos ou sem artérias ou com apenas medula.

O Colégio Americano de Reumatologia publicou em 2012 as indicações para biópsia renal em pacientes com lúpus: aumento da creatinina sérica sem outras causas alternativas (sepse, hipovolemia ou medicações); proteinúria  $\geq 1,0$  g em 24 horas; proteinúria  $\geq 500$  mg em 24 horas associada à hematúria ( $\geq 5$  hemácias/campo); proteinúria  $\geq 500$  mg em 24 horas com cilindros celulares (HAHN *et al.*, 2012). O EULAR recomenda que a biópsia renal seja realizada sempre que houver qualquer sinal de envolvimento renal, principalmente: proteinúria  $\geq 500$  mg

em 24 horas com hematúria glomerular dismórfica e/ou cilindros celulares (HOUSSIAU *et al.*, 2002).

O Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da NL, publicado recentemente em 2015, faz as recomendações para as indicações de biópsia renal, com a expectativa de abranger melhor realidade da população (KLUMB *et al.*, 2015). Habitualmente, não é necessária a repetição da biópsia renal quando ocorrem novos surtos de atividade renal, por não oferecer informações adicionais quanto a desfechos renais em longo prazo (ARENDS *et al.*, 2012). A repetição da biópsia, no entanto, pode ajudar nos casos refratários, sem resposta adequada ao tratamento (MOK, 2012).

Na prática clínica nem sempre é possível realizar a biópsia renal, por múltiplos fatores, desde condições clínicas do paciente desfavoráveis (hipertensão arterial em descontrole, distúrbios de coagulação e infecções), até por indisponibilidade técnica. Nesses casos, usam-se ferramentas clínicas, sorológicas e laboratoriais na expectativa de inferir a classe histológica da nefrite e definir a melhor opção terapêutica. São relevantes: sedimento urinário, proteinúria de 24 horas ou relação proteinúria/creatinúria (P/C), anticorpos anti-dsDNA, complemento (C3, C4), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e anticorpos antifosfolípidios (na pesquisa de vasculopatia). São sinais de atividade de doença renal: sedimento urinário ativo (hematúria dismórfica glomerular, leucocitúria e cilindros celulares); proteinúria, positividade do anti-dsDNA e hipocomplementenemia (principalmente C3 baixo). Quando há redução de filtração glomerular, proteinúria nefrótica e hipertensão arterial sistêmica, existe uma maior gravidade e pior prognóstico (SAXENA; MAHAJAN; MOHAN, 2011).

Nas GN proliferativas classes III ou IV, a soma dos achados a seguir seriam seus indicativos clínicos e laboratoriais: elevação da creatinina, proteinúria > 0,5 g/24 horas ou relação P/C > 0,5, HAS recente e/ou sedimento urinário ativo, complemento baixo e positividade do anti-dsDNA. A glomerulonefrite membranosa (classe V) seria acompanhada de proteinúria > 2 g/24 horas ou relação P/C > 2, sem atividade do sedimento urinário ou HAS, sem anti-dsDNA e complemento sérico normal. Embora existam todos esses achados na classe V, eles não excluem a lesão proliferativa. A glomerulonefrite mesangial (classe II) manifesta-se geralmente com proteinúria < 1 g/24 horas ou relação P/C < 1, creatinina normal e ausência de HAS (KLUMB *et al.*, 2015).

É muito importante ressaltar o valor da HAS na nefrite lúpica. Shaharir *et al.* (2015) publicaram artigo com 64 pacientes com NL e demonstraram que os fatores associados, independentemente, com a HAS foram: duração de doença (OR=1,06; IC95%: 0,91-1,24), maior duração do intervalo para atingir remissão completa (OR=1,10; IC95%: 1,02-1,19), número de recidivas (OR=2,53; IC95%: 1,01-6,3) e uso de Ciclosporina A (OR=5,3; IC95%: 1,14-23,9). Os autores concluíram que a prevalência da HAS entre os pacientes com nefrite lúpica é alta, apesar de remissão. O tratamento agressivo é importante para alcançar a remissão completa e a prevenção de recidivas (SHAHARIR *et al.*, 2015).

O estudo de Pokroy-Shapira, Gelernter e Molad, acompanhando 256 pacientes durante 25 anos, mostrou que a HAS, independente da presença ou não de nefrite, foi positivamente associada com DRC precoce ( $p=0,01$ ) (POKROY-SHAPIRA; GELERNTER; MOLAD, 2014).

O tratamento da NL se fundamenta, principalmente, nas diretrizes do ACR e EULAR (HAHN *et al.*, 2012; HOUSSIAU *et al.*, 2002). O Consenso da SBR compila a literatura mundial e define o protocolo para indução e manutenção no tratamento da NL, fundamentado nas classes histológicas das GN (KLUMB *et al.*, 2015). A fase do tratamento chamado de indução da remissão refere-se ao período de intensa imunossupressão (que, em geral, dura 3-6 meses) logo após o diagnóstico da NL, o qual é seguido por um período mais prolongado de tratamento com menos imunossupressão (manutenção da remissão), durando anos (ALMAANI; MEARA; ROVIN, 2017).

De acordo com o Consenso da SBR (KLUMB *et al.*, 2015), na GN mesangial (classes I e II), usa-se na indução e manutenção da remissão, a Azatioprina (AZA) ou Micofenolato mofetil (MFM) naqueles pacientes com proteinúria de 24 horas persistente  $\geq 1$  g/24 ou relação P/C em amostra isolada de urina  $\geq 1$ .

Nas GN proliferativas (classe III ou IV), as opções para a indução da remissão são: pulsoterapia com Metilprednisolona (MTP), na dose de 0,5 a 1 g/dia endovenosa, durante três dias, seguida por Prednisona oral na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia por três a quatro semanas, com redução subsequente, objetivando alcançar a dose de 5 a 10 mg/dia em seis meses. Em associação ao corticoide, deve-se incluir pulsoterapia com Ciclofosfamida (CF) endovenosa 0,5 a 1 g/m<sup>2</sup> mensalmente, por seis meses, ou CF endovenosa 0,5 g a cada 15 dias, durante três meses; outra opção é o MFM 2 a 3 g/dia.

A ausência de resposta ou a piora da doença renal após três meses de terapia adequada sugere a necessidade de mudança precoce no tratamento de indução. O alvo a ser alcançado é a remissão completa em seis meses. Após esse período de tratamento, se a remissão completa (RC) ou a remissão parcial (RP) não tiverem sido alcançadas, considera-se refratariedade na indução e recomenda-se uma nova terapia com MTP e substituição da CF pelo MFM ou do MFM pela CF, conforme o caso.

A manutenção da remissão nas GN proliferativas (classes III e IV) pode ser feita com AZA ou MFM, para os pacientes que tenham atingido a remissão completa ou parcial na fase de indução. O tempo de uso dessas medicações deve ser, no mínimo, 36 meses, embora o tempo exato ainda não tenha sido determinado.

A indução na GN membranosa (classe V) deve incluir pulsoterapia com MTP, seguida de Prednisona oral na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia por três a quatro semanas, com redução subsequente, objetivando alcançar a dose de 5 a 10 mg/dia em seis meses. Em conjunto ao corticoide, deve-se incluir pulsoterapia com CF no mesmo esquema descrito para as formas proliferativas ou MFM 2 a 3 g/dia.

Após seis meses de indução, se a RC ou RP não forem alcançadas, considera-se a nefrite refratária e uma nova terapia de indução com MTP e troca do imunossupressor (CF, MFM ou AZA). A manutenção pode ser feita com AZA ou MFM para os pacientes que tenham atingido RC ou RP na fase de indução.

Para os pacientes com resposta desfavorável à AZA ou MFM, deve-se considerar a troca de um pelo outro ou substituição por um inibidor da calcineurina ou rituximabe. Assim como para as GN proliferativas, o tempo de uso dessas medicações deve ser, no mínimo, 36 meses.

O uso de Hidroxicloroquina (HXC) é recomendado para todos os pacientes com NL como terapia adjuvante aos imunossupressores. Essa indicação é baseada em estudo de caso controle, que descreveu uma frequência menor de ativação de doença em pacientes lúpicos em uso de HXC (JUNG *et al.*, 2010).

A literatura descreve também um menor dano renal em pacientes lúpicos em uso de HXC comparados com os pacientes sem HXC, além do benefício adicional da redução de eventos trombóticos (KAISER; CLEVELAND; CRISWELL, 2009; RUIZ-IRASTORZA *et al.*, 2010).

Existe um debate na literatura sobre a melhora da sobrevida renal dos pacientes diagnosticados com NL nas últimas décadas. Moroni *et al.* (2013),

estudando 89 pacientes com NL por 20 anos, constataram uma melhora progressiva na sobrevida renal e expectativa de vida em longo prazo nas últimas décadas, com um declínio também progressivo na morbidade (MORONI *et al.*, 2013). A sobrevida global em 20 anos nos pacientes diagnosticados entre 1968 e 1980 foi de 84% comparada com a de 95% nos pacientes diagnosticados entre 1981 e 1990 ( $p=0,05$ ). A sobrevida sem doença renal terminal em 20 anos foi de 75% e 84% para o primeiro e segundo grupo, respectivamente ( $p=0,05$ ).

Croca, Rodrigues e Isenberg (2011) estudaram uma coorte de 156 pacientes com NL por 30 anos. O total de pacientes foi dividido em três grupos na dependência da data de descoberta de acometimento renal: 1975-85, 1986-95, 1996-2005. A mortalidade em cinco anos diminuiu em 60% entre a primeira e segunda décadas, permanecendo estável sobre a terceira década. A proporção de doença renal terminal em cinco anos permaneceu constante. Um número crescente de transplantes foi realizado com resultados promissores. Porém, naqueles com DRCT, o prognóstico foi ruim e não houve melhora na prevenção deste desfecho no decorrer dos anos. Embora uma significativa redução na mortalidade tenha sido observada, ela se manteve estável por dez anos. Os autores sugerem que novos regimes terapêuticos devem ser estudados na expectativa de evitar a evolução para doença renal terminal com as terapias convencionais (CROCA; RODRIGUES; ISENBERG, 2011).

Lin *et al.* (2013) estudaram prospectivamente a evolução de 4.130 pacientes com lúpus recém-diagnosticados entre os anos de 2000 e 2002 para DRCT, bem como as causas de mortalidade. Desse total de pacientes, 103 (2,5%) desenvolveram DRCT no final de 2008. Os fatores de risco significativamente associados com a DRCT foram: idade (HR=0,66; IC95%: 0,47-0,94) e sexo masculino (HR=2,24; IC95%: 1,4-3,6). A análise de sobrevida realizada após o desenvolvimento da DRCT revelou maior risco de mortalidade nos pacientes mais velhos (HR=1,04; IC95%: 1,02-1,05) e também nos mais jovens (< 40 anos) (HR=2,73; IC95%: 1,22-6,07). Apesar da melhora nos cuidados terapêuticos dos pacientes com lúpus, a sobrevida ainda foi ruim na população jovem (LIN *et al.*, 2013).

A remissão clínica e sorológica do LES é comum naqueles que desenvolvem DRCd, no entanto, a reativação da doença após o desenvolvimento de DRCd não é rara. Mattos e Santiago (2012) realizaram uma revisão sistemática de

24 artigos abordando o tema e encontraram nove desses artigos mostrando que a atividade clínica e sorológica da doença ocorria na mesma frequência tanto antes quanto depois do desenvolvimento para DRCd, ou pelo menos, em 50% dos pacientes estudados. Portanto, existe a necessidade de atenção para a ocorrência de ativação de doença em pacientes com DRCd, na expectativa de um diagnóstico precoce de recorrência da doença, assim como de instituir terapia apropriada (MATTOS; SANTIAGO, 2012).

Com relação à mortalidade do LES, existe um estudo brasileiro definindo as causas de morte a partir de dados coletados em atestados de óbito, prontuários e informações coletadas de médicos e parentes de 179 pacientes (TELES *et al.*, 2013). Após uma média de seguimento de 3,3 anos, 13 (7,3%) dos pacientes morreram das seguintes causas: insuficiência terminal de órgão (5), infecção (5), atividade de doença (1) e doença cardiovascular aterosclerótica (1). Nefrite, doença renal crônica, SAF, maior atividade da doença, maior escore de dano, uso de CF endovenosa, maior dose diária de Prednisona e HAS foram preditores de mortalidade no início do seguimento. Na análise de regressão logística, os preditores independentes relacionados com a mortalidade foram: maior escore de dano (HR=1,40; IC95%: 1,08-1,82), uso de Ciclofosfamida (HR=3,8; IC95%: 1,13-12,77) e diagnóstico de SAF (HR=3,82; IC95%: 1,07-13,59). Os autores também mostraram alta frequência de mortalidade tardia relacionada à própria atividade da doença e infecções, contrariando os estudos anteriores que mostraram as doenças cardiovasculares como as principais causas da mortalidade tardia (UROWITZ *et al.*, 1976).

Tendo em vista a grande importância para se tentar identificar fatores preditores para desfechos renais desfavoráveis, Petri *et al.* (2019) realizaram um estudo incluindo 12 coortes internacionais e três ensaios clínicos randomizados.

O estudo analisou 550 pacientes com NL (incluindo 31 pacientes pediátricos), todos tratados com corticoides, e a maioria havia recebido CF e/ou MFM para indução. O período de  $12 \pm 2$  meses foi definido para identificar marcadores substitutos de desfechos renais em longo prazo, no seguimento de 36 meses. As potenciais variáveis preditoras foram: sexo, idade no início do estudo, raça, etnia, níveis absolutos de proteinúria de base e em 12 meses, creatinina sérica de base e em 12 meses, percentual de alteração da proteinúria de base e em 12 meses, presença ou ausência de hematúria ( $\geq 5$  hemácias por campo no sumário de

urina) de base e em 12 meses, a classe histológica da nefrite na biópsia renal e o desenvolvimento ou progressão de DRC no período do estudo. Os desfechos em longo prazo estudados foram: DRC nova ou progressiva, injúria renal grave (declínio agudo ou sustentado, sem recuperação, de 50% ou mais da TFG no período de seguimento, relativo ao maior valor da TFG ou à necessidade de terapia de substituição renal permanente). Dentre os 550 pacientes, ocorreram 54 eventos de DRC, 55 com injúria renal grave e 22 evoluíram para terapia de substituição renal. No modelo de regressão multivariada, as variáveis finais significativas para DRC foram a presença ou ausência de DRC no período e proteinúria e creatinina sérica de 12 meses. As variáveis finais para injúria renal grave foram presença ou ausência de DRC, classe histológica da nefrite lúpica, proteinúria e creatinina sérica de 12 meses, raça, interação entre a classe histológica da NL e proteinúria de 12 meses. Para a terapia renal substitutiva, destacaram-se as variáveis: idade no diagnóstico, proteinúria de 12 meses e creatinina sérica de 12 meses. Os autores concluíram que houve correlação das variáveis renais derivadas da resposta de tratamento em curto prazo com os desfechos de longa duração, devendo ser validados como desfechos substitutos para ensaios clínicos de nefrite lúpica (PETRI *et al.*, 2019).

Como já foi dito no início deste trabalho, o LES é uma doença crônica e, portanto, não tem cura, mas o objetivo sempre a ser almejado no tratamento é a remissão da doença.

Van Vollenhoven *et al.* (2017) publicaram estudo com definições de remissão no LES por meio de uma força tarefa internacional (60 especialistas) para a elaboração de um consenso. Foram sugeridas oito declarações e três recomendações centrais para a definição de remissão no LES. As declarações com 100% de concordância foram: a remissão é uma evolução desejável no paciente com LES; a remissão inclui ausência de sinais e sintomas de LES; a remissão não é o mesmo que cura; a remissão é um estado que, se sustentado, é associado com uma menor probabilidade de evolução desfavorável; a atividade sorológica no LES geralmente se refere à presença de anticorpos anti-DNA e/ou hipocomplementenemia. As declarações que obtiveram 98% de concordância foram: o tratamento com antimaláricos não impossibilita o paciente de ser considerado em remissão e tratamento com doses moderadas a altas de corticoide impossibilitam o paciente de ser considerado em remissão. A declaração que remissão não é baixa atividade de doença obteve 93% de concordância. As três recomendações

propostas são: a remissão no LES é um estado durável caracterizado por ausência de sinais e sintomas da doença; para definir remissão um índice validado deve ser usado (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* [SLEDAI] ou o *British Isles Lupus Assessment Group* [BILAG] ou *European Consensus Lupus Activity Measurement* [ECLAM]). Esses índices devem ser complementados por uma avaliação global do médico estando abaixo de uma escala de 0-3; deve ser feita uma distinção entre remissão com tratamento e remissão sem tratamento. A remissão sem tratamento é caracterizada por pacientes em uso de antimaláricos, apenas. A remissão em tratamento inclui pacientes em uso de antimaláricos, baixa dose de corticoides ( $\leq 5$  mg/dia Prednisona), imunossupressores e/ou biológicos de manutenção (concordância de 100%) (VAN VOLLENHOVEN *et al.*, 2017).

Os critérios de resposta ao tratamento também foram definidos neste Consenso da SBR. Considerou-se remissão completa: proteinúria  $< 0,5$  g/24 horas ou relação P/C  $< 0,5$  e TFG normal ou redução  $\leq 10\%$  do valor prévio do paciente ou limite superior da normalidade do método e sumário de urina normal. A remissão parcial é definida por redução  $> 50\%$  da proteinúria inicial com valor  $< 3$  g/24 horas ou relação P/C  $< 3$  e TFG normal ou redução  $\leq 10\%$  do valor prévio do paciente ou limite superior da normalidade do método e sumário de urina normal.

A remissão da nefrite é um assunto divergente na literatura, não havendo uniformidade entre os autores. O ACR publicou os critérios de resposta para as glomerulonefrites proliferativas e membranosas no LES em 2006. A remissão completa foi definida como uma TFG de  $> 90$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>, uma relação P/C  $< 0,2$  e um sedimento urinário normal. A remissão parcial foi definida por uma razão P/C de 0,2-2,0. As variáveis TFG e sedimento urinário não foram especificadas para a remissão parcial. Foram descritos como critérios de resposta baseados na TFG:

- a) Melhora da função renal: com 25% de melhora da TFG, se os valores de base da TFG estimada forem anormais;
- b) Sem alteração na função renal: valores estáveis para a TFG;
- c) Piora da função renal: declínio de 25% na TFG ou evolução para DRC terminal.

Considerar um intervalo de tempo de três meses para cada estágio. O mesmo ocorreu para o sedimento urinário. Foram descritos critérios de melhora e piora. Melhora do sedimento urinário:  $< 5$  hemácias/campo;  $< 5$  leucócitos/campo e ausência de cilindros celulares. Piora do sedimento urinário: presença de sedimento

ativo (> 5 hemácias/campo, > 5 leucócitos/campo e/ou 1 cilindro celular) em paciente com exame prévio normal com exclusão de diagnósticos diferenciais (cistite hemorrágica, hematúria por Ciclofosfamida, menstruação, infecções e cálculo renal). Descreveu que os cilindros celulares representam os subtipos hemáticos e leucocitários (RENAL DISEASE SUBCOMMITTEE ACR, 2006).

O grupo do EULAR e da Associação Europeia de Diálise e Transplante Renal (*European Dialysis and Transplant Association-EDTA*) definiram resposta completa com uma proteinúria < 0,5 g/24 horas e função renal normal ou próxima do normal (dentro de 10% da TFG normal se previamente anormal). Já a resposta parcial foi definida com  $\geq 50\%$  de redução na proteinúria para níveis subnefróticos e função renal normal ou próxima do normal. Esses critérios de remissão devem ser obtidos de preferência nos primeiros seis meses, mas não mais do que 12 meses seguidos da terapia de indução (BERTSIAS *et al.*, 2012).

Fernandes das Neves *et al.* (2015) já definiram remissão em longo prazo: ausência de proteína no sumário de urina, proteinúria de 24 horas < 200 mg/24 horas, creatinina sérica normal, anti-DNA negativo e complemento sérico normal por cinco anos consecutivos. A resposta completa foi definida por sedimento urinário inativo, proteinúria  $\leq 200$  mg/24 horas e creatinina sérica normal por cinco anos. A resposta parcial ocorreu quando o sedimento urinário permaneceu inativo, proteinúria de 24 horas  $\leq 500$  mg/24 horas e TFG > 90 ml/min ou estável e (< 10% de deterioração do valor de base se a TFG foi anormal previamente) (FERNANDES DAS NEVES *et al.*, 2015).

Os critérios de resposta ao tratamento também foram definidos no Consenso da SBR. Considera-se RC: proteinúria < 0,5 g/24 horas ou relação P/C < 0,5 e TFG normal ou redução  $\leq 10\%$  do valor prévio do paciente ou limite superior da normalidade do método e sumário de urina normal. A remissão parcial é definida por redução > 50% da proteinúria inicial com valor < 3 g/24 horas ou relação P/C < 3 e TFG normal ou redução  $\leq 10\%$  do valor prévio do paciente ou limite superior da normalidade do método e sumário de urina normal.

### **3 JUSTIFICATIVA DO TEMA**

O número reduzido de trabalhos que retrate a realidade da população, a redução da sobrevida dos pacientes portadores de nefrite lúpica em outras populações, a importância em definir as características da população brasileira e nordestina em relação à nefrite lúpica, com os seus possíveis fatores prognósticos envolvidos na doença renal crônica, fez surgir uma questão de pesquisa factível, interessante, nova (definição e comparação dos achados em diferentes populações) e relevante.

#### 4 HIPÓTESE

Pacientes com nefrite lúpica acompanhados em hospital terciário do nordeste brasileiro apresentam alguns fatores prognósticos semelhantes aos de outros estudos, mas também fatores inerentes ao *background* étnico, cultural e socioeconômico específicos. Além do mais, a sobrevida renal desses pacientes é pior do que a de outras populações de pacientes com nefrite oriundas de países mais desenvolvidos.

## 5 PERGUNTAS CONDUTORAS

Quais seriam os fatores prognósticos para desfecho renal desfavorável e morte nos pacientes portadores de nefrite lúpica no meio da população estudada?  
Qual a sobrevida renal dos pacientes com NL?

## 6 OBJETIVOS

### 6.1 GERAL

Determinar os fatores prognósticos envolvidos na evolução para doença renal crônica, doença renal crônica dialítica e óbito nos pacientes portadores de nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) (referência terciária).

### 6.2 ESPECÍFICOS

Descrever características demográficas, clínicas e evolutivas dos pacientes com LES que apresentaram nefrite lúpica;

Investigar associação de fatores sociodemográficos, clínicos, terapêuticos, evolutivos e histológicos com evolução para doença renal crônica, doença renal crônica dialítica e óbito nos pacientes com nefrite lúpica;

Determinar sobrevida renal e sobrevida geral dos pacientes com nefrite lúpica;

Determinar valor da proteinúria de 24 horas, creatinina sérica e albumina sérica como preditores de desfecho renal desfavorável em 12 meses de evolução.

## 7 METODOLOGIA

### 7.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes portadores de LES e nefrite lúpica de acordo com os critérios do ACR, revisados em 2012 (PETRI *et al.*, 2012), que foram ou estão sendo acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) por, pelo menos, um ano ou até o óbito.

O Serviço de Reumatologia do HUWC tem um registro com os números de 830 prontuários de pacientes com diagnóstico de LES seguidos nos vários serviços do hospital (reumatologia, nefrologia, clínica médica e pediatria) desde 1983 até 2015.

Por questões logísticas, não foi possível revisar todos os prontuários de pacientes com LES para o estudo.

Com intuito de se evitar o viés de amostragem e viés de sobrevivência, foi feita uma escolha aleatória dos pacientes que foram incluídos no estudo.

### 7.2 ESCOLHA ALEATÓRIA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

Os números de registros de todos prontuários de pacientes com diagnóstico de LES foram colocados em ordem crescente de numeração (que tem relação com a ordem de admissão no hospital) e, para cada grupo de 50 prontuários, metade foi escolhido aleatoriamente (sorteio da sequência dos prontuários) para fins de revisão geral dos prontuários em busca dos pacientes com nefrite lúpica.

No caso de se identificar paciente com nefrite lúpica, esse foi incluído no estudo e o prontuário foi detalhadamente estudado para a coleta dos dados pertinentes à pesquisa.

O paciente foi excluído do estudo se tivesse outra doença autoimune associada (artrite reumatoide, dermatopolimiosite, polimiosite e esclerose sistêmica).

Caso o prontuário selecionado não preenchesse os critérios para análise, outro do mesmo grupo era escolhido aleatoriamente.

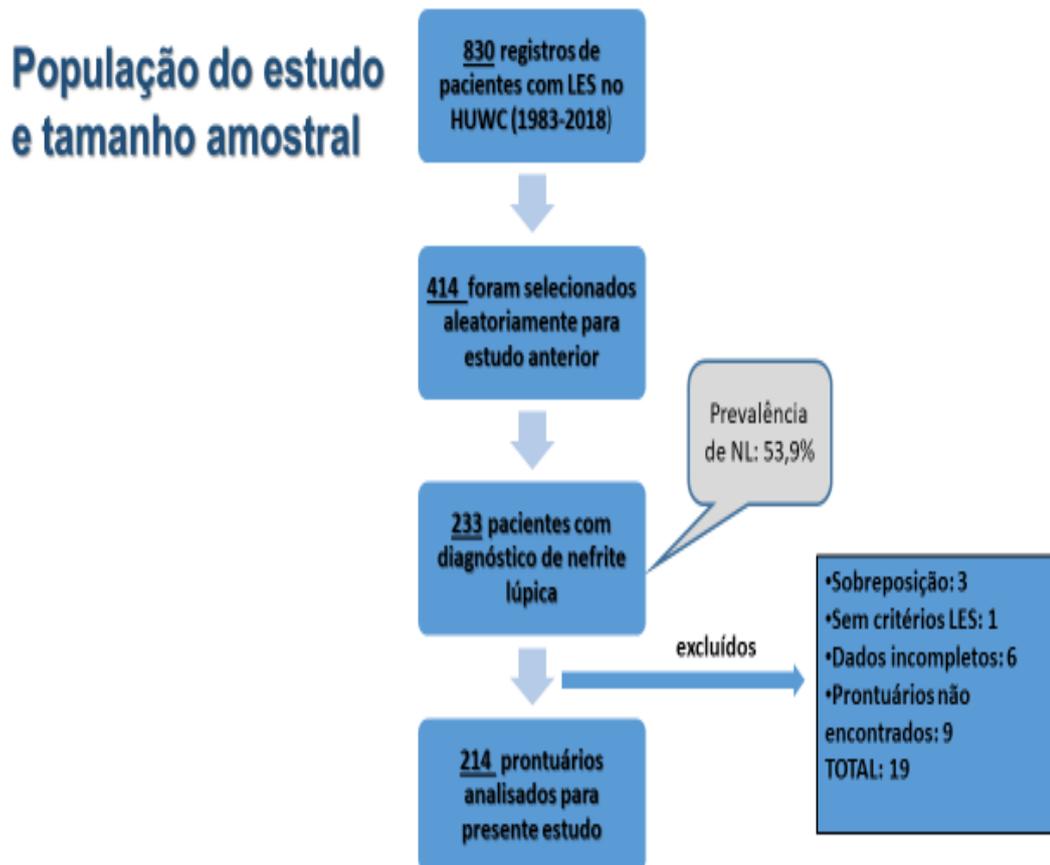
### 7.3 TAMANHO DA AMOSTRA

Dos 830 registros de prontuários de pacientes com diagnóstico de LES seguidos no HUWC desde 1983 até 2018, metade foi aleatoriamente selecionada para identificação dos pacientes com nefrite lúpica, segundo já explicado.

Foram identificados a princípio, 233 pacientes elegíveis para o estudo. Porém, 19 pacientes foram excluídos: três pacientes apresentaram sobreposição de LES com esclerose sistêmica; um paciente não fechava os critérios para LES, seis pacientes tinham dados incompletos, com poucas informações disponíveis e em nove pacientes os prontuários encontravam-se fora do sistema (não encontrados).

O tamanho da amostra final para o presente estudo foi de 214 pacientes com nefrite lúpica.

**Figura 1 - População do estudo e tamanho amostral**



Fonte: Elaborada pela autora.

## 7.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O delineamento do estudo foi coorte retrospectivo.

Fatores sociodemográficos, clínicos, terapêuticos e evolutivos foram avaliados para todos pacientes com nefrite lúpica. Doença renal crônica, doença renal crônica dialítica e óbito foram os desfechos clínicos considerados.

Todos os dados foram retirados dos registros dos prontuários médicos dos pacientes.

## 7.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

### 7.5.1 Nefrite lúpica

Proteinúria de 24 horas  $\geq 500$  mg ou presença de cilindros hemáticos no sumário de urina (PETRI *et al.*, 2012).

### 7.5.2 Doença renal crônica (DRC)

TFG estimada  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por, pelo menos, três meses, calculada pela equação do CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), que leva em consideração sexo, raça (afro-americano; não afro-americano), idade e valor de creatinina sérica (LEVEY *et al.*, 2009). Trata-se de estágio IIIa de DRC (Quadro I); optou-se por escolher esta faixa de corte de DRC para efeitos de comparação com os estudos da literatura que utilizam esta faixa de TFG estimada menor do que 60 ml/min. No entanto, os autores ressaltam, que fique claro que DRC por definição ocorre nos estágios I a VI (LEVEY *et al.*, 2009), conforme definido anteriormente neste trabalho.

### 7.5.3 Doença renal crônica dialítica (DRCD)

TFG estimada  $\leq 15$  ml/minuto com necessidade de terapia renal substitutiva.

Os autores optaram pelo termo DRCD, pois a Diretriz do Ministério da Saúde, que coloca a definição de DRC terminal, inclui as diversas formas de terapia

renal substitutiva. A hemodiálise é uma delas, que para o presente estudo corresponde à DRC dialítica, porque nenhum paciente foi para diálise peritoneal. Cinco pacientes foram para transplante, mas antes passaram pela diálise. Não houve paciente que foi direto para o transplante. Essas considerações foram favoráveis para a escolha da terminologia DRCd.

#### **7.5.4 Fatores prognósticos**

- Sociodemográficos: sexo (feminino/masculino); nível escolar (analfabeto, alfabetizado, 1º grau completo, 2º grau completo e superior); cor da pele (branca, parda e negra); idade do diagnóstico do LES; idade do diagnóstico da nefrite lúpica.

- Clínicos: manifestações da doença apresentadas em qualquer época; tempo de doença desde o diagnóstico do LES; tempo desde o diagnóstico da nefrite; tempo para o desenvolvimento da nefrite após o diagnóstico do LES; tempo para iniciar o tratamento após o diagnóstico da nefrite; tempo para desenvolver DRC, DRCd ou óbito após o diagnóstico de nefrite; tempo de acompanhamento da doença; número de reativações do LES/ano e total durante o seguimento; hipertensão arterial (controlada ou não controlada); índice de danos calculado na última consulta/avaliação (SLICC) (GLADMAN *et al.*, 1997).

- Terapêuticos: drogas utilizadas, doses e tempo de uso (corticoides, antimaláricos e imunossupressores) para indução da remissão logo após o diagnóstico de nefrite e para manutenção da remissão; motivos para a suspensão da medicação (ineficácia, não aderência, eventos adversos, falta de disponibilidade da medicação e remissão da nefrite); efeitos colaterais das medicações usadas para nefrite.

- Histológicos: realização ou não de biópsia renal; classificação histológica da nefrite, índice de atividade, índice de cronicidade, microangiopatia trombótica; número de biópsias realizadas.

- Laboratoriais: Os autoanticorpos anti-DNA, anti-Sm, anticardiolipina IgG e/ou IgM, anticoagulante lúpico e anti- $\beta$ 2-glicoproteína I foram considerados presentes se reagentes em qualquer época da doença; informações do hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), ureia, creatinina, C3, C4, proteinúria de 24 horas, albumina sérica e sumário de urina foram coletados dos prontuários no

início do tratamento da nefrite, com 3, 6, 12 meses e 5 anos após diagnóstico de nefrite ou até a última avaliação clínica.

- Evolutivos: para considerar remissão completa ou parcial da nefrite foram utilizados dois critérios:

a) Critérios A: remissão completa: proteinúria 24 horas < 500 mg, função renal normal, TFG > 60 ml/min/ 1.73m<sup>2</sup> e sumário de urina sem hematúria e sem cilindrúria; remissão parcial: proteinúria entre 500 e 1.000 mg, função renal normal, TFG > 60 ml/min/ 1.73m<sup>2</sup> e sumário de urina sem hematúria e sem cilindrúria.

b) Critérios B: remissão completa: proteinúria 24 horas < 500 mg e função renal normal, TFG > 60 ml/min/ 1.73m<sup>2</sup>; remissão parcial: proteinúria entre 500 e 1.000 mg e função renal normal, TFG > 60 ml/min/ 1.73m<sup>2</sup>.

Outras variáveis: tempo para resposta clínica; número de recidivas da nefrite por ano e total de recidivas; comorbidades (dislipidemia, hipotireoidismo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, doença cardiovascular, necrose asséptica etc.).

### 7.5.5 Análise estatística

Inicialmente, de modo a caracterizar a amostra, foi realizada a análise descritiva das variáveis sociodemográficas, clínicas, terapêuticas, histológicas e evolutivas dos pacientes com nefrite lúpica. A prevalência de NL foi calculada tendo como denominador o número de pacientes com diagnóstico de LES analisados e no numerador o número de pacientes que preencheram os critérios para NL.

Os pacientes com NL tiveram a evolução avaliada, chamada neste trabalho de desfecho, sendo observados aqueles que evoluíram para DRC, para DRC dialítica e os que avançaram para o óbito.

Na investigação de existência de interação entre os desfechos (DRC, DRC dialítica e óbito) e as demais variáveis deste estudo, foram utilizados o teste Qui-Quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher quando tais variáveis eram categóricas. Nos casos de variáveis numéricas, foram utilizados o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney para comparar médias entre os grupos, condicionados à normalidade dos dados.

A análise de regressão logística foi realizada para investigação de fatores preditivos para os desfechos. Todas as variáveis que tiveram  $p < 0,20$  na análise univariada entraram para a regressão.

Com intuito de analisar a sobrevida dos portadores de NL, estimou-se curvas de sobrevida de pacientes livres de DRC e sobrevida de pacientes livres de DRCd pelo método de Kaplan-Meier. Para se estabelecer o melhor ponto de corte da proteinúria de 24 horas como preditora de DRC e DRCd, foram utilizadas as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*). O nível de significância adotado neste estudo foi de 5%.

Todos os dados foram compilados e analisados no programa REDcap.

#### **7.5.6 Aspectos éticos**

O projeto está de acordo com os critérios regulamentados pelo Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, resolução número 466/12, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. O estudo obteve aprovação dos Comitês de Ética em pesquisa da UECE (CAEE: 90562917.1.0000.5534/ nº do PARECER: 2806574) e do HUWC- UFC (CAEE: 90562917.1.3001.5045/ nº do PARECER: 3089077) (ANEXOS A e B).

## 8 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos 214 pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.

A maior parte da amostra foi composta por pacientes do sexo feminino (relação de sexo feminino/masculino de 9,7:1), cor da pele não branca (90,6%), até segundo grau de escolaridade (53,2%) e com a média de idade do diagnóstico de LES de 25,8 anos (DP  $\pm$  8,9 anos).

As manifestações clínicas do LES em maior ordem de frequência foram articular (82,2%), cutânea (73,8%), serosite pleural/pericárdica (46,7%), leucolinfopenia (41,5%), plaquetopenia (27,5%), anemia hemolítica (19,1%) e manifestação neuropsiquiátrica (18,6%).

Nos 214 pacientes, foram realizados exames para anti-DNA em 159 pacientes, para anti-Sm em 77, para anticardiolipina em 90 e anticoagulante lúpico em 106 pacientes, resultando em um percentual de positividade dos que fizeram os exames de 56%, 38,9%, 15,5% e 26,4%, respectivamente. Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (62,1%) e dislipidemia (20,6%).

As características relacionadas à NL são mostradas na Tabela 2. A média da idade do diagnóstico da nefrite foi de 27,3 anos (DP  $\pm$  9,2 anos), a média do tempo entre o diagnóstico de LES e o surgimento de nefrite foi de 19,4 meses (DP  $\pm$  40,2) e a mediana foi de 0 com o intervalo interquartil de 25% e 75% de 0 e 19,5 meses, respectivamente.

Mais da metade dos pacientes (57%) realizaram biópsia renal, sendo os tipos histológicos mais frequentes as formas proliferativas, com 53,9% das biópsias do tipo IV e 21,6% do tipo III.

O índice de atividade apresentou uma média de 7,6 (DP  $\pm$  4,4) e o de cronicidade de 1,1 (DP  $\pm$  1,9). A microangiopatia foi descrita em apenas um paciente (0,8%) que era portador de SAF. O tempo entre o diagnóstico de nefrite e o início do tratamento foi de 1,73 meses (DP  $\pm$  4,8).

Os tratamentos realizados para a nefrite lúpica nesta amostra foram apresentados na Tabela 3. O corticoide em dose imunossupressora de Prednisona oral (1 mg/kg/dia) foi utilizado em 32,7%, pulsoterapia com MTP em 58,4%,

pulsoterapia com CF em 71%, AZA em 62,1%, MFM em 51,9% e o rituximabe em apenas oito pacientes (3,7%).

Dentre os motivos de suspensão dos imunossupressores (CF, MFM e AZA) no tratamento da nefrite lúpica, destacaram-se: maior taxa de suspensão por ineficácia com a AZA (44,4% *versus* 23,7 e 19,8%) e suspensão por não aderência com a CF (18,4% *versus* 13,5 e 12%).

A suspensão do tratamento pela presença de efeito colateral foi registrada em 17,1%, 19,8% e 17,3% dos pacientes em uso de CF, MFM e AZA, respectivamente. O rituximabe usado em apenas oito pacientes foi suspenso em dois por ineficácia e em três por efeito colateral (TABELA 4).

**Tabela 1 - Características demográficas e clínicas do coorte de 214 pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

(continua)

Característica	
<b>Sexo feminino: n (%)</b>	194 (90,6)
<b>Nível escolar: n (%)</b>	
Analfabeto/ alfabetizado	23 (10,7)
Primeiro grau	33 (15,4)
Segundo grau	58 (27,1)
Superior	12 (5,6)
Informação desconhecida	88 (41,2)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Cor da pele: n (%)</b>	
Branca	31 (14,5)
Parda	115 (53,7)
Negra	11 (5,1)
Informação desconhecida	57 (26,7)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Idade do diagnóstico de LES (anos)</b>	
<b>Média ± DP</b>	25,8 ± 8,9
<b>Mediana (IQR)</b>	25 (19,2-31,0)
<b>Manifestações clínicas do LES: n (%)</b>	
Cutânea	158 (73,8)
Articular	176 (82,2)
Leuco/linfopenia	89 (41,5)
Anemia hemolítica	41 (19,1)
Plaquetopenia	59 (27,5)
Serosite pleural/ pericárdica	100 (46,7)
Neuropsiquiátrica	40 (18,6)
Desconhecido	4 (1,9)

<b>Autoanticorpos: n (%)</b>	
Anti DNA: reagente	89 (41,6)
não reagente	70 (32,7)
não realizado	55 (25,7)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Anti-Sm: reagente</b>	
não reagente	47 (22,0)
não realizado	137 (64,0)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Anticardiolipina IgM e/ou IgG: reagente</b>	
não reagente	76 (35,6)
não realizado	124 (57,9)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Anticoagulante lúpico: positivo</b>	
negativo	78 (36,4)
não realizado	108 (50,5)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Comorbidades: n (%)</b>	
Hipertensão arterial	133 (62,1)
Diabetes	14 (6,5)
Dislipidemia	44 (20,6)
Hipotireoidismo	12(5,6)
Doença cardiovascular	14 (6,5)
Necrose asséptica	4 (1,9)
Trombose	24 (11,2)
<b>Tempo de acompanhamento (anos)</b>	
Média ± DP	11,2 ± 7,2
Mediana (IQR)	10 (0-32)

Fonte: Elaborada pela autora.

LES: lúpus eritematoso sistêmico; DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*.

**Tabela 2 - Características da nefrite lúpica da coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

<b>Característica</b>	
<b>Idade no diagnóstico da nefrite (anos) (n= 213*)</b>	
Média ± DP	27,3 ± 9,2
Mediana (IQR)	26 (21-32)
<b>Tempo entre diagnóstico de LES e surgimento de nefrite (meses) (n=212*)</b>	
Média ± DP	19,4 ± 40,2
Mediana (IQR)	0 (0-19,5)
<b>Biópsia renal</b>	
Pacientes que realizaram: n (%)	122 (57)
<b>Número de biópsias realizadas por paciente: n (%)</b>	
Uma biópsia	102 (47,6)
Duas biópsias	27 (12,6)
Três biópsias	9 (4,2)
<b>Histopatológico renal da 1ª biópsia: n (%)</b>	
Tipo da nefrite: I	1 (1,0)
II	9 (8,8)
III	22 (21,6)
IV	55 (53,9)
V	14 (13,7)
VI	1 (1,0)
<b>Índice de atividade:</b>	
Média ± DP	7,6 ± 4,4
Mediana (IQR)	7 (4-11)
<b>Índice de cronicidade:</b>	
Média ± DP	1,1 ± 1,9
Mediana (IQR)	0 (0-2)
<b>Microangiopatia: n (%)</b>	
Sim	1 (0,8)
Não	16 (13,1)
Não descrito	105 (86,1)
<b>Tempo entre diagn. da nefrite e início do tratamento (meses) (n= 210*)</b>	
Média ± DP	1,73 ± 4,8
Mediana (IQR)	0 (0-1)

Fonte: Elaborada pela autora

\*: número de pacientes com informação disponível; DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*.

**Tabela 3 - Tratamentos realizados na indução e manutenção da remissão para nefrite lúpica na coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Tratamentos realizados	N (%)
<b>Prednisona 1 mg/kg/dia</b>	
Sim	70 (32,7)
Não	141 (65,9)
Desconhecido	3 (1,4)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Pulsoterapia com Metilprednisolona</b>	
Sim	125 (58,4)
Não	87 (40,7)
Desconhecido	2 (0,9)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Pulsoterapia com Ciclofosfamida</b>	
Sim	152 (71,0)
Não	62 (29,0)
Desconhecido	0 (0,0)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Micofenolato mofetil</b>	
Sim	111 (51,9)
Não	103 (48,1)
Desconhecido	0 (0,0)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Azatioprina</b>	
Sim	133 (62,1)
Não	80 (37,4)
Desconhecido	1 (0,5)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>
<b>Rituximabe</b>	
Sim	8 (3,7)
Não	206 (96,3)
Desconhecido	0 (0,0)
<b>Total</b>	<b>214 (100,0)</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

**Tabela 4 - Motivos de suspensão dos tratamentos realizados para nefrite lúpica na coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Motivo de suspensão	Pulsoterapia com Ciclofosfamida: n (%)	Micofenolato mofetil: n (%)	Azatioprina: n (%)	Rituximabe: n (%)
Remissão	52 (34,2)	7 (6,3)	13 (9,8)	2 (25,0)
Ineficácia	36 (23,7)	22 (19,8)	59 (44,4)	2 (25,0)
Não aderência	28 (18,4)	15 (13,5)	16 (12,0)	0 (0,0)
Efeito adverso	26 (17,1)	22 (19,8)	23 (17,3)	3 (37,5)
Em tratamento	3 (2,0)	25 (22,5)	12 (9,0)	0 (0,0)
Desconhecido	7 (4,6)	6 (5,4)	6 (4,5)	1 (12,5)
Falta da droga	0 (0,0)	14 (12,7)	4 (3,0)	0 (0,0)
<b>Total</b>	<b>152 (100,0)</b>	<b>111 (100,0)</b>	<b>133 (100,0)</b>	<b>8 (100,0)</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

Os principais eventos adversos relacionados à suspensão da CF foram infecção (34,6%) e leucopenia (19,2%); os relacionados ao MFM foram manifestações gastrointestinais (68,3%) e com a AZA foram gastrointestinais (30,4%), leucopenia e infecções (26,1%) cada (TABELA 5).

**Tabela 5 - Efeitos colaterais do tratamento da nefrite lúpica que motivaram a suspensão da droga na coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Efeito colateral	Pulsoterapia com Ciclofosfamida: n (%)	Micofenolato mofetil: n (%)	Azatioprina: n (%)	Rituximabe: n (%)
Leucopenia	5 (19,2)	1 (4,5)	6 (26,1)	0 (0,0)
Infecções	9 (34,6)	2 (9,1)	6 (26,1)	0 (0,0)
Mielotoxicidade	1 (3,8)	1 (4,5)	1 (4,3)	0 (0,0)
Gastrointestinal	3 (11,5)	15 (68,3)	7 (30,4)	0 (0,0)
Outros	8 (30,8)	3 (13,6)	3 (13,0)	3 (100,0)
<b>Total</b>	<b>26 (100,0)</b>	<b>22 (100,0)</b>	<b>23 (100,0)</b>	<b>3 (100,0)</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

O esquema terapêutico mais utilizado na amostra, por ocasião do diagnóstico da nefrite lúpica na fase de indução da remissão, foi a pulsoterapia de CF (50,5%), seguido pelo uso da AZA (30,4%) e por último o MFM (9,8%) (TABELA 6).

**Tabela 6 - Primeiro tratamento de indução da nefrite lúpica na coorte de 214 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Medicação	N	%
Ciclofosfamida	108	50,5
Azatioprina	65	30,4
Micofenolato mofetil	21	9,8
Desconhecido	20	9,3
<b>Total</b>	<b>214</b>	<b>100</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

Considerando os dois critérios (A e B) utilizados no estudo para considerar remissão completa e parcial, separadamente, as taxas de remissão completa para o critério A foram de 18,2%, enquanto para o critério B foram de 48,1% (TABELA 7). A remissão parcial foi atingida por 3,3% e 8,4% quando se utilizaram os critérios A e B, respectivamente. A média do tempo de tratamento para atingir a primeira remissão foi de 20,9 meses (DP  $\pm$  23,2) e a mediana de 12 meses (IQR 6-28). Já o tempo que o paciente permaneceu em remissão após o primeiro tratamento foi em média de 84 meses (DP  $\pm$  63,6) e mediana de 72 meses (IQR 34,5-120). A reativação ocorreu em 37,9% dos pacientes, com a média do número de reativações de 1,5 (DP  $\pm$  1,0).

Durante o tempo de seguimento do estudo (11,2  $\pm$  7,2 anos), 43,5% dos pacientes evoluíram para DRC, 22,9% para DRCd e 9,3% para o óbito. O tempo entre o diagnóstico de nefrite e DRC foi em média de 88,9 meses (DP  $\pm$  88,4) e mediana de 60 (IQR 12-141), o tempo entre o diagnóstico de nefrite e a evolução para DRCd foi em média de 95,4 meses (DP  $\pm$  84,4) e mediana de 72 (IQR 20-150) e para óbito foi em média de 17,3 anos (DP  $\pm$  42,2) e mediana de 5,0 (IQR 0,5-15,2).

No presente estudo, 20 pacientes evoluíram para o óbito. As causas de óbito foram: sepse (n=03); atividade de doença associada à sepse (n=02); rotura de fístula de hemodiálise (n=01); hemorragia generalizada incoercível (n=01); hemorragia subaracnoide por rotura de aneurisma cerebral (n=01); acidente vascular hemorrágico e insuficiência renal rapidamente progressiva (n=01); embolia gasosa (n=01); abdome agudo (n=01); morte súbita em domicílio (n=01); aneurisma de aorta (n=01); hemorragia digestiva com choque hipovolêmico (n=01); hemorragia pulmonar maciça e insuficiência renal (n=01); desconhecidos (n= 05).

O SLICC da última evolução dos 214 pacientes apresentou média de 2,1 (DP  $\pm$  2,0) (TABELA 7).

**Tabela 7 - Características evolutivas da coorte de 214 pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

(continua)

<b>Característica evolutiva</b>	
<b>Tipo de Remissão após o 1º tratamento de indução: n (%)</b>	
<b>Critérios A<sup>a</sup>: Parcial</b>	7 (3,3)
<b>Completa</b>	39 (18,2)
<b>Sem remissão</b>	168 (78,5)
<b>Critérios B<sup>b</sup>: Parcial</b>	18 (8,4)
<b>Completa</b>	103 (48,1)
<b>Sem remissão</b>	93 (43,5)
<b>Tempo de tratamento para atingir a 1ª remissão (meses) (n=149*)</b>	
<b>Média ± DP</b>	20,9 ± 23,2
<b>Mediana (IQR)</b>	12 (6-28)
<b>Tempo em remissão após o 1º tratamento (meses) (n=150*)</b>	
<b>Média ± DP</b>	84 ± 63,6
<b>Mediana (IQR)</b>	72 (34,5-120)
<b>Reativação: n (%)</b>	
<b>Sim</b>	81 (37,9)
<b>Não</b>	127 (59,3)
<b>Informação desconhecida</b>	6 (2,8)
<b>Total</b>	214 (100,0)
<b>Número de reativações (n=82*)</b>	
<b>Média ± DP</b>	1,48 ± 1,0
<b>Mediana (IQR)</b>	1 (1-2)
<b>Evolução para DRC: n (%)</b>	
<b>Sim</b>	93 (43,5)
<b>Não</b>	104 (48,6)
<b>Desconhecido</b>	17 (7,9)
<b>Total</b>	214 (100,0)
<b>Tempo entre o diagnóstico de nefrite e DRC (meses) (n=90*)</b>	
<b>Média ± DP</b>	88,9 ± 88,4
<b>Mediana (IQR)</b>	60 (12-141)
<b>Evolução para DRCd: n (%)</b>	
<b>Sim</b>	49 (22,9)
<b>Não</b>	142 (66,4)
<b>Desconhecido</b>	23 (10,7)
<b>Total</b>	214 (100,0)
<b>Tempo entre diagnóstico de nefrite e evolução para DRCd (meses) (n=47*)</b>	
<b>Média ± DP</b>	95,4 ± 84,4
<b>Mediana (IQR)</b>	72 (20-150)
<b>Óbito: n (%)</b>	
<b>Sim</b>	20 (9,3)
<b>Não</b>	130 (60,8)
<b>Desconhecido</b>	64 (29,9)
<b>Total</b>	214 (100,0)

Tempo entre diagnóstico de nefrite e evolução para óbito (anos) (n=20*)	
Média ± DP	17,3 ± 42,2
Mediana (IQR)	5,0 (0,5-15,2)
SLICC da última evolução	
Média ± DP	2,1 ± 2,0
Mediana (IQR)	2,0 (1,0-3,0)

Fonte: Elaborada pelo autor.

\*: número de pacientes com informação disponível; DRC: doença renal crônica; DRCd: doença renal crônica dialítica; DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*; <sup>a</sup>: completa: proteinúria 24 horas < 500 mg, função renal normal e sumário de urina sem hematúria e sem cilindúria; parcial: proteinúria entre 500 e 1.000 mg, função renal normal e sumário de urina sem hematúria e sem cilindúria; <sup>b</sup>: completa: proteinúria 24 horas < 500 mg e função renal normal; parcial: proteinúria entre 500 e 1.000 mg e função renal normal.

Comparando as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes que desenvolveram DRC e não desenvolveram, pode-se constatar na Tabela 8 que somente plaquetopenia ( $p=0,05$ ) e hipertensão arterial ( $p=0,002$ ) estiveram associadas com DRC.

Com relação à DRCd (Tabela 9), houve associação com presença de anticoagulante lúpico ( $p=0,02$ ), enquanto a presença de serosite ( $p=0,006$ ) esteve mais associada com os pacientes que não desenvolveram DRCd.

O óbito esteve associado com menor tempo de acompanhamento da doença ( $p < 0,01$ ) e mais baixo nível escolar ( $p=0,003$ ) (TABELA 10).

**Tabela 8 - Associação de doença renal crônica (DRC) com variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

(continua)

Variável	Com DRC	Sem DRC	P
<b>Sexo (%)</b>			
Feminino (n=194)	83 (46,4)	96 (53,6)	
Masculino (n=20)	10 (55,6)	8 (44,4)	0,45
<b>Idade no diagnóstico do LES (anos)</b>			
Média ± DP	25,8 ± 9,3	25,7 ± 8,7	
Mediana (IQR)	25,0 (19-30)	25,0 (19-31)	0,85
<b>Tempo de acompanhamento do LES (anos)</b>			
Média ± DP	12,0 ± 8,0	11,1 ± 6,0	
Mediana (IQR)	11,4 (7-19)	10,5 (7-10,5)	0,12
<b>Cor da pele: n* (%)</b>			
Branca (n=27)	13 (48,1)	14 (51,9)	
Parda (n=106)	51 (48,1)	55 (51,9)	

(conclusão)

Negra (n=10)	4 (40,0)	6 (60,0)	0,40
<b>Nível escolar: n* (%)</b>			
Analfabeto/alfabetizado/1º grau (n=53)	28 (52,8)	25 (47,2)	
2º grau/superior (n=63)	24 (38,1)	39 (61,9)	0,11
<b>Manifestações clínicas: n* (%)</b>			
Cutâneas (n=147)	69 (46,9)	78 (5,1)	0,89
Articulares (n=162)	75 (46,3)	87 (53,7)	0,70
Leucocitopenia (n=79)	39 (49,4)	40 (50,6)	0,66
Anemia hemolítica (n=36)	19 (52,8)	17 (47,2)	0,45
Plaquetopenia (n=53)	31 (58,5)	22 (41,5)	<b>0,05</b>
Serosite (n=90)	46 (51,1)	44 (48,9)	0,31
Neuropsiquiatria (n=38)	17 (44,7)	21 (55,3)	0,73
<b>Autoanticorpos: n* (%)</b>			
Anti-DNA reagente (n=84)	40 (47,6)	44 (52,4)	0,87
Anti-Sm reagente (n=26)	12 (46,2)	14 (53,8)	0,62
Anticardiolipina IgM e/ou IgG reagente (n=12)	4 (33,3)	8 (66,7)	0,75
Anticoagulante lúpico positivo (n=27)	14 (51,9)	13 (48,1)	0,17
<b>Comorbidades: n* (%)</b>			
Hipertensão arterial (n=126)	70 (55,6)	56 (44,4)	<b>0,002</b>
Diabetes (n=14)	4 (28,6)	10 (71,4)	0,14
Dislipidemia (n=43)	22 (51,2)	21 (48,8)	0,55
Doença coronariana (n=2)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,99
AVC (n=11)	8 (72,7)	3 (27,3)	0,08
Necrose asséptica (n=4)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,99
Tromboses (n=24)	14 (58,3)	10 (41,7)	0,24

Fonte: Elaborada pelo autor.

\*: número de pacientes com informações disponíveis para a variável e desfecho (DRC); DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*; AVC: acidente vascular cerebral.

**Tabela 9 - Associação de doença renal crônica dialítica (DRCd) com variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

(continua)

Variável	Com DRCd	Sem DRCd	P
<b>Sexo (%)</b>			
Feminino (n=194)	45 (26)	128 (74)	
Masculino (n=20)	4 (22,2)	14 (77,8)	> 0,99
<b>Idade no diagnóstico do LES (anos)</b>			
Média ± DP	24,3 ± 8,2	26,4 ± 9,35	
Mediana (IQR)	23,0 (18-30)	25,0 (20-32)	0,18
<b>Tempo de acompanhamento do LES (anos)</b>			
Média ± DP	12,6 ± 8,2	11,9 ± 6,5	
Mediana (IQR)	14,0 (6-19)	11,0 (7-17)	0,60

(conclusão)

<b>Cor da pele: n* (%)</b>			
Branca (n=26)	8 (30,8)	18 (69,2)	
Parda (n=104)	31 (29,8)	73 (70,2)	
Negra (n=10)	1 (10,0)	9 (90,0)	0,40
<b>Nível escolar: n* (%)</b>			
Analfabeto/alfabetizado/1º grau (n=51)	22 (43,1)	29 (56,9)	
2º grau/superior (n=61)	12 (19,7)	49 (80,3)	0,11
<b>Manifestações clínicas: n* (%)</b>			
Cutâneas (n=143)	39 (27,3)	104 (72,7)	0,37
Articulares (n=157)	41 (26,1)	116 (73,9)	0,75
Leucolinfopenia (n=75)	22 (29,3)	53 (70,7)	0,34
Anemia hemolítica (n=35)	11 (31,4)	24 (68,6)	0,38
Plaquetopenia (n=51)	17 (33,3)	34 (66,7)	0,14
Serosite (n=85)	30 (35,3)	55 (64,7)	<b>0,006</b>
Neuropsiquiatria (n=37)	9 (24,3)	28 (75,7)	0,99
<b>Autoanticorpos: n* (%)</b>			
Anti-DNA reagente (n=80)	23 (28,8)	57 (71,3)	0,44
Anti-Sm reagente (n=25)	6 (24,0)	19 (76,0)	0,99
Anticardiolipina IgM e/ou IgG reagente (n=12)	3 (25,0)	9 (75,0)	0,68
Anticoagulante lúpico positivo (n=27)	14 (51,9)	13 (48,1)	<b>0,02</b>
<b>Comorbidades: n* (%)</b>			
Hipertensão arterial (n=123)	33 (26,8)	90 (73,2)	0,61
Diabetes (n=14)	1 (7,1)	13 (92,9)	0,12
Dislipidemia (n=43)	7 (16,3)	36 (83,7)	0,11
Doença coronariana (n= 2)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,44
AVC (n= 11)	2 (18,2)	9 (81,8)	0,73
Necrose asséptica (n=4)	1 (25,0)	3 (75,0)	0,99
Tromboses (n=23)	7 (30,4)	16 (69,6)	0,57

Fonte: Elaborada pela autora.

\*: número de pacientes com informações disponíveis para a variável e desfecho (DRCd); DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*; AVC: acidente vascular cerebral.

**Tabela 10 - Associação de óbito com variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

(continua)

Variável	Óbito	Não óbito	P
<b>Sexo (%)</b>			
Feminino (n=194)	18 (13,3)	117 (86,7)	> 0,99
Masculino (n=20)	2 (13,3)	13 (86,7)	
<b>Idade no diagnóstico do LES (anos)</b>			
Média ± DP	27,7 ± 26	25,3 ± 24	0,24
Mediana (IQR)	26,0 (22,5-34,0)	24,0 (19,0-31,0)	

<b>Tempo de acompanhamento do LES (anos)</b>			
Média ± DP	5,5 ± 6,89	13,5 ± 6,4	<b>&lt; 0,01</b>
Mediana (IQR)	1,5 (0,5-10,5)	13,0 (8-18)	
<b>Cor da pele: n* (%)</b>			
Branca (n=21)	2 (9,5)	19 (90,5)	
Parda (n=78)	15 (19,2)	63 (80,8)	
Negra (n=8)	1 (12,5)	7 (87,5)	0,74
<b>Nível escolar: n* (%)</b>			
Analfabeto/alfabetizado/1º grau (n=37)	12 (32,4)	25 (67,6)	
2º grau/superior (n=52)	4 (7,7)	48 (92,3)	<b>0,003</b>
<b>Manifestações clínicas: n* (%)</b>			
Cutâneas (n=111)	16 (14,4)	95 (85,6)	0,51
Articulares (n=122)	18 (14,8)	104 (85,2)	0,37
Leucolinfopenia (n=64)	10 (15,6)	54 (84,4)	0,47
Anemia hemolítica (n=27)	2 (7,4)	25 (92,6)	0,37
Plaquetopenia (n=40)	8 (20,0)	32 (80,0)	0,14
Serosite (n=64)	11 (17,2)	53 (82,8)	0,23
Neuropsiquiatra (n=27)	4 (14,8)	23 (85,2)	0,68
<b>Autoanticorpos: n* (%)</b>			
Anti-DNA reagente (n=66)	5 (7,6)	61 (92,4)	0,74
Anti-Sm reagente (n=21)	3 (14,3)	18 (85,7)	0,99
Anticardiolipina IgM e/ou IgG reagente (n=8)	0 (0,0)	8 (100,0)	0,99
Anticoagulante lúpico positivo (n=21)	3 (14,3)	18 (85,7)	0,11
<b>Comorbidades: n* (%)</b>			
Hipertensão arterial (n=96)	10 (10,4)	86 (89,6)	0,16
Diabetes (n=12)	0 (0,0)	12 (100,0)	0,36
Dislipidemia (n=37)	2 (5,4)	35 (94,6)	0,16
Doença coronariana (n= 2)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,25
AVC (n=8)	2 (25,0)	6 (75,0)	0,28
Necrose asséptica (n=4)	0 (0,0)	4 (100,0)	0,99
Tromboses (n=17)	2 (11,8)	15 (88,2)	0,99

Fonte: Elaborada pela autora.

\*: número de pacientes com informações disponíveis para a variável e desfecho (óbito): DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*; AVC: acidente vascular cerebral.

As Tabelas 11, 12 e 13 mostraram a relação das manifestações da nefrite lúpica com os desfechos DRC, DRCd e óbito.

As variáveis que se mostraram associadas com DRC foram o tempo entre o diagnóstico de LES e o surgimento de nefrite ( $p=0,01$ ), o tempo entre o diagnóstico de nefrite e o início do tratamento ( $p=0,004$ ) e ano do diagnóstico da nefrite ( $p < 0,001$ ).

Com relação à DRCd, as variáveis com nível de significância estatística  $< 0,05$  foram idade no diagnóstico da nefrite ( $p=0,03$ ), tempo entre o diagnóstico do LES e o surgimento da nefrite ( $p=0,02$ ) e o ano do diagnóstico da nefrite ( $p < 0,001$ ).

O índice de cronicidade na primeira biópsia renal mostrou uma tendência para associação com DRCd ( $p=0,05$ ) (TABELA 12).

Somente o ano de diagnóstico da nefrite esteve associado ao óbito ( $p < 0,001$ ) (TABELA 13).

Os pacientes que foram diagnosticados com nefrite lúpica até 2004 tiveram mais risco de desenvolverem DRC (OR=4,84; IC95%: 2,58-9,09), DRCd (OR=6; IC95%: 2,5-14,3) e óbito (OR=20,9; IC95%: 2,7-161).

**Tabela 11 - Associação das características clínico-histológicas da nefrite lúpica e doença renal crônica (DRC) nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

(continua)

Variável	Com DRC	Sem DRC	P
<b>Idade no diagnóstico da nefrite (anos) (n*=197)</b>			
Média ± DP	26,6 ± 9,4	28,0 ± 9,1	
Mediana (IQR)	26 (19,5-31)	27 (21-33)	0,22
<b>Tempo entre diagnóstico de LES e surgimento de nefrite (meses) (n*=197)</b>			
Média ± DP	11,5 ± 27,6	27,3 ± 49,1	
Mediana (IQR)	0 (0-6)	1 (0-36)	<b>0,01</b>
<b>Tipo de nefrite (1ª biópsia): (n*=92)</b>			
Tipo I e II: n (%)	6 (66,7)	3 (33,3)	
Tipo III e IV: n (%)	36 (52,2)	33 (47,8)	
Tipo V: n (%)	11 (78,6)	3 (21,4)	0,14
<b>Índice de atividade (1ª biópsia) (n*=62)</b>			
Média ± DP	7,6 ± 4,4	7,5 ± 4,5	
Mediana (IQR)	7,5 (4-10,5)	8 (3-11)	0,90
<b>Índice de cronicidade (1ª biópsia) (n*=24)</b>			
Média ± DP	1,7 ± 2,3	0,6 ± 1,1	
Mediana (IQR)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,20
<b>Tempo entre diagnóstico de nefrite e início do tratamento (meses) (n*=193)</b>			
Média ± DP	2,6 ± 5,6	1,0 ± 4,2	
Mediana (IQR)	0 (0-2)	0 (0-0,6)	<b>0,004</b>

Tempo (ano) do diagnóstico da nefrite: n* (%)			
Até 2004 (n=115)	71 (61,7)	44 (38,3)	
≥ 2004 (n=80)	20 (25,0)	60 (75,0)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

\*: número de pacientes com informações disponíveis para a variável e desfecho (DRC); LES: lúpus eritematoso sistêmico; DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*.

**Tabela 12 - Associação das características clínico-histológicas da nefrite lúpica e DRC dialítica (DRCd) nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Variável	Com DRCd	Sem DRCd	P
<b>Idade no diagnóstico da nefrite (anos) (n*=191)</b>			
Média ± DP	24,8 ± 8,2	28,4 ± 9,6	
Mediana (IQR)	25 (18-30)	27 (21-33)	<b>0,03</b>
<b>Tempo entre diagnóstico de LES e surgimento de nefrite (meses) (n*=191)</b>			
Média ± DP	6,6 ± 20,3	24,5 ± 45,6	
Mediana (IQR)	0 (0-2)	0 (0-34,5)	<b>0,02</b>
<b>Tipo de nefrite (1ª biópsia): n (%)</b>			
Tipo I e II	6 (66,7)	3 (33,3)	
Tipo III e IV	21 (30,9)	47 (69,1)	
Tipo V	5 (38,5)	8 (61,5)	0,12
<b>Índice de atividade (1ª biópsia) (n*=191)</b>			
Média ± DP	7,4 ± 4,3	7,8 ± 4,5	
Mediana (IQR)	7 (4,5-10)	8,5 (3-11)	0,67
<b>Índice de cronicidade (1ª biópsia) (n*=191)</b>			
Média ± DP	2,2 ± 2,8	0,7 ± 1,1	
Mediana (IQR)	2 (0-3)	0 (0-2)	<b>0,05</b>
<b>Tempo entre diagnóstico de nefrite e início do tratamento (meses)</b>			
Média ± DP	2,4 ± 5,4	1,6 ± 4,9	
Mediana (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,49
<b>Tempo (ano) do diagnóstico da nefrite: n* (%)</b>			
Até 2004 (n=112)			
≥ 2004 (n=77)	42 (37,5)	70 (62,5)	
	7 (9,1)	70 (90,9)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

\*: número de pacientes com informações disponíveis para a variável e desfecho (DRC); LES: lúpus eritematoso sistêmico; DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*.

**Tabela 13 - Associação das características clínico-histológicas da nefrite lúpica e óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Variável	Óbito	Não óbito	P
<b>Idade no diagnóstico da nefrite (anos) (n*=150)</b>			
Média ± DP	28,1 ± 26	27,3 ± 26	
Mediana (IQR)	26 (22,5-34,0)	26 (20-32)	0,60
<b>Tempo entre diagnóstico de LES e surgimento de nefrite (meses) (n*=150)</b>			
Média ± DP	4,9 ± 12,8	25,0 ± 47,3	
Mediana (IQR)	0 (0-2)	0 (0-28,5)	0,12
<b>Tipo de nefrite (1ª biópsia): n (%)</b>			
Tipo I e II	0 (0,0)	6 (100,0)	
Tipo III e IV	6 (12,0)	44 (88,0)	
Tipo V	2 (22,2)	7 (77,8)	0,53
<b>Índice de atividade (1ª biópsia)</b>			
Média ± DP	7 ± 4,0	7,5 ± 4,4	
Mediana (IQR)	7 (3-11)	7 (3-11)	0,89
<b>Índice de cronicidade (1ª biópsia)</b>			
Média ± DP	0 ± 0,0	0,9 ± 1,4	
Mediana (IQR)	0 (0-0)	0 (0-2)	0,12
<b>Tempo entre diagnóstico de nefrite e início do tratamento (meses)</b>			
Média ± DP	0,8 ± 2,6	1,9 ± 5,0	
Mediana (IQR)	0 (0-0,75)	0 (0-1)	0,27
<b>Tempo (ano) do diagnóstico da nefrite: n* (%)</b>			
Até 2004 (n=80)	19 (23,8)	61 (76,3)	
≥ 2004 (n=68)	1 (1,5)	67 (98,5)	<b>0,001</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

\*: número de pacientes com informações disponíveis para a variável e desfecho (DRC); LES: lúpus eritematoso sistêmico; DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*.

Considerando os tratamentos realizados para nefrite lúpica, observa-se na Tabela 14 que a pulsoterapia com MTP e CF foram significativamente associadas ao grupo de pacientes que evoluíram para DRC.

Dentre os que receberam pulso de MTP, 56% evoluíram para DRC comparados com 44% que não evoluíram (p=0,003). E os que foram tratados com pulso de CF, 53,8% evoluíram para DRC comparados com 46,2% que não evoluíram (p=0,002).

Por outro lado, o maior percentual de pacientes que realizaram pulso de MTP, pulso de CF ou que usaram MFM ou AZA evoluíram menos para DRCd.

Dentre os pacientes que foram tratados com pulso de MTP, a maioria não desenvolveu DRCd ao longo do estudo (65,8% *versus* 34,2%;  $p=0,001$ ). Dos pacientes que usaram pulso de CF, 89,2% não evoluíram para diálise *versus* 28,8% que desenvolveram DRCd ( $p=0,01$ ). O uso de MFM e AZA também aumentou o percentual de pacientes sem DRCd ( $p=0,008$  e  $p=0,04$ , respectivamente).

Taxas consideravelmente menores de pacientes em uso de MFM ou AZA, que evoluíram para óbito. Somente 6,5% dos pacientes que foram tratados com MFM e 7,4% dos que usaram AZA tiveram óbito (TABELA 14).

**Tabela 14 - Associação dos tratamentos realizados para nefrite lúpica com doença renal crônica (DRC), doença renal crônica dialítica (DRCd) e óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Tratamentos	Evolução para DRC: p			Evolução para p			Evolução para p		
	n (%)			DRCd: n (%)			óbito: n (%)		
	SIM	NÃO		SIM	NÃO		SIM	NÃO	
Prednisona 1 mg/kg/d	28 (45,2)	34 (54,8)	0,66	14 (23,7)	45 (76,3)	0,62	5 (10,9)	41 (89,1)	0,51
Pulsoterapia com MTP	65 (56,0)	51 (44,0)	<b>0,003</b>	38 (34,2)	73 (65,8)	<b>0,001</b>	13 (15,7)	70 (84,3)	0,35
Pulsoterapia com CF	77 (53,8)	66 (46,2)	<b>0,002</b>	40 (28,8)	99 (89,2)	<b>0,01</b>	12 (11,1)	96 (88,9)	0,19
Micofenolato mofetil	49 (45,4)	59 (54,6)	0,56	19 (18,0)	86 (82,0)	<b>0,008</b>	6 (6,5)	86 (93,5)	<b>0,002</b>
Azatioprina	58 (44,6)	72 (55,4)	0,26	27 (21,2)	100 (78,8)	<b>0,04</b>	8 (7,4)	100 (92,6)	<b>0,001</b>
Rituximabe	4 (50,0)	4 (50,0)	0,99	1 (12,5)	7 (87,5)	0,68	1 (12,5)	7 (87,5)	0,99

Fonte: Elaborada pela autora.

MTP: Metilprednisolona; CF: Ciclofosfamida.

A suspensão da pulsoterapia com CF motivada por ineficácia ou não aderência esteve associada a maior evolução para DRC e DRCd (TABELA 15).

Dentre os pacientes que suspenderam a CF por ineficácia, 74,3% evoluíram para DRC *versus* 25,7% que não evoluíram ( $p=0,001$ ). Os pacientes que suspenderam por falta de aderência, quase 70% evoluíram para DRC ( $p=0,02$ ).

A suspensão do tratamento (pulso de CF e AZA) por remissão da doença esteve associada a boa evolução quando o desfecho considerado foi DRC. Aproximadamente 69% e 92,3% dos pacientes que fizeram tratamento com pulso de

CF e AZA, respectivamente, não evoluíram para DRC. O único motivo de suspensão do tratamento que esteve associado ao óbito foi com AZA: dos pacientes que suspenderam a droga por ineficácia, a grande maioria (95,8%) não evoluiu para óbito ( $p=0,02$ ) (TABELA 15).

**Tabela 15 - Associação dos motivos de suspensão dos tratamentos realizados para nefrite lúpica com doença renal crônica (DRC), doença renal crônica dialítica (DRCd) e óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Tratamentos	Evolução para DRC: p			Evolução para p			Evolução para p		
	n (%)		p	DRCd: n (%)		p	óbito: n (%)		p
	SIM	NÃO		SIM	NÃO		SIM	NÃO	
<b>Pulsoterapia com CF:</b>									
Remissão	15 (30,6)	34 (69,4)	<b>0,007</b>	8 (16,6)	40 (83,7)	0,09	4 (9,3)	39 (90,7)	0,35
Ineficácia	26 (74,3)	9 (25,7)	<b>0,001</b>	14 (41,2)	20 (58,8)	<b>0,02</b>	1 (4,5)	21 (95,4)	0,18
Não aderência	16 (69,6)	7 (30,4)	<b>0,02</b>	12 (54,5)	10 (45,6)	<b>0,001</b>	2 (18,1)	9 (91,8)	0,64
Efeito adverso	15 (57,7)	11 (42,3)	0,25	5 (20,0)	20 (80,0)	0,48	5 (26,3)	14 (73,7)	0,13
<b>Micofenolato mofetil</b>									
Remissão	1 (14,3)	6 (85,7)	0,12	0 (0,0)	7 (100,0)	0,12	00 (0,0)	7 (100,0)	0,59
Ineficácia	13 (59,1)	9 (42,9)	0,23	7 (31,8)	15 (68,2)	0,48	3 (16,6)	15 (83,3)	0,71
Não aderência	7 (58,3)	5 (41,7)	0,42	2 (18,2)	9 (81,8)	0,73	00 (0,0)	7 (100,0)	0,59
Efeito adverso	14 (63,6)	8 (36,4)	0,10	7 (33,3)	14 (66,7)	0,39	3 (15,8)	16 (84,2)	0,73
<b>Azatioprina</b>									
Remissão	1 (7,7)	12 (92,3)	<b>0,003</b>	1 (7,7)	12 (92,3)	0,12	1 (8,3)	11 (91,6)	0,99
Ineficácia	31 (53,4)	27 (46,6)	0,25	14 (25,0)	42 (75,0)	0,89	2 (4,2)	45 (95,8)	<b>0,02</b>
Não aderência	5 (35,7)	9 (64,3)	0,37	4 (28,6)	10 (71,4)	0,75	0 (0,0)	7 (100,0)	0,59
Efeito adverso	11 (33,3)	12 (66,7)	0,55	5 (22,7)	17 (77,3)	0,73	4 (18,2)	18 (81,8)	0,49

Fonte: Elaborada pela autora.

CF: Ciclofosfamida.

Com relação às variáveis evolutivas da nefrite lúpica, a Tabela 16 descreveu a associação dessas variáveis com os desfechos DRC, DRCd e óbito.

A remissão (completa ou parcial) avaliada por qualquer um dos critérios empregados no estudo (A e B) esteve associada com a melhor evolução renal.

Já para o desfecho óbito, apenas remissão pelo critério B foi associada favoravelmente. Um maior número de reativações da nefrite apresentou tendência para associar-se com mais evolução para DRCd ( $p=0,05$ ).

Já o escore maior do SLICC avaliado na última evolução esteve associado com DRC, DRCd e óbito.

O tempo em remissão após o primeiro tratamento de indução não foi associado a nenhum dos desfechos estudados (TABELA 16).

**Tabela 16 - Associação das variáveis evolutivas da nefrite lúpica com doença renal crônica (DRC), doença renal crônica dialítica (DRCd) e óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

(continua)

Variáveis evolutivas	Evolução para DRC:			Evolução para DRCd:			Evolução para óbito:		
	n (%)			n (%)			n (%)		
	SIM	NÃO	P	SIM	NÃO	P	SIM	NÃO	P
<b>Remissão:</b>									
<b>Critérios A<sup>a</sup>:</b>									
Completa	11 (30,6)	25 (69,4)	<b>0,06</b>	5 (13,9)	31 (86,1)	<b>0,04</b>	1 (14,3)	6 (85,7)	> 0,99
Parcial	3 (42,9)	4 (57,1)		00 (0,0)	7 (100,0)		00 (0,0)	5 (100,0)	
Sem remissão	79 (51,3)	75 (48,7)		44 (29,7)	104 (70,3)		19 (13,8)	119 (86,2)	
<b>Critérios B<sup>b</sup>:</b>									
Completa	26 (26,8)	71 (73,2)	<b>&lt;0,01</b>	12 (12,5)	84 (87,5)	<b>&lt;0,01</b>	5 (6,1)	77 (93,9)	<b>0,01</b>
Parcial	4 (23,5)	13 (76,5)		1 (5,9)	16 (94,1)		1 (6,3)	15 (93,8)	
Sem remissão	63 (75,9)	20 (24,1)		36 (46,2)	42 (53,8)		14 (26,9)	38 (73,1)	
<b>Tempo de tratamento para atingir 1<sup>a</sup> remissão (meses):</b>									
Média ± DP	27,5±26,7	18,7±22,0	0,09	16,3±15,3	22,1±24,4	0,37	21,5±16,0	21,0±24,9	0,45
Mediana (IQR)	18 (6-45)	12 (6-22)		9,5 (4-31)	12 (6-29)		19 (6-36)	1 (6-28)	
<b>Tempo em remissão após 1<sup>o</sup> tratamento (meses):</b>									
Média ± DP									
Mediana (IQR)	74,9±64,8	89,8±63,8	0,20	59,5±57,1	64,7±79,0	0,12	55±61,8	89,9±62,4	0,15
	60 (21,5-120)	84 (44-132)		35 (24-87)	79 (36-132)		24 (11-87)	84 (36-132)	
<b>Tempo em remissão após 1<sup>o</sup>. Tratamento (%):</b>									
< 5 anos	45,5	32,2	0,17	66,7	33,3	0,06	71,4	33,6	0,09
≥ 5 anos	54,5	67,8		33,3	66,7		28,6	66,4	
<b>Número de reativações:</b>									
Média ± DP	1,6±1,3	1,4±0,7	0,61	2,0±1,7	1,3±0,6	<b>0,05</b>	1,2±0,4	1,5±1,1	0,36

<b>Mediana (IQR)</b>	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)			
<b>SLICC:</b>									
<b>Média ± DP</b>	3,3±2,0	1,2±1,4	< 0,001	4,3±1,6	1,5±1,6	< 0,001	3,4±2,6	1,7±1,7	0,002
<b>Mediana (IQR)</b>	3 (2-4)	1 (0-2)		4 (3-5)	1 (0-2)		3 (1-5)	1 (0-3)	

Fonte: Elaborada pela autora.

<sup>a</sup>: remissão completa: proteinúria 24 horas < 500 mg, função renal normal e sumário de urina sem hematúria e sem cilindrúria; remissão parcial: proteinúria entre 500 e 1.000 mg, função renal normal e sumário de urina sem hematúria e sem cilindrúria; <sup>b</sup>: remissão completa: proteinúria 24 horas < 500 mg e função renal normal; remissão parcial: proteinúria entre 500 e 1.000 mg e função renal normal; DP: desvio padrão; IQR: *interquartil range*.

Na avaliação dos fatores prognósticos para DRC por meio da análise de regressão logística (TABELA 17), as variáveis que permaneceram no modelo final foram: tempo do diagnóstico da nefrite após diagnóstico do LES (OR=0,98; IC95%: 0,97-0,99), pulsoterapia de MTP (OR=2,04; IC95%: 1,04-4,00), suspensão do tratamento por ineficácia (OR=2,49; IC 95%: 1,28-4,87), presença de hipertensão arterial (OR=2,46; IC95%: 1,19-5,09) e diagnóstico da nefrite após o ano de 2004 (OR=0,43; IC95%: 0,22-0,84).

A área sob a curva (*area under the curve-AUC*) ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) para esse modelo de regressão foi de 0,76.

**Tabela 17 - Análise de regressão logística das variáveis relacionadas à nefrite lúpica com doença renal crônica (DRC) nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

(continua)

Variável	OR	Intervalo de confiança 95%	de p
Idade no diagnóstico da nefrite	0,97	0,94 – 1,01	0,28
Tempo do diagnóstico da nefrite após diagnóstico de LES	0,98	0,97 – 0,99	0,01
Tempo entre diagnóstico da nefrite e 1º tratamento	1,07	0,99 – 1,16	0,06
Pulsoterapia de MTP	2,04	1,04 – 4,00	0,03
Ineficácia (CF e MFM)	2,49	1,28 – 4,87	0,007

(conclusão)

Hipertensão arterial	2,46	1,19 – 5,09	<b>0,01</b>
Diagnóstico da nefrite ≥ 2004	0,43	0,22 – 0,84	<b>0,01</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

AUC: 0,76.

Os fatores independentemente relacionados com DRCd no modelo de regressão foram: tempo do diagnóstico da nefrite após diagnóstico do LES (OR=0,98; IC95%: 0,96-0,99) e pulsoterapia de MTP (OR=2,67; IC95%: 1,21-5,84). A AUC para esse modelo de regressão foi de 0,72 (TABELA 18).

**Tabela 18 - Análise de regressão logística das variáveis relacionadas à nefrite lúpica com doença renal crônica dialítica (DRCd) nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Variável	OR	Intervalo de confiança 95%	p
Idade no diagnóstico da nefrite	0,96	0,92 – 1,01	0,13
Tempo do diagnóstico da nefrite após diagnóstico de LES	0,98	0,96 – 0,99	<b>0,03</b>
Tempo entre diagnóstico da nefrite e 1º tratamento	1,03	0,97 – 1,11	0,27
Pulsoterapia de MTP	2,67	1,21 – 5,84	<b>0,01</b>
Ineficácia (CF e MFM)	1,50	0,72 – 3,15	0,27
Hipertensão arterial	1,24	0,56 – 2,73	0,59
Início do tratamento nefrite ≥ 2004	0,90	0,43 – 1,89	0,78

Fonte: Elaborada pela autora.

AUC: 0,72.

Para o desfecho óbito, somente o diagnóstico da nefrite após 2004 foi protetor para óbito (OR=0,02; IC95%: 0,003-0,24) (TABELA 19).

**Tabela 19 - Análise de regressão logística das variáveis relacionadas à nefrite lúpica com óbito nos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

Variável	OR	Intervalo de confiança 95%	p
Idade no diagnóstico da nefrite	0,93	0,87 – 1,00	0,07
Tempo do diagnóstico da nefrite após diagnóstico de LES	1,02	0,98 – 1,07	0,22
Tempo entre diagnóstico da nefrite e 1º tratamento	1,10	0,91 – 1,33	0,28
Pulsoterapia de MTP	0,38	0,11– 1,27	0,11
Ineficácia (CF e MFM)	1,64	0,77 – 3,52	0,19
Hipertensão arterial	3,45	0,92 – 12,91	0,06
Início do tratamento da nefrite ≥ 2004	0,02	0,003 – 0,24	<b>0,001</b>

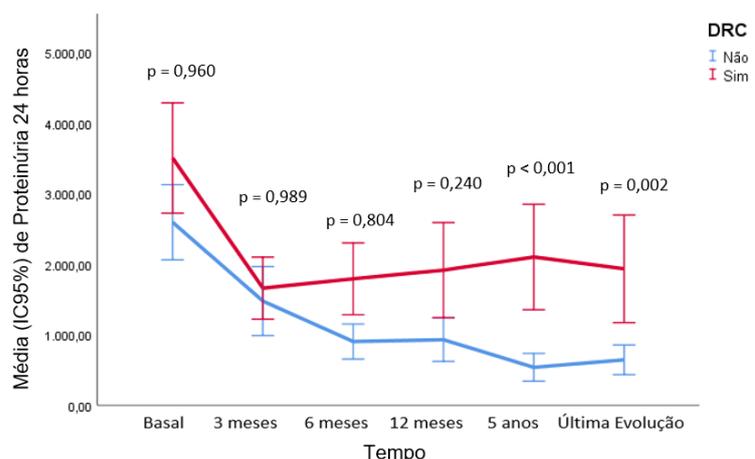
Fonte: Elaborada pela autora.

AUC=0,88.

O Gráfico 1 mostra as evoluções das proteinúrias de 24 horas no *baseline*, com 3 meses, 6 meses, 12 meses, 5 anos e na última evolução para os pacientes que desenvolveram e não desenvolveram DRC.

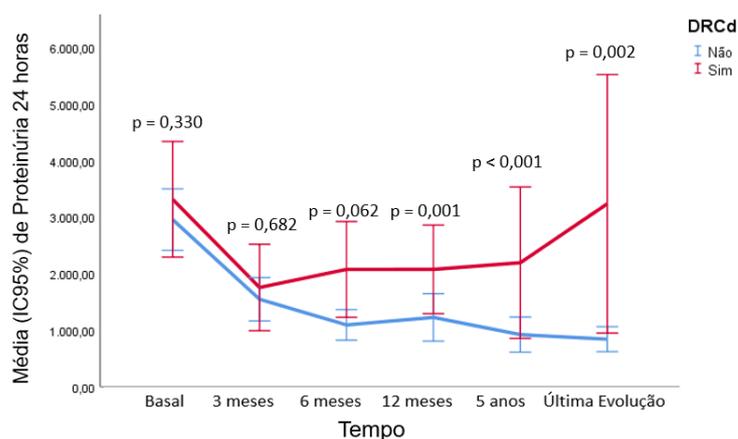
Observa-se uma queda da proteinúria nos primeiros três meses de tratamento, com uma tendência a um aumento posterior no grupo que desenvolveu DRC. No entanto, a diferença só foi estatisticamente significativa entre os grupos com cinco anos após o início do seguimento dos pacientes e na última evolução. Por outro lado, a proteinúria de 24 horas esteve associada à presença de DRC a partir de 12 meses de evolução (GRÁFICO 2).

**Gráfico 1 - Evolução da proteinúria (mg) de 24 horas no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12, 60 meses e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica (DRC)**



Fonte: Elaborada pela autora.

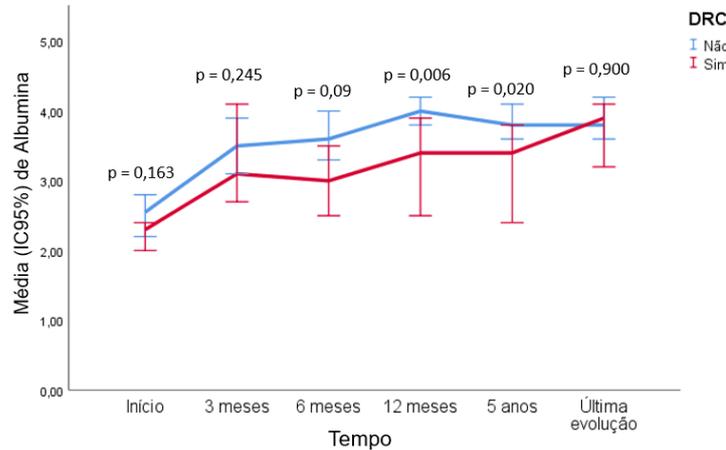
**Gráfico 2 - Evolução da proteinúria (mg) de 24 horas no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12, 60 meses e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica dialítica (DRCd)**



Fonte: Elaborada pela autora.

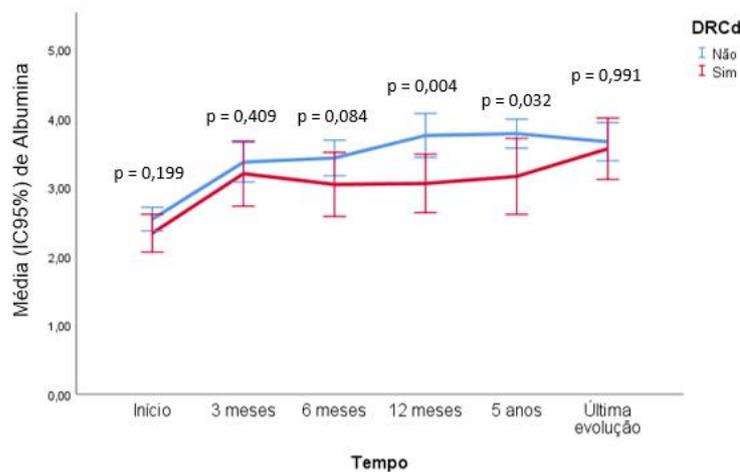
Os Gráficos 3 e 4 mostram os valores de albumina sérica (mediana; IC95%) no início do tratamento, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 5 anos e na última evolução em relação à DRC e DRCd. Aos 12 meses e 5 anos, os valores de albumina sérica foram significativamente menores tanto nos pacientes que desenvolveram DRC quanto DRCd.

**Gráfico 3 - Evolução da albumina sérica (mg/dl) no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12, 60 meses e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica (DRC)**



Fonte: Elaborada pela autora.

**Gráfico 4 - Evolução da albumina sérica (mg/dl) no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12, 60 meses e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica dialítica (DRCd)**

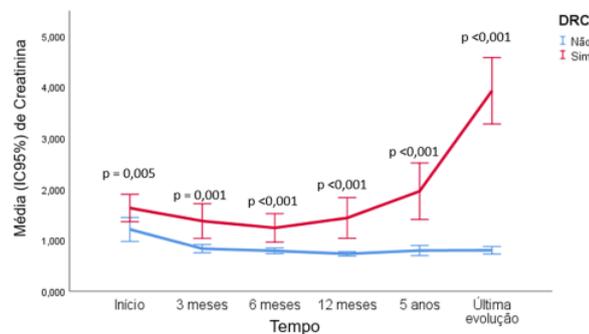


Fonte: Elaborada pela autora.

O Gráfico 5 descreve a evolução da creatinina (média; IC95%) no tempo de acompanhamento com relação à DRC. Interessante notar que desde o diagnóstico da nefrite, os valores maiores de creatinina associam-se

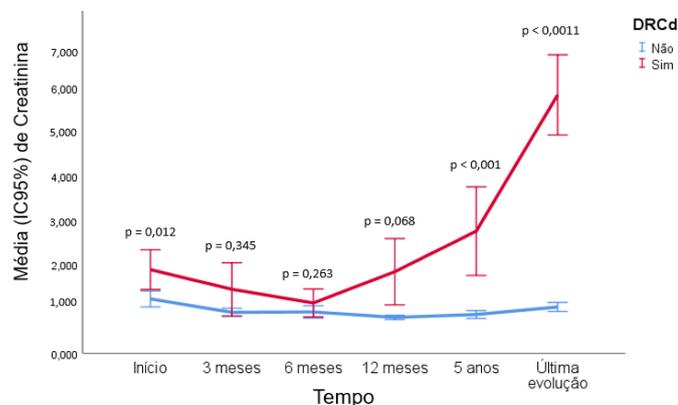
significativamente com o desenvolvimento de DRC. Já em relação à evolução para DRCd, a creatinina basal maior esteve associada à diálise ( $p=0,012$ ) (GRÁFICO 6).

**Gráfico 5 - Evolução da creatinina sérica (mg/dl) no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12, 60 meses e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica (DRC)**



Fonte: Elaborada pela autora.

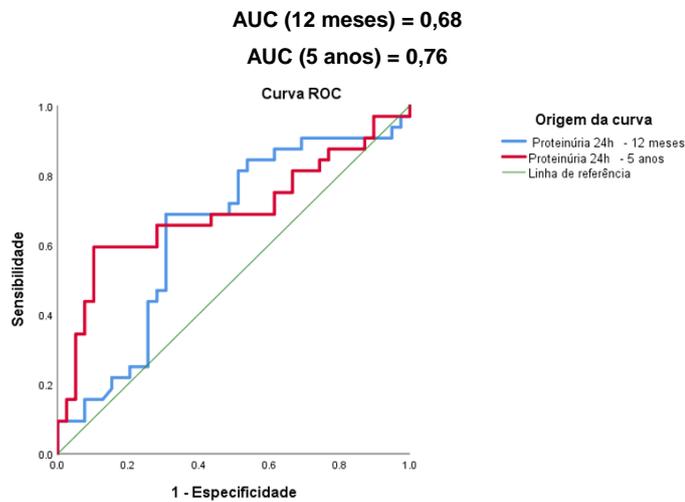
**Gráfico 6 - Evolução da creatinina sérica (mg/dl) no diagnóstico da nefrite, com 3, 6, 12, 60 meses e na última evolução nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de acordo com evolução ou não para doença renal crônica dialítica (DRCd)**



Fonte: Elaborada pela autora.

Com o objetivo de avaliar o valor da proteinúria de 24 horas como preditora de desfecho renal desfavorável (DRC e DRCd), foram construídas as curvas ROC mostradas nos Gráficos 7 e 8. A proteinúria de 24 horas de 12 meses resultou numa AUC de 0,68, enquanto a proteinúria de 24 horas de cinco anos resultou numa AUC ligeiramente maior de 0,76, quando o desfecho foi DRC (GRÁFICO 7). No caso da DRCd, as áreas sob as curvas ROC foram 0,72 e 0,75, respectivamente.

**Gráfico 7 - Curva ROC da proteinúria para doença renal crônica em 12 e 60 meses**

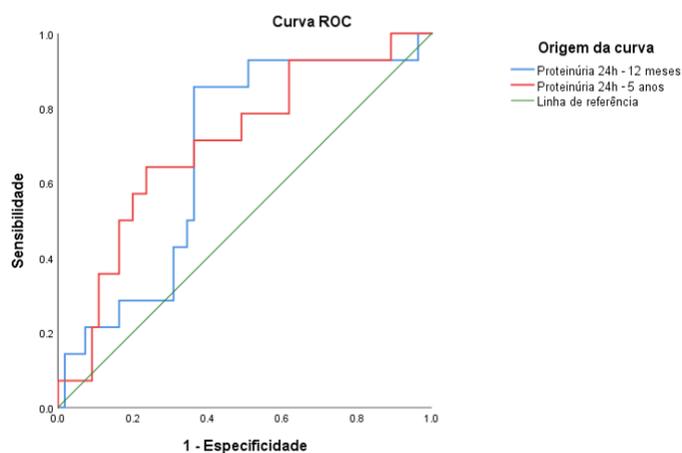


Fonte: Elaborada pela autora

### Gráfico 8 - Curva ROC da proteinúria para doença renal crônica dialítica em 12 e 60 meses

AUC (12 meses) = 0,72

AUC (5 anos) = 0,75



Fonte: Elaborada pela autora.

O melhor ponto de corte da proteinúria de 24 horas aos 12 meses como preditora de DRC e DRCd foi de 900 mg. Aos cinco anos, o melhor ponto de corte foi de 1.061 mg e 941 mg, respectivamente para DRC e DRCd. Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa, bem como AUC da curva ROC são mostrados na Tabela 20.

**Tabela 20 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positivo e negativo e área sob a curva dos melhores pontos de corte da proteinúria de 24 horas de 12 meses e 5 anos como preditores para doença renal crônica (DRC) e doença renal crônica dialítica (DRCd) nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**

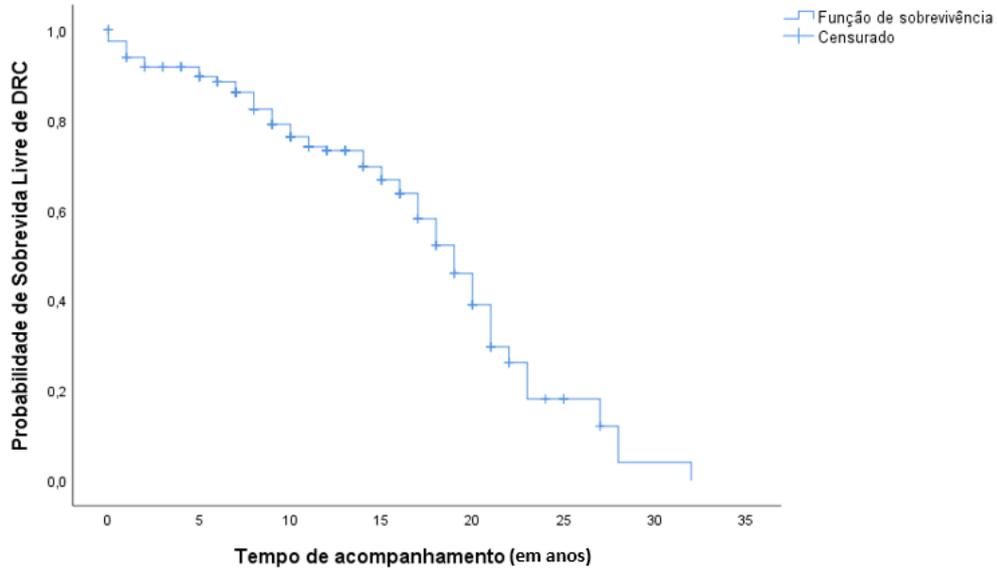
	DRC		DRCd	
	12 meses	5 anos	12 meses	5 anos
<b>Ponto de corte (mg)</b>	900	1061	900	941
<b>Sensibilidade</b>	0,63	0,66	0,83	0,75
<b>Especificidade</b>	0,71	0,90	0,65	0,72
<b>Valor preditivo positivo</b>	0,66	0,85	0,40	0,43
<b>Valor preditivo negativo</b>	0,68	0,76	0,93	0,91
<b>Razão verossimilhança positiva</b>	2,20	6,77	2,41	2,77
<b>Razão verossimilhança negativa</b>	0,51	0,36	0,25	0,34
<b>AUC da ROC</b>	0,68	0,76	0,72	0,75
<b>(IC95%)</b>	(0,58-0,78)	(0,66-0,85)	(0,61-0,83)	(0,64-0,85)

Fonte: Elaborada pela autora.

AUC: *area under curve*; ROC: *receiver operating characteristic curve*.

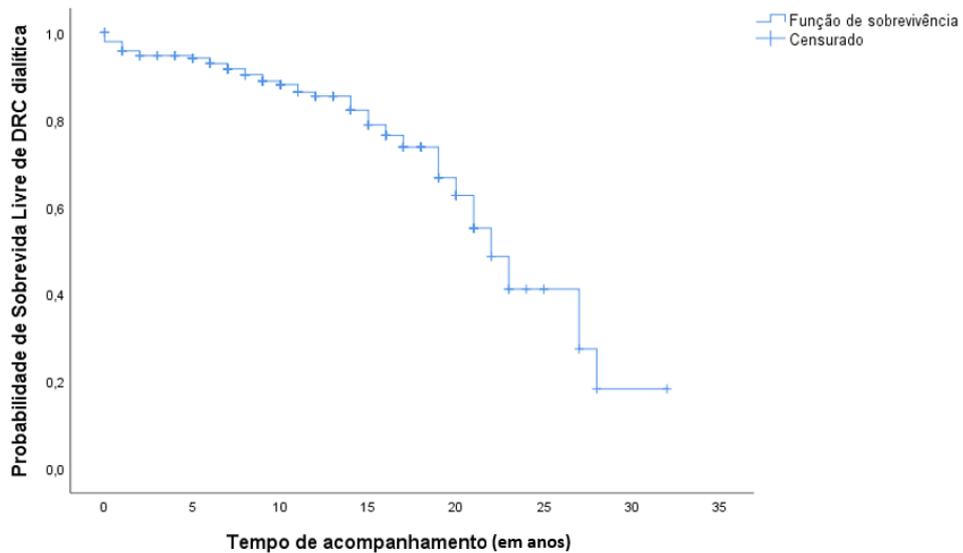
As curvas de sobrevida para pacientes livres de DRC e DRCd são mostradas nos Gráficos 9 e 10. Aproximadamente 89% e 94% dos pacientes estão livres de DRC e DRCd, respectivamente, em cinco anos. Aos dez anos, a sobrevida dos pacientes sem DRC e DRCd foram, respectivamente, 76% e 88%. Aos 20 anos, somente 39% e 62% estão livres da DRC e DRCd, respectivamente.

**Gráfico 9 - Curva de sobrevida livre de doença renal crônica (DRC) nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**



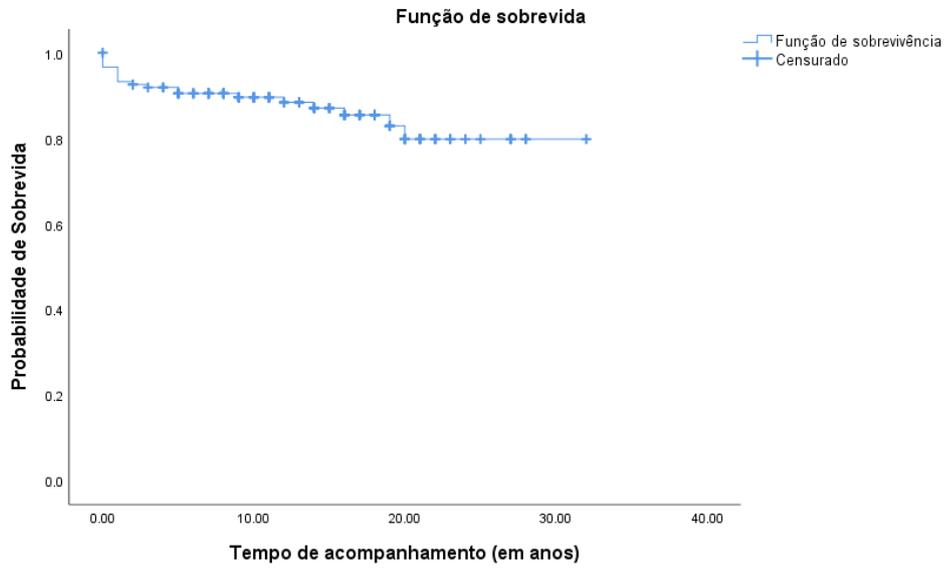
Fonte: Elaborada pela autora.

**Gráfico 10 - Curva de sobrevida livre de doença renal crônica dialítica (DRCd) nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**



Fonte: Elaborada pela autora.

**Gráfico 11 - Curva de sobrevida geral nos pacientes com nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC**



Fonte: Elaborada pela autora.

O Gráfico 11 descreveu a sobrevida geral dos pacientes. Os valores foram de 90%, 89%, 79% aos 5, 10 e 20 anos, respectivamente.

## 9 DISCUSSÃO

O estudo foi realizado em hospital universitário, terciário, público, de referência para a capital e interior do estado do Ceará, região nordeste do Brasil. Os pacientes portadores de nefrite lúpica foram provenientes dos serviços de clínica médica, reumatologia e nefrologia, englobando especialidades diversas, aproximando a amostra do estudo com dados da vida real.

Esta é a primeira coorte de nefrite lúpica do nordeste do Brasil em que se estudou a evolução para os desfechos renais desfavoráveis (DRC e DRC dialítica) e óbito, bem como avaliou os fatores prognósticos para esses desfechos durante um período de acompanhamento de aproximadamente de 11 anos ( $11,2 \pm 7,2$  anos).

Como era de se esperar, no presente estudo houve predomínio do sexo feminino (90,6%), com uma proporção de 9,7 mulheres para 1 homem e média de idade de 25,8 anos ( $DP \pm 8,9$  anos). Esses dados demográficos estão em concordância com outros estudos de coorte nacionais, como o de Chagas Medeiros *et al.* de 2016 (93,5% de mulheres e média de idade  $\pm DP$  de  $28,9 \pm 10,9$  anos) e o de Borba *et al.* de 2013 (91,9% de mulheres e média de idade  $\pm DP$  de  $29,9 \pm 9,5$  anos) (CHAGAS MEDEIROS *et al.*, 2016; BORBA *et al.*, 2013).

Na literatura internacional, destaca-se a coorte multicêntrica da América Latina do Grupo Latino Americano de *Estudio del Lupus* (GLADEL) de 2004, que incluiu 1.480 pacientes com mais de dez anos de seguimento, com predomínio de mulheres (89,9%) e média da idade  $\pm DP$  no início do diagnóstico de  $28 \pm 12$  anos (PONS-ESTEL *et al.*, 2004).

O predomínio da raça não branca (58,8%) e a baixa escolaridade (apenas 27,1% da amostra com mais de dez anos de estudo) remetem ao baixo nível socioeconômico dos pacientes estudados. Ressaltaram-se esses dados devido à importância dos fatores socioeconômicos e étnicos no prognóstico dos pacientes lúpicos, já descritos na literatura na coorte multicêntrica desses pacientes do Hemisfério Norte chamado LUMINA (*Lupus in Minorities: Nature vs. Nurture*) (URIBE *et al.*, 2004), que sugere o impacto desses fatores na incidência, atividade de doença, dano e mortalidade do LES.

Pacientes não brancos desenvolveram lúpus com maior frequência, tiveram mais acometimento de órgãos-alvo (rins, coração, pulmão e sistema nervoso central), levando a menor sobrevida do que os da raça branca (URIBE *et al.*, 2004).

Com o objetivo de avaliar características da doença e desfechos em duas populações com ascendência ameríndia, 114 pacientes hispânicos oriundos do Texas da coorte LUMINA e 619 pacientes mestiços e com ascendência europeia e ameríndia oriundos do GLADEL, foram estudados em separado. Pertencer ao grupo LUMINA foi fator de risco para acréscimo de dano, mesmo após ajuste de possíveis variáveis de confusão (RR=1,33; IC95%: 1,12-1,58): idade no diagnóstico, sexo, duração da doença, atividade da doença de base, índice de dano de base e baixo nível socioeconômico.

Os pacientes da coorte LUMINA tiveram maior risco de mortalidade do que os pacientes do grupo GLADEL (HR=2,37; IC95%: 1,10-5,15), com sobrevida de 85,6% e 94,5%, respectivamente. Embora a ascendência genética dos dois grupos fosse semelhante, os autores concluíram que os pacientes hispânicos dos USA parecem ter um pior prognóstico do que os latino-americanos em decorrência de fatores socioeconômicos (UGARTE-GIL *et al.*, 2016).

Em relação às manifestações clínicas, houve um predomínio das manifestações articulares (82,2%) e cutâneas (73,8%) neste estudo, com frequência muito semelhante às manifestações na coorte de Borba *et al.* (2013), que encontrou 87,4% de manifestações articulares, *rash malar* em 83,2% e fotossensibilidade em 76,9% dos pacientes (BORBA *et al.*, 2013).

Dentre os pacientes que realizaram a pesquisa de autoanticorpos, o mais frequente foi o anti-DNA com 56% de positividade, seguido pelo anti-Sm (38,9%), anticoagulante lúpico (26,4%) e anticardiolipina em apenas 15,5% dos pacientes. Os estudos mostraram um percentual de anti-DNA, variando de 35,1 a 78%, o de anti-Sm de 6 a 48,8%, anticoagulante lúpico de 5,5 a 38,1% e anticardiolipina de 7,2 a 55% (BLANCO *et al.*, 1995; BORBA *et al.*, 2013; CERVERA *et al.*, 1993; PISTINER *et al.*, 1991; PONS-ESTEL *et al.*, 2004; SANTOS *et al.*, 2007; VILA *et al.*, 1999; VILA *et al.*, 2004).

Essas variações amplas de taxas dependem de vários fatores, incluindo características sociodemográficas e étnicas dos pacientes, métodos empregados para pesquisa dos autoanticorpos, momento da doença em que os exames foram coletados etc. Por exemplo, o estudo de Borba *et al.* (2013) mostrou a menor prevalência de anti-DNA entre os vários estudos citados, provavelmente, porque utilizou uma técnica mais específica (imunofluorescência indireta usando *Crithidia luciliae*) como substrato.

As comorbidades com maiores frequências encontradas foram a hipertensão arterial (62,1%) e dislipidemia (20,6%). Esses achados não foram surpresa, tendo em vista a natureza inflamatória crônica do LES, uso de corticosteroides no tratamento da doença, baixo nível socioeconômico da população estudada e uma amostra específica de pacientes com LES e com nefrite.

A coorte de 146 pacientes, estudada por Medeiros, Xavier De Oliveira e Ribeiro (2015) no mesmo centro universitário desse estudo, encontrou uma prevalência muito maior de síndrome metabólica (SM) nos pacientes com LES do que nos controles pareados por sexo, faixa etária e *background* socioeconômico (45,2% *versus* 32,7%;  $p=0,04$ ).

Os componentes da SM mais frequentes foram hipertensão, diabetes e hipertrigliceridemia. Quando comparada com vários outros estudos publicados no Brasil e no mundo, onde a taxa de prevalência de SM variou de 16 a 38,2%, (AZEVEDO *et al.*, 2007; EL MAGADMI *et al.*, 2006; CHUNG *et al.*, 2007; SABIO *et al.*, 2008; NEGRÓN *et al.*, 2008; BULTINK *et al.*, 2008; ZONANA-NACACH *et al.*, 2008; VADACCA *et al.*, 2009; BELLOMIO *et al.*, 2009; TELLES *et al.*, 2010; MOK *et al.*, 2010; LOZOVY *et al.*, 2011; PARKER *et al.*, 2011; PARKER *et al.*, 2013), a taxa de SM na coorte de Medeiros, Xavier De Oliveira e Ribeiro (2015) foi considerada a maior de todas (45,2%). Interessante foi a associação independente da nefrite lúpica com SM nesse estudo (OR=4,97; IC95%: 2,00–12,35), além de idade, atividade da doença e tabagismo.

O envolvimento renal pode acontecer no início do LES, abrindo o quadro clínico juntamente com outras manifestações ou pode se instalar durante a evolução da doença.

Neste estudo, observou-se que a média de idade do diagnóstico do LES foi ligeiramente inferior à média de idade do diagnóstico da nefrite ( $25,8 \pm 8,9$  *versus*  $27,3 \pm 9,2$  anos), com aproximadamente 19 meses de intervalo de tempo entre o diagnóstico do LES e da nefrite. No entanto, não se pode afirmar categoricamente que o envolvimento renal aconteceu, de fato, na evolução da doença, pois casos mais leves de nefrite podem passar despercebidos no início do diagnóstico de LES ou mesmo não serem pesquisados nesse momento.

Quanto mais precoce se inicia o tratamento da nefrite, mais chances existem para uma melhor evolução da doença. No presente estudo, houve um retardo para o início do tratamento de aproximadamente dois meses ( $1,7 \pm 4,8$

meses). O estudo de Faurschou *et al.* (2006) mostrou que um retardo de seis meses para se iniciar o tratamento aumenta quase dez vezes o risco para DRC (FAURSCHOU *et al.*, 2006).

A biópsia renal inicial é recomendada pela literatura mundial em todos pacientes com evidência de nefrite lúpica que não apresentem contraindicações para o procedimento, uma vez que os parâmetros clínicos, imunológicos e laboratoriais não predizem os achados histológicos com precisão. Uma adequação à realidade da população foi proposta pela SBR em 2015, citando as dificuldades técnicas e as condições clínicas desfavoráveis como obstáculos para a realização da biópsia em todos os pacientes. A realização do procedimento, em pouco mais da metade desta amostra, expressa bem a dificuldade para realização do mesmo em todos pacientes com diagnóstico de nefrite, conforme recomenda as organizações internacionais. Em relação à repetição da biópsia, 27 pacientes realizaram duas vezes e nove pacientes realizaram três biópsias. A repetição pode ajudar nos casos refratários (KLUMB *et al.*, 2015). A dificuldade em realizar a biópsia ocorreu por múltiplos fatores inerentes ao centro onde foi realizado o estudo, tais como alterações clínicas como plaquetopenia, número de profissionais reduzidos que realizam o procedimento, não indicação de realização pelo médico assistente.

Em artigo publicado recente, o valor da repetição de biópsias renais na nefrite lúpica foi revisado, havendo a sugestão da repetição também durante as reativações da nefrite por identificar casos selecionados com progressão para lesões proliferativas apesar do tratamento inicial, para os quais seria adequada a intensificação da imunossupressão (NARVÁEZ *et al.*, 2017).

Além de investigar casos refratários de nefrite e possível progressão para tipos proliferativos, destacou-se na literatura atual, o significado prognóstico da repetição da biópsia na nefrite lúpica no que se refere à doença renal crônica terminal (DRCT) e ao óbito. A piora da histologia aumentou em mais de quatro vezes o risco em 15 anos para DRCT (HR=4,2, p=0,0001) e óbito (HR=4,3, p=0,022). Pacientes com menor intervalo de tempo (< de 1 ano), entre a primeira e a segunda biópsia, apresentaram um maior risco de DRCT (HR=13,7, p < 0,0001) e morte (HR=16,9, p=0,0022) nos 15 anos do estudo. Os autores sugeriram que a detecção precoce de sinais prognósticos ruins, naqueles pacientes sem deterioração clínica inicial, poderia melhorar a evolução, avaliando os custos-benefícios da repetição de rotina da biópsia (ARRIENS *et al.*, 2016).

Os tipos histológicos de nefrite mais frequentes neste estudo nas primeiras biópsias realizadas foram as formas proliferativas tipo IV (53,9%) e III (21,6%), frequências muito semelhantes ao estudo de Moroni, Depetri e Ponticelli (2016), que encontrou taxas de 52% e 23,6% de classes IV e III, respectivamente, em uma amostra de 254 pacientes com nefrite lúpica (MORONI; DEPETRI; PONTICELLI, 2016).

Numa coorte de 190 pacientes da Espanha com biópsia renal, os tipos histológicos mais frequentes também foram o III e o IV, com 24% e 38%, respectivamente (SISÓ *et al.*, 2010).

No presente estudo, o índice de atividade apresentou uma média de 7,6 (DP  $\pm$  4,4) e de cronicidade de 1,1 (DP  $\pm$  1,9). Vale ressaltar que esses achados, embora tenham sido das primeiras biópsias realizadas pelos pacientes, nem sempre elas foram feitas no início do diagnóstico, ficando a critério do médico assistente indicar o procedimento em qualquer tempo de seguimento do paciente por motivos variados (diagnóstico diferencial, reativação da nefrite, não resposta ao tratamento, avaliação de cronicidade *versus* atividade etc.).

De qualquer maneira, apresentou uma amostra de pacientes com atividade da nefrite no momento do exame, mas já com alguma cronicidade. O índice de atividade tem se correlacionado com a resposta inicial da indução do tratamento, mas não com evolução renal em longo prazo (MOMTAZ *et al.*, 2017).

Já o índice de cronicidade parece ter uma importância muito maior que o de atividade na evolução da nefrite (PARK *et al.*, 2017; CORTE'S-HERNANDEZ *et al.*, 2003; HIRAMATSU *et al.*, 2008).

Malvar *et al.* (2017) acompanharam 69 pacientes com nefrite lúpica, classes III e IV submetidos a uma biópsia inicial, e seis meses após a terapia de indução encontraram que a cronicidade na segunda biópsia estava associada ao desenvolvimento de doença renal crônica em longo prazo. Nos pacientes que desenvolveram DRC, 63,6% apresentaram um índice de cronicidade de seis ou mais na biópsia (MALVAR *et al.*, 2017).

Somente um dos pacientes do estudo apresentou descrição de microangiopatia na biópsia renal e o mesmo tinha diagnóstico de SAF. Embora a microangiopatia renal apresente várias causas, conforme descritas na introdução, no paciente com LES a principal causa é a trombótica associada à SAF. A manifestação renal da SAF é pleomórfica e pode se demonstrar com alteração no

sedimento urinário, hipertensão arterial, perda de função renal, achados esses muito comuns na nefrite lúpica. Sendo assim, torna-se quase imperativo a realização de biópsia renal no diagnóstico diferencial entre o envolvimento renal por LES ou por SAF, tendo em vista que os tratamentos são totalmente diferentes (AZEVEDO *et al.*, 2018; SCIASCIA *et al.*, 2014).

Sugere-se maior atenção, sistematização e descrição também das ausências de microangiopatias nos laudos de biópsias renais para corroborar a importância deste achado histopatológico. A presença de SAF no LES é fator de risco para pior evolução renal (MORONI *et al.*, 2004).

Em relação aos tratamentos utilizados, as medicações estão de acordo com a literatura mundial e nacional, com o predomínio da pulsoterapia de Ciclofosfamida (71% do total dos pacientes), seguida pela AZA (62,1%) e MFM (51,9%) (HAHN *et al.*, 2012; KLUMB *et al.*, 2015; PONTICELLI *et al.*, 2018).

A Ciclofosfamida também foi escolhida como primeira opção na indução em metade dos pacientes. O Consenso da SBR para tratamento da nefrite lúpica das classes III e IV coloca a CF e o MFM como as primeiras opções terapêuticas na fase de indução da remissão, além do corticoide oral em altas doses ou pulso de MTP (KLUMB *et al.*, 2015).

Embora o MFM esteja associado a menos efeitos colaterais graves do que a CF, o uso mais constante da CF tanto pode ser explicado pela maior frequência de formas histológicas de nefrite do tipo proliferativas na amostra, bem como pela indisponibilidade do MFM no centro do estudo durante algum tempo. O primeiro relato do MFM no tratamento de indução da nefrite lúpica foi de 2000 com o estudo de Chan *et al.* (CHAN *et al.*, 2000).

No centro desse estudo, ele foi disponibilizado para tratamento da nefrite lúpica, provavelmente depois de 2004, pois foi observado na amostra estudada um crescente aumento do número de prescrições com esse medicamento após 2004. Antes, ele só era liberado para tratamento dos pacientes do transplante renal ou por via judicial, restringindo muito sua prescrição. Os pacientes seguidos pelo serviço de nefrologia também tinham mais facilidade de conseguirem a medicação. Talvez esses fatores justifiquem a prescrição em apenas cinco pacientes antes de 2004 e também o MFM ter sido escolhido como primeira droga para induzir a primeira remissão da doença em apenas 9,8% dos pacientes da amostra estudada.

O uso do rituximabe também em apenas oito pacientes pode ser justificado igualmente pela dificuldade de se conseguir liberação da medicação para tratamento da nefrite lúpica no meio da população estudada, da mesma forma porque ele é indicado apenas para casos refratários, como publicado recentemente por Iwata *et al.* (2018).

Os tratamentos para nefrite lúpica, em geral, podem ser suspensos por motivos variados, incluindo falta de eficácia, presença de efeitos colaterais importantes, falta de aderência pelos pacientes ou porque a doença entrou em remissão e ocorreu a troca do medicamento para manutenção da remissão. No meio da população estudada, pode-se incluir nessa lista a indisponibilidade do medicamento na rede pública de saúde, que ocorre eventualmente.

No presente estudo, 12,7% dos pacientes que suspenderam o MFM em algum momento do tratamento foi pela falta da medicação. A não aderência é outro problema que traz muita preocupação no acompanhamento desses pacientes, pois está associada com o aumento da morbimortalidade, além do aumento significativo do impacto econômico (COSTEDOAT-CHALUMEAU *et al.*, 2013; CHAMBERS; RAHMAN; ISENBERG, 2007; CHAMBERS *et al.*, 2008). Esse motivo foi o responsável pela suspensão das medicações imunossupressoras em 12 a 18,4% dos casos. Dentre as suspensões motivadas por falta de eficácia, a AZA foi a que apresentou maior frequência; mas isso é esperado, tendo em vista que esse imunossupressor é bem menos efetivo do que a CF e o MFM, tanto na indução da remissão, quanto na manutenção da remissão. A presença de eventos adversos foi também um importante motivo de suspensão das medicações, ocorrendo em aproximadamente 17 a 37% dos casos. As infecções foram os efeitos colaterais mais frequentes nos pacientes em pulsoterapia de CF (34,6%) e as manifestações gastrointestinais nos pacientes usando MFM (68,3%) e AZA (30,4%). Lembrando que o esquema de CF utilizado para os pacientes foi o de altas doses (0,5 a 1 g/m<sup>2</sup>/mês por pelo menos seis meses), diferente do esquema de baixas doses sugerido pelo grupo europeu (0,5 g a cada 15 dias, por três meses) (BERTSIAS *et al.*, 2012).

As manifestações gastrointestinais encontradas nos pacientes em uso de MFM estão em concordância com a literatura revista em publicação recente de Tunnicliffe *et al.* (2018). Nessa revisão, a presença de diarreia em pacientes usando

MFM foi mais de duas vezes maior quando comparado com os pacientes em uso de CF (RR=2,4; IC95%: 1,64 a 3,58) (TUNNICLIFFE *et al.*, 2018).

No presente estudo, a taxa de remissão variou de 21,5 a 56,5% dependendo do critério adotado. A remissão da nefrite lúpica é um tema polêmico na literatura e sem consonância entre os autores. Embora todas as definições correntes incluam função renal (creatinina ou TFG), proteinúria e sedimento urinário, no entanto, nenhum critério uniforme foi adotado (PETRI *et al.*, 2019). Os ensaios clínicos mais recentes, em sua maioria, têm usado medidas compostas como resposta completa ou resposta parcial como desfechos primários. Contudo, cada estudo determina suas próprias definições para os critérios de remissão e diferentes alvos para proteinúria e creatinina sérica, além do que alguns incluem hematúria e outros não. Importante citar que nenhuma dessas definições de resposta renal composta têm sido validadas como preditoras de desfechos renais em longo prazo (DALL'ERA *et al.*, 2015).

Neste trabalho, quando foram utilizadas definições de remissão mais rígidas, incluindo além da função renal e proteinúria 24 horas, a hematúria e cilindrúria, a taxa de remissão completa ou parcial foi de 21,5%; quando se utilizaram critérios considerando apenas a função renal e proteinúria sem considerar a presença de hematúria e/ou cilindrúria, a taxa aumentou para 56,5%. A inespecificidade do sumário de urina, principalmente na sua descrição de hematúria e seus diagnósticos diferenciais, limitou a veracidade da sua interpretação no contexto complexo da nefrite lúpica ativa. Como a maioria dos pacientes com lúpus são mulheres jovens na fase reprodutiva, muitas podem ter realizado o sumário de urina próximo ao período menstrual, dificultando a análise desse achado. Um grande estudo de coorte retrospectiva do Egito com 928 pacientes mostrou uma taxa de remissão após o tratamento de indução em 73,5% dos pacientes, taxa superior a do presente estudo (MOMTAZ *et al.*, 2017).

Embora a literatura advogue o período de 3 a 6 meses para avaliação da indução da remissão da nefrite, os pacientes do estudo demoraram mais para atingir os critérios de remissão completa ou parcial, levando cerca de 20 meses, que corresponde a quase dois anos. Esse tempo longo pode ser explicado pela frequente suspensão dos tratamentos por eventos adversos ou falta de aderência e, às vezes, pela indisponibilidade do medicamento em alguma fase do tratamento, o

que implicaria em mudança da droga. Já o tempo de manutenção da remissão no presente estudo foi em média de sete anos.

O grupo canadense publicou recentemente um estudo com 345 pacientes com nefrite lúpica acompanhados por, pelo menos cinco anos, avaliando o valor do tempo de remissão completa como preditor de morbidade renal e mortalidade. A remissão completa foi definida como proteinúria < 500 mg/24 horas ou relação proteinúria/creatinina < 0,5 e sedimento urinário inativo. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo A com remissão de, pelo menos, cinco anos (n=132) e grupo B com menos de cinco anos de remissão (n=213). O tempo para atingir remissão no grupo A foi  $1,04 \pm 1,53$  anos e no grupo B foi  $1,46 \pm 1,88$  anos ( $p=0,03$ ), tempo um pouco menor que o deste estudo. O tempo médio de duração da remissão clínica no grupo A foi de  $11,76 \pm 7,34$  anos e no grupo B de apenas  $1,24 \pm 1,24$  anos ( $p < 0,001$ ). A análise multivariada do estudo mostrou que DRC terminal, duplicação da creatinina, transplante renal, índice de dano renal, número de reativações e morte foram muito menores no grupo A do que no B. Os autores concluíram que a remissão completa sustentada por, pelo menos, cinco anos é um preditor de bom prognóstico nos pacientes com nefrite lúpica (PAKCHOTANON *et al.*, 2018).

Considerando apenas os pacientes com evolução conhecida no presente trabalho, quase metade deles (47,2%) evoluíram para DRC num prazo médio de 7,4 anos; aproximadamente  $\frac{1}{4}$  (25,6%) evoluíram para DRCd num prazo de 7,9 anos e 13% para óbito dentro de 17 anos em média. Na literatura internacional, a doença renal crônica ocorreu em aproximadamente 10-40% dos pacientes com nefrite lúpica (CROCA; RODRIGUES; ISENBERG, 2011).

Um estudo chinês com 206 pacientes com nefrite lúpica comprovada com biópsia renal apresentou taxa de DRC muito semelhante a deste trabalho (45,6%) em um tempo médio de acompanhamento de 5,7 anos, muito menor do que este estudo de quase 11 anos (SUI *et al.*, 2015).

Outro estudo de coorte retrospectiva do Egito com 928 pacientes com nefrite lúpica acompanhados por 3,6 anos mostrou uma taxa de evolução para DRC de 32,7% (MONTAZ *et al.*, 2017).

Em estudo de Moon *et al.* (2011) realizado com 322 pacientes coreanos com nefrite lúpica, 22% dos casos desenvolveram DRC em dez anos (MOON *et al.*, 2011).

A progressão para doença renal crônica estabelecida, com necessidade de terapia renal substitutiva ocorreu em 10-20% dos pacientes com nefrite lúpica, também, principalmente, com as formas proliferativas (FAURSCHOU *et al.*, 2006). Em relação à mortalidade, 9,3% dos pacientes do estudo evoluíram para o óbito, com tempo em média de 17,3 anos entre o diagnóstico de nefrite e óbito.

Em estudo realizado na Universidade de Harvard por Merola *et al.* (2014) com 928 pacientes lúpicos, a taxa de mortalidade foi de 2,8%. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a idade do diagnóstico: dos 18 aos 50 anos (início adulto) e  $\geq 50$  anos (início tardio). A sobrevida em cinco anos foi de 99,5% e 94,9% para os grupos adulto e tardio, respectivamente; a sobrevida em dez anos foi de 97,8% e 89,5% para os mesmos grupos, como acima descritos (MEROLA *et al.*, 2014).

É muito importante a identificação de fatores que podem se associar aos desfechos renais e óbito, pois o conhecimento deles pode auxiliar numa abordagem mais otimizada dos pacientes com o intuito de se diminuir essas evoluções desfavoráveis. Analisando as variáveis sociodemográficas, clínicas, terapêuticas e evolutivas dos pacientes com nefrite, observou-se a associação da DRC com as seguintes variáveis estudadas: plaquetopenia, hipertensão arterial, tempo entre diagnóstico de LES e surgimento de nefrite, tempo entre diagnóstico de nefrite e início do tratamento, diagnóstico da nefrite antes de 2004, pulsoterapia com MTP e CF, suspensão do tratamento com CF, remissão e SLICC.

Park *et al.* (2017) estudando 88 pacientes com nefrite lúpica, num tempo de seguimento de 47,6 meses (aproximadamente quatro anos), encontraram uma taxa de progressão para DRC de 20,5%. A presença de hipertensão arterial no início do diagnóstico da nefrite e plaquetopenia mostraram-se associados à DRC, mas na análise multivariada somente hipertensão (HR=7,33; IC95%: 2,19-24,50), TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no início do diagnóstico da nefrite (HR=4,91; IC 95%: 1,25-19,35) e falha para obter remissão completa no primeiro ano de tratamento (HR=5,18; IC95%: 1,05-22,58) foram preditores para desenvolvimento de DRC. Os autores enfatizaram que o reconhecimento e o tratamento apropriado dos fatores de risco poderiam alterar o curso da doença em pacientes lúpicos com nefrite. A hipertensão arterial, além de fator de risco importante para DRC, também é fator de risco importante para eventos cardiovasculares e morte prematura em pacientes com LES (PARK *et al.*,

2017). A associação da plaquetopenia somente nas análises univariadas pode ser explicada pela presença de fator de confusão, como a maior gravidade da doença.

No presente estudo, muito interessante foi a associação do menor tempo entre diagnóstico do LES e surgimento de nefrite com evolução para DRC (e também DRCd). Parece que o aparecimento da nefrite já no início da doença configurou um quadro de doença mais grave. O tempo para se iniciar o tratamento após o diagnóstico da nefrite também pareceu ser importante tanto no desenvolvimento da DRC, quanto na DRCd. Quanto mais se demorar, mais risco para evolução ruim. Um espaço tão pequeno de 2,6 meses para se iniciar o tratamento após o diagnóstico da nefrite associado à DRC (*versus* um mês para quem não desenvolveu) mostrou a necessidade de um tratamento muito precoce após a manifestação renal.

Pulsoterapia com MTP e CF, em geral, são os tratamentos de escolha para pacientes com formas mais graves de nefrite, especialmente, aqueles pacientes com formas proliferativas e/ou perda de função renal. Talvez, por isso, houve associação desses tratamentos com evolução para DRC e DRCd. A suspensão da CF por ineficácia ou não aderência também esteve associada à DRC e DRCd, mostrando o valor dessa droga na indução da remissão da nefrite lúpica. Até por volta de 2004, como já foi falado, não existia o MFM para ser usado nos casos de ineficácia ou não aderência à CF e a disponibilidade do rituximabe era muito difícil. Portanto, a suspensão da CF por qualquer motivo que não fosse a remissão clínica era um grande problema no manejo dos pacientes.

Os fatores sociodemográficos, clínicos, terapêuticos e evolutivos dos pacientes com nefrite que se mostraram associados à evolução para DRCd no presente estudo foram: serosidade, anticoagulante lúpico, idade do diagnóstico da nefrite, tempo entre diagnóstico do LES e diagnóstico da nefrite, índice de cronicidade, ano do diagnóstico da nefrite, tratamento com MTP, CF, MFM e AZA e suspensão da pulso de CF por ineficácia ou não aderência.

A literatura descreve que anticorpos antifosfolípidios em pacientes com LES e nefrite lúpica associam-se com maior mortalidade e pior prognóstico (CERVERA *et al.*, 2015; SCIASCIA *et al.*, 2015; TSURUTA *et al.*, 2009).

A nefropatia por antifosfolípidios pode se caracterizar por uma síndrome nefrítica ou nefrótica, falência renal aguda ou crônica, hipertensão, hematúria e proteinúria, com diagnóstico desafiador, principalmente, naqueles portadores de

nefrite lúpica (SCIASCIA *et al.*, 2015). Muitas vezes, o paciente com SAF renal pode ter seu início de tratamento com anticoagulação protelado pela dificuldade diagnóstica e pela necessidade de uma biópsia renal mostrando microangiopatia trombótica. Além do mais, a presença de SAF no LES é fator de risco para pior evolução renal (MORONI *et al.*, 2004).

A associação da serosite com DRCd pode ser verdadeira ou não. No primeiro caso, os pacientes que apresentaram serosite pleural e/ou pericárdica, em geral, foram pacientes com doença (LES) menos grave, com menos envolvimento renal. No segundo caso, os edemas cavitários relacionados à doença renal crônica e hipoalbuminemia poderiam mascarar o diagnóstico de serosite por atividade da doença, diminuindo assim a identificação desse achado nos pacientes com DRCd.

A maior idade dos pacientes no diagnóstico de nefrite que não evoluíram para DRCd está de acordo com a literatura mundial que coloca o lúpus juvenil com evolução mais grave. Torrente-Segarra *et al.* (2017) em estudo de coorte com 3.428 pacientes, 484 eram lúpicos juvenis com maior frequência de nefrite lúpica, diálise e transplante renal (TORRENTE-SEGARRA *et al.*, 2017).

Também houve destaque para o tempo entre o diagnóstico de LES e o surgimento de nefrite e a evolução para DRCd, com pacientes apresentando maior possibilidade de evolução ruim quando a manifestação renal era precoce em relação às manifestações do LES.

Maior índice de cronicidade na primeira biópsia mostrou-se associado neste estudo com maior desenvolvimento de DRCd, reforçando outros estudos da literatura, como já comentado anteriormente. Ainda com relação ao desfecho DRCd, um achado bem interessante foi a relação do uso maior de MFM e AZA nos pacientes com menor progressão para diálise. Enquanto para o uso do MFM, a explicação pode ser a eficácia da mesma no tratamento da nefrite lúpica; para a AZA, a relação com evolução mais favorável pode ser explicada por ela ser mais usada nas formas mais leves de nefrite ou quando o paciente já se encontra em remissão.

A mortalidade dos pacientes do estudo, por sua vez, mostrou-se associada com tempo de acompanhamento do LES, nível escolar, ano do diagnóstico da nefrite, tratamento com MFM e AZA e suspensão da AZA por ineficácia.

Fatores socioeconômicos, incluindo baixa escolaridade, são preditores de morbimortalidade dos pacientes com LES de acordo com vários estudos (PARK *et al.*, 2017; UGARTE-GIL *et al.*, 2016; URIBE *et al.*, 2004). Interessante foi o óbito dos pacientes do estudo ter maior ocorrência com menor tempo de doença (5,5 anos *versus* 13,5 anos;  $p < 0,01$ ), sugerindo uma mortalidade maior nos primeiros anos de acompanhamento.

Vale relembrar a descrição do padrão bimodal (UROWITZ *et al.*, 1976) da curva de mortalidade de pacientes lúpicos, onde as mortes nos primeiros dois anos de doença seriam principalmente por atividade de doença e infecções, e aquelas ocorrendo após cinco anos, seriam atribuídas a eventos cardiovasculares.

Na literatura nacional, no entanto, há um estudo de coorte com 179 pacientes, discordando das causas de mortalidade desse padrão bimodal de Urowitz, com alta frequência de mortalidade tardia devido a infecções e a própria atividade do lúpus (TELLES *et al.*, 2011).

Sabemos que a AZA é utilizada, principalmente, no tratamento de manutenção da nefrite lúpica e também nos casos de nefrite mais leve. Esses fatores podem explicar a maior taxa de uso da AZA dentre os pacientes que não evoluíram para óbito. A maior taxa de MFM nos pacientes que também não evoluíram para óbito pode ser explicada pela efetividade da medicação no controle da atividade da doença.

Moroni *et al.* (2018), em artigo onde debatem a suspensão de imunossupressores em pacientes com nefrite lúpica em remissão, reforçaram a terapia de manutenção por longo tempo com o objetivo de estabilizar a doença e eventualmente atingir remissão renal. As recomendações do EULAR 2012 sugerem que a continuação do uso da imunossupressão seja por, pelo menos, três anos. Embora não tenha conclusões definidas, reforçou a remissão sustentada como fundamental para a retirada gradual da imunossupressão (BERTSIAS *et al.*, 2012; MORONI *et al.*, 2018).

O SLICC apresentou diferença significativa para os três desfechos: DRC, DRCd e óbito. Bruce *et al.* (2015) publicaram artigo que estudou o acúmulo de dano e os fatores que determinaram o desenvolvimento e progressão de dano em uma coorte de LES internacional de 1.772 pacientes. Descreveram que os pacientes com dano no início do estudo tiveram maior chance de ter piora do índice de dano no decorrer do seguimento (BRUCE *et al.*, 2015).

Outros autores abordaram a prevalência da remissão prolongada em pacientes caucasianos portadores de LES e a sua correlação com o dano acumulativo (ZEN *et al.*, 2015). O índice de dano aumentou mais nos pacientes sem remissão da nefrite lúpica, reforçando a importância da nefrite lúpica na participação no dano cumulativo dos pacientes com LES (ZEN *et al.*, 2015).

Um dado muito interessante do presente estudo foi o pior prognóstico dos pacientes quando os mesmos apresentavam diagnóstico da nefrite antes do ano de 2004. Tanto que a evolução para DRC, DRCd e óbito foram mais frequentes nos pacientes com diagnóstico antes de 2004. A escolha desse ano para se fazer a análise foi baseada no fato da chegada do MFM para tratamento da nefrite lúpica na instituição do estudo que ocorreu aproximadamente nesse ano. É claro que não se pode atribuir a melhor evolução dos pacientes com nefrite exclusivamente em decorrência da introdução do MFM, mas, com certeza, o tratamento da doença apresentou um avanço, tendo em vista uma nova opção com eficácia comparável à Ciclofosfamida e com menos efeitos colaterais. Diagnóstico mais precoce do LES e da nefrite, tratamento mais precoce, melhor controle da hipertensão arterial e outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, menos infecção com uso do MFM do que com uso de CF são outros prováveis fatores que têm contribuído para melhor evolução da doença nas últimas décadas.

Remissão clínica é a meta a ser alcançada em todo tratamento com nefrite lúpica. No entanto, nem sempre ela é possível. No meio da população estudada, constatou-se ao longo da experiência no acompanhamento desses pacientes que, além dos motivos relacionados à própria gravidade da nefrite e arsenal terapêutico limitado, o retardo do diagnóstico e do início do tratamento, bem como a suspensão dos tratamentos por falta de aderência, efeitos colaterais ou indisponibilidade no Sistema Único de Saúde das medicações prescritas, são fatores importantes relacionados à dificuldade para se atingir remissão.

No presente estudo, constatou-se que entrar em remissão (completa ou parcial) após o tratamento de indução, mesmo utilizando dois critérios diferentes, é muito importante, pois apresenta menos evolução para DRC e DRCd. Usando os critérios menos rigorosos (sem considerar o sumário de urina), a remissão também esteve relacionada com menos taxas de óbito. Esses achados fortalecem a literatura atual que advoga a remissão sustentada como preditora de um bom prognóstico na nefrite lúpica (PAKCHOTANON *et al.*, 2018; ZEN *et al.*, 2015).

Na análise de regressão, as variáveis independentes preditoras de DRC foram menor tempo entre diagnóstico do LES e da nefrite, tratamento de indução usando pulsoterapia de MTP, suspensão do tratamento (CF ou MFM) por ineficácia, presença de hipertensão arterial e diagnóstico da nefrite antes do ano de 2004. Já para DRCd, somente o menor tempo entre diagnóstico do LES e nefrite e a pulsoterapia de MTP foram preditores.

Parece que o envolvimento renal precoce no LES configura um paciente mais grave do ponto de vista prognóstico. O uso da pulsoterapia com MTP é, geralmente, reservada aos pacientes mais graves, com nefrites proliferativas e com perda de função renal. Esse fator pode explicar a relação da pulsoterapia com mais desfecho renal desfavorável. A hipertensão arterial é um fator prognóstico ruim para DRCd mostrado em vários estudos (PARAS; VENEGAS; NAVARRA, 2017; PARK *et al.*, 2017; SUI *et al.*, 2015; VOZMEDIANO *et al.*, 2012).

Embora a hipertensão seja uma manifestação muito comum na doença renal mais grave, ela também pode ser secundária ao uso de medicações (corticosteroides e Ciclosporina), relacionada à idade e obesidade. No entanto, a hipertensão arterial já no início da nefrite é considerada fator de risco para disfunção renal como mostrado por vários autores (VOZMEDIANO *et al.*, 2012; FAURSCHOU *et al.*, 2010).

Estudo de Shaharir *et al.* (2015) mostrou que os fatores associados independentemente com hipertensão arterial em pacientes com nefrite lúpica foram: duração da doença, maior tempo para atingir remissão completa, número de recidivas e uso de Ciclosporina. Dessa forma, o controle da pressão arterial deverá ser considerado como uma meta clínica muito importante em todo paciente com nefrite lúpica.

Um aspecto muito interessante observado no presente estudo foi a evolução da proteinúria de 24 horas, albumina sérica e creatinina sérica no início da nefrite, com 3, 6, 12 meses e 5 anos.

A proteinúria de 24 horas está cada vez mais se destacando na literatura como preditora de desfechos renais ruins em longo prazo (PETRI *et al.*, 2019; KOO; KIM; CHIN, 2015; TAMIROU *et al.*, 2015; UGOLINI-LOPES *et al.*, 2017). A abordagem *treat-to-target* (T2T) tem se tornado cada vez mais atraente no que se refere à reumatologia, sendo utilizada em outras especialidades com resultados

positivos de prognóstico em longo prazo para patologias como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares (MAIADAN *et al.*, 2015).

Os pacientes apresentaram uma queda dos níveis de proteinúria nos primeiros três meses, mas, a partir daí começaram a apresentar aumento progressivo no grupo dos pacientes que desenvolveram doença renal, e a diminuição progressiva no grupo que permaneceu com função renal normal, com uma diferença estatisticamente significativa aos cinco anos e aos 12 meses para DRC e DRCd, respectivamente. Leve tendência de diferença estatisticamente significativa da proteinúria já pode ser notada aos seis meses para DRCd ( $p=0,062$ ).

Esse achado já mostrou o valor da proteinúria de 24 horas como preditora de disfunção renal já nos primeiros meses de tratamento. A proteinúria de 24 horas vem sendo mostrada em vários estudos como preditora da evolução da doença renal crônica em longo prazo. O presente estudo mostrou que o melhor ponto de corte da proteinúria de 24 horas como preditor de DRC e DRCd aos 12 meses foi de 900 mg, com uma sensibilidade e especificidade de 83% e 65%, respectivamente, para DRCd.

Estudo de Tamirou *et al.* (2015), com 90 pacientes com nefrite lúpica acompanhados durante sete anos, mostrou que uma proteinúria de 700 mg aos 12 meses foi a que melhor predizia boa evolução renal, com sensibilidade de 71% e especificidade de 75% (TAMIROU *et al.*, 2015). Valores de proteinúria entre 0,7-0,8 g/24 horas também foram descritos (DALL'ERA *et al.*, 2015; UGOLINI-LOPES *et al.*, 2017).

Um estudo brasileiro de Ugolini-Lopes *et al.* (2017) realizado em São Paulo mostrou uma proteinúria menor de 800 mg como melhor preditor de boa evolução renal, com sensibilidade e especificidade de 90% e 78%, respectivamente. Salientou-se a importância das diferentes populações estudadas, com suas características específicas, sendo essa variabilidade esperada, servindo de estímulo para pesquisas em diferentes regiões, com alvos terapêuticos adequados para a realidade de cada centro.

Hipoalbuminemia no contexto da nefrite lúpica pode ser um reflexo da proteinúria. Indivíduos normais usualmente excretam de 40 a 80 mg de proteína na urina ao dia, com o limite superior da normalidade variando até 150 mg/24 horas. Um número de diferentes proteínas é excretado, como a albumina (em torno de 20 mg/dia), e a mucoproteína de *Tamm-Horsfall* (30-50 mg/dia). Essa última assume

valor clínico por constituir a matriz para a maioria dos cilindros urinários. A albumina é a proteína extracelular mais abundante, sintetizada pelo fígado, numa média de 9-12 g ao dia. Nas glomerulopatias, com o aumento da permeabilidade dos capilares glomerulares, há restrição à filtração das macromoléculas de proteínas (albumina e IgG) (RENNKER *et al.*, 2006; HELMBERG, 2016-2019).

Essas descrições fundamentaram os achados do presente estudo em relação à albumina sérica, onde observou-se que valores baixos já aos seis meses estiveram associados com DRC e aos 12 meses com DRCd.

Artigo recente publicado na literatura destaca a albumina sérica > 3,7 g/dl aos 12 meses, como preditora de evolução favorável em longo prazo na nefrite lúpica e sugere a sua inclusão nos *treat-to-target* (DOMINGUES *et al.*, 2018).

A creatinina sérica mais elevada, por sua vez, já no início da nefrite, foi preditora tanto de DRC quanto DRCd no presente estudo. No caso da DRC, ela sempre se mostrou com valores maiores de forma estatisticamente significativa em todos momentos avaliados (basal, 3, 6, 12 meses e 5 anos). Esses dados são de acordo com a literatura, onde o impacto da creatinina sérica de base na remissão completa e na evolução em longo prazo de pacientes com nefrite lúpica foi estudado por Korbet *et al.* (2016).

Os autores descreveram que níveis de creatinina  $\leq 1,0$  mg/dl de base são associados com menores índices de cronicidade nas biópsias, maior potencial de remissão completa e melhor prognóstico em longo prazo. Naqueles pacientes com creatinina  $\geq 3,0$  mg/dl, com achados de cronicidade nas biópsias, o prognóstico foi ruim, mesmo com uso de terapia imunossupressora agressiva. Os autores foram enfáticos em sugerir a importância do diagnóstico precoce, início rápido da terapêutica enquanto há preservação da função renal (KORBET *et al.*, 2016).

Um estudo muito recente de Petri *et al.* (2019) tenta estabelecer um modelo matemático preditor de doença renal nos pacientes com nefrite lúpica usando como variáveis a proteinúria aos 12 meses, a creatinina sérica e a idade do paciente (PETRI *et al.*, 2019). Esse modelo reforça a importância da proteinúria e o valor da creatinina sérica na evolução renal. No entanto, esse modelo ainda precisa ser validado nos ensaios clínicos.

A sobrevida renal dos pacientes com nefrite lúpica é influenciada por vários fatores, incluindo eficácia e efeitos colaterais dos imunossupressores, pronto

diagnóstico e tratamento, tratamento das complicações e comorbidades, bem como de fatores não médicos como etnicidade e fatores socioeconômicos.

Análises de sobrevida geral publicadas nos últimos anos têm mostrado uma tendência para melhor sobrevida, principalmente na redução da mortalidade precoce. No entanto, as taxas de mortalidade ainda continuam maiores que a população em geral (UROWITZ *et al.*, 2008).

A sobrevida geral dos pacientes do presente estudo em cinco anos foi de 90%, valores intermediários entre os dos estudos LUMINA (85,6%) e GLADEL (94,5%) (UGARTE *et al.*, 2015).

A nefrite lúpica é uma condição que piora sobremaneira o prognóstico dos pacientes com LES, diminuindo a sobrevida dos mesmos. No presente estudo, as taxas de sobrevida renal (DRCd) em 5, 10 e 20 anos foram de 94%, 88% e 62%, respectivamente. Esse resultado é muito semelhante ao estudo de Yang *et al.* (2015) com 1.814 pacientes chineses com nefrite lúpica com um tempo de seguimento de  $93,3 \pm 60,4$  meses, que mostrou uma sobrevida renal de 93% em cinco anos (YANG *et al.*, 2015).

A evolução renal dos pacientes com nefrite lúpica variou muito em diferentes grupos étnicos. De acordo com estudos prévios, o melhor prognóstico renal ocorreu em pacientes caucasianos, o pior em pacientes afro-americanos e um prognóstico médio nos pacientes asiáticos e hispânicos. Nos pacientes afro-americanos, a sobrevida renal nos vários estudos variou de 50-63% aos cinco anos e 38-52% aos dez anos. Já na população caucasiana, as taxas de sobrevida renal variaram de 74-97% aos cinco anos e 68-92% aos dez anos (AYODELE; OKPECHI; SWANEPOEL *et al.*, 2013; CONTRERAS *et al.*, 2006; DONADIO JUNIOR *et al.*, 1995; FAURSCHOU *et al.*, 2010; KORBET *et al.*, 2007; MORONI *et al.*, 2007).

Analisando esses dados da literatura, os pacientes do presente estudo apresentaram boa evolução renal, comparável aos da população caucasiana.

## 10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, com suas próprias limitações em relação à dinâmica da população estudada e a vulnerabilidade às perdas de seguimento dos participantes, por migração ou óbito. A revisão de prontuários foi realizada de forma manual pelos próprios pesquisadores. Não há sistema informatizado no HUWC, o que justificou a exclusão de alguns pacientes pela falta de informação completa ou indisponibilidade do prontuário no sistema.

Foi evidente a não uniformidade entre profissionais das diferentes áreas em relação à frequência de agendamento de retornos de consultas dos pacientes, no tempo de rotina da solicitação de exames laboratoriais, a não padronização na solicitação de biópsias renais e seus respectivos laudos, no consenso das decisões terapêuticas entre os profissionais de cada serviço (falta de protocolo de tratamento de nefrite lúpica no HUWC, apesar de existir protocolo no serviço de nefrologia e reumatologia, falta um protocolo padronizado comum aos dois serviços).

## 11 VANTAGENS DO ESTUDO

O presente estudo é o primeiro estudo de coorte de nefrite lúpica realizado num centro terciário do nordeste do Brasil, descrevendo fatores prognósticos associados com a evolução para DRC, DRCd e óbito em pacientes portadores de nefrite lúpica, bem como avaliando a sobrevida desses pacientes.

Uma das grandes vantagens do estudo foi metodológica, tendo em vista que a amostra estudada foi retirada de um banco de dados de pacientes com LES com data de diagnóstico de 1983 até 2015 (32 anos), onde metade dos prontuários foi randomicamente escolhida para estudo detalhado. Dessa metade, foram identificados todos pacientes com diagnóstico de nefrite, os quais foram novamente estudados por uma única pesquisadora com maiores detalhes por meio de revisão dos prontuários. Somado a isso, todos pacientes foram provenientes do mesmo centro terciário (hospital universitário), com semelhante *background* étnico, socioeconômico e cultural. Esses fatores diminuem o viés amostral, torna a apresentação mais representativa e o grupo estudado mais homogêneo do ponto de vista do citado *background*.

Embora o estudo tenha sido retrospectivo, por se tratar de pacientes acompanhados em hospital universitário, os principais dados analisados encontravam-se registrados nos prontuários, diminuindo o viés de perdas das informações. Todos esses fatos coletados foram armazenados no banco de dados do programa REDCap e os dados digitados foram revistos três vezes pelo pesquisador principal, em momentos diferentes, com o intuito da maior precisão e confiabilidade dos dados digitados.

Outra grande vantagem do estudo foi o longo tempo de seguimento dos pacientes, aproximadamente, em torno de 11 anos. Esse tempo foi importante, tendo em vista que as complicações da doença podem ocorrer ao longo do tempo.

E, por fim, este estudo de acompanhamento de nefrite lúpica é o primeiro desenvolvido no nordeste do Brasil.

## 12 CONCLUSÃO

O presente estudo é o primeiro estudo de coorte de nefrite lúpica realizado num centro terciário do nordeste do Brasil, descrevendo fatores prognósticos associados com a evolução para DRC, DRCd e óbito em pacientes portadores de nefrite lúpica, bem como avaliando a sobrevida desses pacientes.

A prevalência de nefrite lúpica na amostra foi de 53,9%. Os principais fatores envolvidos para DRC foram menor tempo entre diagnóstico do LES e da nefrite, tratamento de indução usando pulsoterapia de MTP, suspensão do tratamento (CF ou MFM) por ineficácia, presença de hipertensão arterial, diagnóstico da nefrite antes do ano de 2004. No que se refere à DRCd, destacaram-se o menor tempo entre diagnóstico do LES e nefrite, e pulsoterapia de MTP como preditores. O início do tratamento da nefrite antes de 2004 foi a única variável preditora para o óbito.

A proteinúria de 24 horas no ponto de corte de 900 mg foi preditora de evolução para DRC e DRCd na amostra estudada, o que inspirou a prática clínica na obtenção de um alvo de resposta terapêutica, mais fidedigno com a realidade da população.

As taxas de sobrevida renal (DRCd) em 5, 10 e 20 anos foram de 94%, 88% e 62%, respectivamente, taxas semelhantes às de populações caucasianas que apresentaram o melhor prognóstico entre as raças. Isso é muito relevante por se tratar de uma população do estado do Ceará, nordeste do Brasil, com menor nível socioeconômico, fator esse descrito como desfavorável na evolução da nefrite lúpica.

Portanto, por meio do presente estudo conseguiu-se identificar fatores que podem ser monitorados e controlados para melhor desfecho renal e sobrevida geral. Dentre esses, a proteinúria de 24 horas, exame de baixo custo e acessível, mostrou ser um instrumento de grande importância no acompanhamento dos pacientes com nefrite lúpica, sendo a dosagem < 900 mg nas 24 horas como um alvo a ser buscado.

## REFERÊNCIAS

- ALARCON, G. S. et al. Baseline characteristics of a multicentric lupus cohort. PROFILE. **Lupus**, v. 11, n. 2, p 95-101, 2002.
- ALMAANI; S.; MEARA, A.; ROVIN, B. H. Update on Lupus Nephritis. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 12, n. 5, p. 825–835, 2017.
- ARENDS, S. et al. Long-term follow up of a randomized controlled trial azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 71, n. 6, p. 966-973, 2012.
- ARRIENS, C. et al. Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: Histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. **Clin. Immunol.**, v. 185, p. 3–9, 2017.
- AUSTIN TERCEIRO, H. A. et al. Prognostic Factors in Lupus Nephritis: contribution of renal histologic data. **Am. J. Med.**, v. 75, n. 3, p. 382-391, 1983.
- AYODELE, O. E.; OKPECHI, I. G.; SWANEPOEL, C. R. Long-term renal outcome and complications in South Africans with proliferative lupus nephritis. **Int. Urology. Nephrol.**, v. 45, n. 5, p. 1289-1300, 2013.
- AZEVEDO, G. Z.; GADELHA, R. G.; VILAR, M. J. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 66, n. 11, p. 1542, 2007.
- AZEVEDO, F. V. et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. **Rheumatol. Int.**, v. 38, n. 10, p. 1777-1789, 2018.
- BAJEMA, I. M. et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. **Kidney Int.**, v. 93, n. 4, p. 789-796, 2018.
- BANCHEREAU, R. et. al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. **Cell.**, v. 165, n. 3, p. 551–565, 2016.
- BELLOMIO, V. et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus.**, v. 18, n. 11, p.1019–1025, 2009.
- BERNATSKY, S. et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, v. 54, n. 8, p. 2550-2557, 2006.

BERTSIAS, G. K. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 71, n. 11, p. 1771-1782, 2012.

BIRMINGHAM, D. J. et al. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 11, n. 1, p. 47–53, 2015.

BLANCO, F. J. et al. [Clinical and serological manifestations of 307 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Comparison with other ethnic groups]. **Rev. Clin. Exp.**, v. 195, n. 8, p. 534–540, 1995.

BORBA, E. F. et al. Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations. **Lupus.**, v. 22, n. 7, p. 744-749, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRUCE, I. N. et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 74, n. 9, p. 1706-1713, 2015.

BULTINK, I. E. et al. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 26, n. 1, p. 32–38, 2008.

CERVERA, R. et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 72, n. 2, p. 113–124, 1993.

\_\_\_\_\_. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10 year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 82, n. 5, p. 299-308, 2003.

\_\_\_\_\_. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10- year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 74, n. 6, p. 1011-1018, 2015.

CHAGAS MEDEIROS, M. M. et al. Clinical and immunological aspects and outcome of Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late onset SLE. **Lupus**, v. 25, n. 4, p. 355-363, 2016.

CHAMBERS, S. A. et al. Factors influencing adherence to medications in a group of patients with systemic lupus erythematosus in Jamaica. **Lupus**, v. 17, n. 8, p. 761-769, 2008.

CHAMBERS, S. A.; RAHMAN, A.; ISENBERG, D. A. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**, v. 46, n. 6, p. 895-898, 2007.

CHAN, T. M. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, n. 16, p. 1156-1162, 2000.

CHUNG, C. P. et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 66, n. 2, p. 208–214, 2007.

CHUNG, S. A. et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 25, n. 12, p. 2859–2870, 2014.

CONTRERAS, G. et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. **Lupus**, v. 14, n. 11, p. 890-895, 2005.

\_\_\_\_\_. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. **Kidney Int.**, v. 69, n. 10, p. 1846-1851, 2006.

CORTE´S-HERNANDEZ, J. et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. **Lupus**, v. 12, n. 4, p. 287-296, 2003.

COSTEDOAT-CHALUMEAU, N. et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 27, n. 3, p. 329-340, 2013.

CROCA, S. C.; RODRIGUES, T.; ISENBERG, D. A. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. **Rheumatology (Oxford)**, v. 50, n. 8, p. 1424-1430, 2011.

DALL'ERA, M. et al. Predictors of Long-Term Renal Outcome in Lupus Nephritis Trials: Lessons Learned from the Euro-Lupus Nephritis Cohort. **Arthritis. Rheumatol.**, v. 67, n. 5, p. 1305-1313, 2015.

DEVADASS, C. W. et al. Evaluation of Renal Allograft Biopsies for Graft Dysfunction and Relevance of C4d Staining in Antibody Mediated Rejection. **J. Clin. Diagn. Res.**, v. 10, n. 3, p. EC11-EC15, 2016.

DOMINGUES, V. et al. Serum albumin at 1 year predicts long-term renal outcome in lupus nephritis. **Lupus Sci. Med.**, v. 5, p. e000271, 2018.

DONADIO JUNIOR, J. V. et al. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. **Lupus**, v. 4, n. 2, p. 109-115, 1995.

DOOLEY, M. A.; FALK, R. J. Human Clinical Trials in Lupus Nephritis. **Semin. Nephrol.**, v. 27, n. 1, p. 115–127, 2007.

DOOLEY, M. A; ARANOW, C.; GINZLER, E. M. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. **Lupus.**, v. 13, n. 11, p. 857-860, 2004.

EL MAGADMI, M. et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, v. 33, n. 1, p. 50–56, 2006.

FAURSCHOU, M. et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. **Arthritis. Care Res. (Hoboken)**, v. 62, n. 6, p. 873-880, 2010.

\_\_\_\_\_. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal failure. **J. Rheumatol.**, v. 33, n. 8, p. 1563-1569, 2006.

GARGIULO, M. L. et al. Association between the presence of antiC1q antibodies and active nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. **Medicina (B Aires)**, v. 75, n. 1, p. 23–28, 2015.

GELDENHUYS et al. Percutaneous native renal biopsy adequacy: a successful interdepartmental quality improvement activity. **Canadian Journal of Kidney Health and Disease**, v. 2, n. 8, 2015.

GLADMAN, D. D., et al. The reliability of College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, v. 40, n. 5, p. 809-813, 1997.

HAHN, B. H. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, case definition, treatment, and management of lupus nephritis. **Arthritis. Care Res. (Hoboken)**, v. 64, n. 6, p. 797-808, 2012.

HAKKIM, A. et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 107, n. 21, p 9813–9818, 2010

HELMBERG, A. **Renal Pathophysiology**. 2019. Disponível em: <<http://www.helmsberg.at/renal-pathophysiology.pdf>>. Acesso em 22 fev. 2019.

HIRAMATSU, N. et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. **Rheumatology (Oxford)**, v. 47, n. 5, p. 702-707, 2008.

HOUSSIAU, F. A. et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of Low-Dose versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. **Arthritis. Rheum.**, v. 46, n. 8, p. 2121-2131.

IWATA, S. et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 27, n 5, p. 802–811, 2018.

JUNG, H. et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, v. 62, n. 3, p. 863-868, 2010.

KAISER, R.; CLEVELAND, C. M.; CRISWELL, L. A. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. **Ann Rheum Dis.**, v. 68, n. 2, p. 238-241, 2009.

KASITANON, N.; MAGDER, L. S.; PETRI, M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. **Medicine (Baltimore)**, v. 85, n. 3, p.147-146, 2006.

KLUMB, E. M. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 55 n.1, p. 1-21, 2015.

KOO, H. S.; KIM, S.; CHIN, H. J. Remission of proteinuria indicates good prognosis in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. **Lupus**, v. 25, n. 1, p. 3-11, 2015.

KORBET, S. M. et al. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 18, n. 1, p. 244-254, 2007.

LEUNG, N.; TEXTOR, S. C. Vascular Injury to the Kidney. In: KASPER, D. J. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19. ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015. Disponível em: <<https://accessmedicine.mhmedical.com/Content.aspx?bookId=1130&sectionId=79747076>>. Acesso em: 22 fev. 2019.

LEVEY, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Ann. Intern. Med.**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LIN, W. H. et al. Incidence of progression from newly diagnosed systemic lupus erythematosus to end stage renal disease and all-cause mortality: a nationwide cohort study in Taiwan. **Int. J. Rheum. Dis.**, v. 16, n. 6, p. 747-753, 2013.

LOZOVYOY, M. A. et al. Inflammatory biomarkers and oxidative stress measurements in patients with systemic lupus erythematosus with or without metabolic syndrome. **Lupus.**, v. 20, n. 13, p. 1356–1364, 2011.

MAJDAN, M. Treat-to-target in rheumatology. **Wiad Lek.**, v.68, n. 3, 259-264, 2015.

MALVAR, A. et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 32, n. 8, p. 1338-1344, 2017.

MARKOWITZ, G. S.; D'AGATI, V. D. The ISN/ RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. **Kidney Int.**, v. 71, n. 6, p. 491-495, 2007.

MATTOS, P.; SANTIAGO, M. B. Disease activity in systemic lupus erythematosus patients with end-stage renal disease: systematic review of the literature. **Clin. Rheumatol.**, v. 31, n. 6, p. 897-905, 2012.

MCKINNEY, E. F. et al. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. **Nature**, v. 523, n. 7562, p. 612–616, 2015.

MCMURRAY, R. W.; MAY, W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. **Arthritis. Rheum.**, v. 48, n. 8, p. 2100-2110, 2003.

MEDEIROS, M. M.; XAVIER DE OLIVEIRA, Í. M.; RIBEIRO, Á. T. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. **Rheumatol. Int.**, v. 36, n. 1, p. 117–124, 2015.

MEROLA, J. F. et al. Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. **Lupus**, v. 23, n. 8, p. 778–784, 2014.

MOK, C. C. et al. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 39, n. 1, p. 42–49, 2010.

MOK, C. C. Understanding lupus nephritis: diagnosis, management, and treatment options. **Int J Womens Health.**, v. 4, p. 213-222, 2012.

MOMTAZ, M. et al. Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: a university hospital experience. **Lupus**, v. 26, n. 14, p. 1564-1570, 2017.

MOON, S. J. et al. Predictors of chronic kidney disease in Korean Patients with lupus nephritis. **J. Rheumatol.**, v. 38, n. 12, p. 2588-2597, 2011.

MOREL-MAROGER, L. et al. The course of lupus nephritis. Contribution of serial renal biopsies. **Adv. Nephrol. Necker. Hosp.**, v. 76, n. 6, p. 79-118, 1976.

MORONI, G. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? An expert debate. **Autoimmun. Rev.**, v. 17, n. 1, p. 11-18, 2018.

MORONI, G. et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 43, n. 1, p. 28–36, 2004.

\_\_\_\_\_. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. **Lupus**, v. 22, n. 8, p. 810-818, 2013.

\_\_\_\_\_. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 22, n.9, p. 2531–2539, 2007.

MORONI, G.; DEPETRI, F.; PONTICELLI, C. Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean? **J. Autoimmun.**, v. 74, p. 27-40, 2016.

NARVÁEZ, J. et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 24, e7099, 2017.

NEGRÓN, A. M. et al. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. **Lupus.**, v. 17, n. 4, p. 348–354, 2008.

NEVES, M. F.; IRLAPATI, R. V. P.; ISENBERG, D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. **Rheumatology (Oxford)**, v. 54, n. 8, p. 1403–1407, 2015.

NIU, Z.; ZHANG, P.; TONG, Y. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. **Int. J. Rheum. Dis.**, v. 18, n. 1, p. 17–28, 2015.

NIVED, O. et al. An observational study of outcome in SLE patients with biopsy-verified glomerulonephritis between 1986 and 2004 in a defined area of Southern Sweden: the clinical utility of the ACR renal response criteria and predictors for renal outcome. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 42, n. 5, p. 383–389, 2013.

PAKCHOTANON, R. et al. Sustained complete renal remission is a predictor of reduced mortality, chronic kidney disease and end-stage renal disease in lupus nephritis. **Lupus**, v. 27, n. 3, p. 468-474, 2018.

PANG, Y. et al. Anti-C1q autoantibodies from active lupus nephritis patients could inhibit the clearance of apoptotic cells and complement classical pathway activation mediated by C1q in vitro. **Immunobiology.**, v. 219, n. 12, p. 980–989, 2014.

PARAS, B; VENEGAS, E; NAVARRA, S. Predictors of end-stage renal disease in filipinos with lúpus nephritis: a case-control study. **Lupus Sci. Med.**, v. 4, p. A194, 2017. Suplemento 1

PARK, D. J. et al. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. **Lupus**, v. 26, n. 11, p. 1139-1148, 2017.

PARKER, B. et al. An analysis of the metabolic syndrome phenotype in systemic lupus erythematosus. **Lupus.**, v. 20, n. 14, p. 1459–1465, 2011.

\_\_\_\_\_. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 72, n. 8, p. 1308–1314, 2013.

PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Sístemic Lupus Erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, v. 64, n. 8, p. 2677-2686, 2012.

\_\_\_\_\_. Establishing Surrogate Kidney Endpoints for Lupus Nephritis Clinical Trials: Development and Validation of a Novel Approach to Predict Future Kidney Outcomes. **Arthritis Rheumatol.**, v. 71, n. 3, p. 411-419, 2019.

PISTINER, M. et al. Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. **Semin. Arthritis. Rheum.**, v. 21, n. 1, p. 55–64, 1991.

POKROY-SHAPIRA, E.; GELERNTER, I.; MOLAD, Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. **Clin. Rheumatol.**, v. 33, n. 5, p. 649-657, 2014.

PONS-ESTEL, B. A. et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1, 214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. **Medicine (Baltimore)**, v. 83, n. 1, p. 1–17, 2004.

RENAL DISEASE SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AD HOC COMMITTEE ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS RESPONSE CRITERIA. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. 2, p. 421–32, 2006.

RIBEIRO, F. M. et al. Survival of lupus patients on dialysis: a Brazilian cohort. **Rheumatology (Oxford)**, v. 52, n. 3, p. 494-500, 2013.

RUIZ-IRASTORZA, G. et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 69, n. 1, p. 20-28, 2010.

SABIO, J. M. et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. **Lupus**, v. 17, n. 9, p. 849–859, 2008.

SANTOS, M. J. et al. [Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus]. **Acta Reumatol. Port.**, v. 32, n. 2, p. 153–161, 2007.

SAXENA, R.; MAHAJAN, T. MOHAN, C. Lupus nephritis: current update. **Arthritis. Res. Ther.**, v. 13, n. 5, p. 240, 2011.

SCIASCIA, S. et al. Antiphospholipid syndrome and the kidney. **Semin. Nephrol.**, v. 35, n. 5, p. 478–86, 2015.

\_\_\_\_\_. Antiphospholipid Syndrome and the Kidney. **Semin. Nephrol.**, v. 35, n. 5, p. 478–486, 2015.

SHAHARIR, S. S. et al. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. **Clin Rheumatol.**, v. 34, n. 1, p. 93-97, 2015.

SISÓ, A. et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis. **Medicine (Baltimore)**, v. 89, n. 5, p. 300-307, 2010.

SOARES, M. F.; TELLES, J. E.; MOURA, L. A. Classifications of Lupus Nephritis: Metanalysis and the ISN/RPS Proposal. **J Bras Nefrol.**, v. 27, n. 3, p. 57-162, 2005.

SOUZA, D. C.; SANTO, A. H.; SATO, E. I. Mortality profile related to in systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. **J. Rheumatol.**, v. 39, n. 3, p. 496-503, 2012.

SUI, M. et al. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease in Chinese patients with biopsy-proven lúpus nephritis. **Intern. Med. J.**, v. 45, n. 11, p. 1167-1172, 2015.

TAMIROU, F. et al. A proteinuria cut-off level of 0.7g /day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. **Lupus Sci. Med.**, v. 2, n. 1, p. e000123, 2015.

TELLES, R. W. et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. **Lupus.**, v. 19, n. 7, p. 803–809, 2010.

\_\_\_\_\_. Causes and predictors of death in Brazilian Lupus patients. **Rheumatol. Int.**, v. 33, n. 2, p. 467-473, 2013.

TORRENTE-SEGARRA, V. et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 35, n. 6, p. 1047-1055, 2017.

TSURUTA, Y. et al. Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. **Intern. Med.**, v. 48, n. 21, p. 1875-1880, 2009.

TUNNICLIFFE, D. J. et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 6, p. CD002922, 2018.

UGARTE-GIL, M. F. et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin America: a commentary. **Rheumatology (Oxford)**, v. 55, n. 3, p. 436-440, 2016.

UGOLINI-LOPES, M. R. et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nrphritis? **Lupus Sci. Med.**, v. 4, n. 1, p. e000213, 2017.

URIBE, A. G. et al. What have we learned from a 10-year experience with the lumina (Lupus in Minorities; Nature vs. nurture) cohort? Where are we heading? **Autoimmun Rev.**, v. 3, n. 4, p. 321–329, 2004.

UROWITZ, M. B. et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, v. 35, n. 11, p. 2152-2158, 2008.

\_\_\_\_\_. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. **Am. J. Med.**, v. 60, n. 2, p. 221-225, 1976.

VADACCA, M. et al. Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. **J. Rheumatol.**, v. 36, n. 2, p. 295–297, 2009.

VAN VOLLENHOVEN, R. et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). **Ann. Rheum. Dis.**, v. 76, n. 3, p. 554-561, 2017.

VILÁ, L. M. et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. **Rheumatology (Oxford)**, v. 43, n. 3, p. 358–363, 2004.

\_\_\_\_\_. Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus. **P. R. Health Sci. J.**, v. 18, n. 2, p. 89–94, 1999.

VILLANUEVA, E. et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. **J. Immunol.**, v. 187, n. 1, p. 538–552, 2011

VOZMEDIANO, C. et al. Risk factors for renal failure in patients with lúpus nephritis: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. **Nephron. Extra**, v. 2, n. 1, p. 269-277, 2012.

WALKER, P. D. The renal biopsy. **Arch. Pathol. Lab. Med.**; v. 133, p. 182-188, 2009.

WARD, M. M.; PYUN, E.; STUDENSKI, S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. **Arch Intern Med.**, v. 156, n. 12, p. 1337-1344, 1996.

WEENING, J. J. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 15, n. 2, p. 241-250, 2004.

YANG, J. et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. **Lupus**, v. 24, n. 14, p.1468-1478, 2015.

ZEN, M. et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 74, n. 12, p. 2117-2122, 2015.

ZONANA-NACACH, A. et al. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **J. Clin. Rheumatol.**, v. 14, n. 2, p. 74–77, 2008.

**APÊNDICE**

APÊNDICE A – Ficha de nefrite

FATORES PROGNÓSTICOS PARA DOENÇA RENAL CRONICA, DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA E ÓBITO EM PACIENTES COM NEFRITE LUPICA – PROTOCOLO No. \_\_\_\_\_

**1. Identificação:**

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuario: \_\_\_\_\_

Data do nascimento: \_\_\_\_\_

Cor da pele: 1.branca ( ) 2.negra ( ) 3.parda ( )

Nível escolar: 1.analfabeta ( ) 2.alfabetizada ( ) 3. 1º.grau ( )

4. 2º. grau ( ) 5.sup ( )

6. Não conhecido ( )

**2. Dados clínicos do LES:**

Data diagnóstico de LES: \_\_\_\_\_

Idade do diagnóstico de LES: \_\_\_\_\_

**Manifestações clínicas do LES:**

1.cutânea ( ) 2. Leuco/linfopenia ( ) 3.articular ( ) 4. plaquetopenia ( )

5. anemia hemolítica ( ) 6. serosite pleural e/ou pericárdica ( )

7. Neuropsiquiátrica ( )

**Laboratorio (em qualquer época):**

1. Anticardiolipina IgG e/ou IgM > 40: reagente ( ) não reagente ( )  
não realizado ( )

2. Anticoagulante positivo: reagente ( ) não reagente ( )  
não realizado ( )

3. Anti DNA: reagente ( ) não reagente ( ) não realizado ( )

4. Anti Sm: reagente ( ) não reagente ( ) não realizado ( )

**3. Dados da nefrite:**

Data diagnóstico nefrite: \_\_\_\_\_

Idade no diagnóstico da nefrite: \_\_\_\_\_

Tempo do diagnóstico da nefrite após diagnóstico de LES: \_\_\_\_\_

	Início (antes tratamento)	3 meses	6 meses	12 meses	5 anos	Última avaliação Data: _____
<b>Proteinúria 24hs</b>						
<b>Albumina</b>						
<b>Hematuria:</b>						
Sim						
Não						
Não sabe						
<b>Cilindrúria</b>						
Sim						
Não						
Não sabe						
<b>C3 e/ou C4 baixos:</b>						
Sim						
Não						
Não sabe						
<b>Anti DNA reagente:</b>						
Sim						
Não						
Não sabe						
<b>VHS</b>						
<b>Uréia</b>						
<b>Creatinina</b>						
<b>TFG</b>						
<b>Diálise</b>						
Sim						
Não						
<b>Saiu da diálise?</b>						
Sim						
Não						
Não sabe						
Não dialisou						

**Biópsia renal:** sim ( ) não ( )

data	Tipo GMN	Índice atividade	Índice cronicidade	Microangiopatia trombótica?

#### 4. Tratamentos realizados:

Data do início do primeiro tratamento de nefrite: \_\_\_\_\_

Tempo entre diagnóstico da nefrite e primeiro tratamento: \_\_\_\_\_

Corticoide oral 1mg/kg/dia VO: sim ( ) não ( ). Data: \_\_\_\_\_

Pulsoterapia MTP: sim ( ) não ( ) No. de vezes: \_\_\_\_\_ Dose: 500mg 3dias ( ) 1g 3 dias ( )

Pulsoterapia CF: sim ( ) não ( )

Data Início da primeira indução: \_\_\_\_\_ Data Fim da primeira indução: \_\_\_\_\_

No. doses mensais: \_\_\_\_\_ No. doses bimensais: \_\_\_\_\_ No. doses trimensais: \_\_\_\_\_

Dose cumulativa: \_\_\_\_\_

Motivo da suspensão: Remissão ( ) ineficácia ( ) não aderência ( ) efeito adverso ( ) quais? \_\_\_\_\_

Numero de re-induções com pulso de CF? \_\_\_\_\_

Micofenolato mofetil: sim ( ) não ( )

Data início do primeiro uso do MFM: \_\_\_\_\_ Fim: \_\_\_\_\_

Dose indução: \_\_\_\_\_ Tempo de indução: \_\_\_\_\_ Dose Manutenção \_\_\_\_\_

Motivo da suspensão: Remissão ( ) ineficácia ( ) não aderência ( ) Falta ( ) efeito adverso ( )

quais? \_\_\_\_\_

Numero de re-induções com MFM? \_\_\_\_\_

Azatioprina: sim ( ) não ( )

Data início do primeiro curso de AZA: \_\_\_\_\_ Fim: \_\_\_\_\_ Dose  
média/dia: \_\_\_\_\_

Motivo da suspensão: Remissão ( ) ineficácia ( ) não aderência ( ) falta ( )  
efeito adverso ( )

quais? \_\_\_\_\_

Numero de re-induções com Aza? \_\_\_\_\_

Rituximabe: sim ( ) não ( )

Data início do primeiro curso de Rituxi: \_\_\_\_\_ Fim: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_

Motivo da suspensão: Remissão ( ) ineficácia ( ) não aderência ( ) falta ( )  
efeito adverso ( )

quais? \_\_\_\_\_ )

Numero de re-induções com Rituximabe? \_\_\_\_\_

### 5. Evolução da nefrite:

Remissão: sim ( ) não ( ) tempo de tratamento para atingir remissão: \_\_\_\_\_

Critérios de remissão: Prot 24hs < 500mg ( ) Prot 24hs < 1g ( ) SU sem  
hematúria/cilindrúria ( ) Função renal normal ( ) função renal estável ( )

Tempo em remissão: \_\_\_\_\_

Droga usada para manutenção remissão: Aza ( ) MFM ( ) Ciclofosfamida ( )

Reativação da Nefrite: sim ( ) não ( ) número de reativações: \_\_\_\_\_

Evoluiu para DRC? Sim ( ) não ( ) não sabe ( )

Tempo entre diagnóstico da nefrite e evolução para DRC: \_\_\_\_\_

Evoluiu para DRC dialítica: sim ( ) não ( ) não sabe ( )

Tempo entre diagnóstico da nefrite e evolução para DRC dialítica: \_\_\_\_\_

Evoluiu para óbito? Sim ( ) não ( ) não sabe ( )

Tempo entre diagnóstico da nefrite e evolução para óbito: \_\_\_\_\_

**6. Última evolução:** Data: \_\_\_\_\_ ambulatório ( )

enfermaria ( )

Remissão da nefrite ( ) Atividade da nefrite ( ) DRC ( )

DRC dialítica ( ) óbito ( )

Perda de seguimento ( )

Último Tratamento

realizado: \_\_\_\_\_

**7. Comorbidades:** hipertensão arterial ( ) Diabetes ( )

dislipidemia ( ) hipotireoidismo ( )

Doença coronariana ( ) AVC ( ) Necrose asséptica ( ) Trombose ( ) qual?

Outras: \_\_\_\_\_

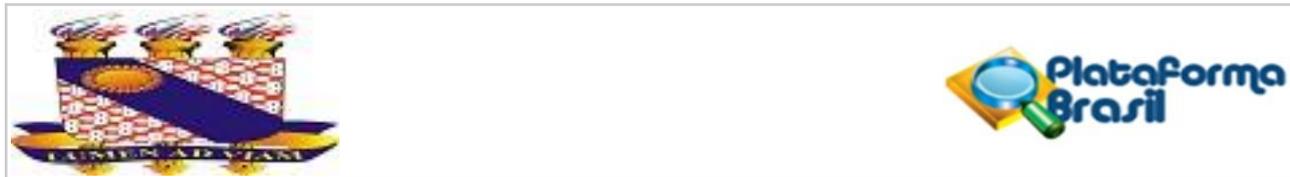
## 8. SLICC

<b>Ocular</b>			
Catarata	0	1	
Alteração retiniana ou atrofia do nervo óptico	0	1	
<b>Neuropsiquiátrico</b>			
Déficit cognitivo ou psicose maior	0	1	
Convulsão com terapia por 6 meses	0	1	
Acidente vascular cerebral	0	1	2
Neuropatia periférica ou craniana	0	1	
Mielite transversa	0	1	
<b>Renal</b>			
Clearance < 50%	0	1	
Proteinúria de 24 horas ≥ 3,5g OU	0	1	
IRC com diálise ou transplante	3		
<b>Pulmonar:</b>			
Hipertensão pulmonar	0	1	
Fibrose pulmonar	0	1	
Sd. do pulmão encolhido	0	1	
Fibrose pleural	0	1	
Infarto pulmonar ou ressecção pulmonar	0	1	
<b>Cardiovascular:</b>			
Angina ou revascularização	0	1	
Infarto miocárdio	0	1	2
Cardiomiopatia	0	1	
Doença valvular	0	1	
Pericardite ou pericardiectomia	0	1	
<b>Vascular periférico:</b>			
Claudicação por 6 meses	0	1	
Mínima perda tecidual – polpa digital	0	1	
Perda tecidual significativa (perda de dedos, membros)	0	1	2
Trombose venosa ou estase venosa	0	1	
<b>Gastrointestinal</b>			
Infarto ou ressecção do intestino, baço, fígado ou v. biliar	0	1	2
Insuficiência mesentérica	0	1	
Peritonite crônica	0	1	
Estreitamento ou cirurgia de trato GI superior	0	1	
Insuficiência pancreática requerendo administração de enzimas ou com pseudocisto	0	1	

<b>Musculoesquelético:</b>			
Atrofia ou fraqueza	0	1	
Artrite erosiva ou deformante	0	1	
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral	0	1	
Necrose avascular	0	1	2
Osteomielite	0	1	
Ruptura de tendão	0	1	
<b>Pele:</b>			
Alopecia	0	1	
Escarificação extensiva (ulceração) ou paniculite que não seja do couro cab./polpa dig	0	1	
Ulceração da pele por mais do que 6 meses	0	1	
<b>Falência gonadal prematura</b>	0	1	
<b>Diabetes (independente de tratamento)</b>	0	1	
<b>Malignidade (excluindo displasia)</b>	0	1	2
TOTAL			

**ANEXOS**

## ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP I



UNIVERSIDADE ESTADUAL  
DO CEARÁ - UECE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DA PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Fatores Prognósticos para Doença Renal Crônica em pacientes com Nefrite Lúpica

**Pesquisador:** FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA

**Área temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 90562917.1.0000.5534

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.806.574

**Apresentação do Projeto:**

O objetivo principal será identificar os fatores prognósticos envolvidos na evolução para doença renal crônica nos pacientes portadores de nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio. Serão incluídos pacientes portadores de L.E.S. e NL de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, revisados em 2012.1 e excluídos pacientes com outra doença autoimune associada (artrite reumatóide, dermatopolimiosite, polimiosite, esclerose sistêmica). Serão definidos como portadores de DRC aqueles com  $RFG_e < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  e com DRCe, aqueles com taxa de filtração glomerular (TFG) 15 ml/minuto, com necessidade de terapia renal substitutiva. O estudo será

delineado através de um coorte retrospectivo, classificando os pacientes de acordo com a presença de NL com e sem DRC. Os fatores estudados serão: sociodemográficos (sexo, idade, nível escolar, raça, idade do diagnóstico de lúpus, idade do diagnóstico de NL), clínicos (manifestações clínicas do LES, tempo de doença, tempo para desenvolver nefrite após o diagnóstico de LES, tempo entre o diagnóstico de nefrite e o início do tratamento, tempo para desenvolver DRC ou DRC terminal após o diagnóstico de nefrite, manifestações iniciais da nefrite e atividade de doença, hipertensão arterial, número de reativações do LES por ano e total, índice de dano na última consulta), terapêuticos (drogas utilizadas, doses e tempo de uso, motivos para suspensão da medicação), histológicos (tipo de nefrite com os índices de atividade e cronicidade, número de biópsias realizadas), laboratoriais (valores de hemoglobina, hematócrito e linfócitos séricos, velocidade de hemossedimentação, uréia, creatinina, C3, C4, proteinúria de 24 horas, anti-DNA, anti-SM, sumário de urina com três, seis, doze e vinte e quatro meses após o início e no final do tratamento para nefrite) e evolutivos (tempo para resposta parcial, resposta completa ou não resposta ao tratamento; número de recidivas por ano e total de recidivas; motivos para a não resposta). Por questões logísticas, não será possível revisar todos os prontuários de pacientes com LES para o estudo. Com intuito de se evitar o viés de amostragem e viés de sobrevivência, será feita uma escolha aleatória dos pacientes que serão incluídos no estudo. Escolha aleatória dos pacientes incluídos no estudo: os números de registros de todos prontuários de pacientes com diagnóstico de LES serão colocados em ordem crescente de numeração (que tem relação com a ordem de admissão no hospital) e, para cada grupo de 50 prontuários, metade será escolhida aleatoriamente (sorteio da sequência dos prontuários) para fins de revisão geral dos prontuários em busca dos pacientes com nefrite lúpica. No caso de se identificar paciente com nefrite lúpica, esse será incluído no estudo e o prontuário será detalhadamente estudado para coleta dos dados pertinentes à pesquisa. O paciente será excluído do estudo se tiver outra doença autoimune associada (artrite reumatóide, dermatopolimiosite, polimiosite, esclerose sistêmica). Caso o prontuário selecionado não preenchesse os critérios para análise, outro do mesmo grupo era escolhido aleatoriamente. Será feita uma análise descritiva de todas variáveis sócio demográficas, clínicas, terapêuticas, histológicas e evolutivas dos pacientes com nefrite lúpica. A prevalência de NL será calculada tendo como denominador o

número de pacientes com diagnóstico de LES analisados e no numerador, o número de pacientes que preencheram os critérios para NL. Os pacientes com NL serão divididos em dois grupos: com evolução para DRC e sem evolução para DRC. Teste de qui quadrado de Pearson, teste exato de Fisher serão realizados para comparar variáveis categóricas entre os dois grupos. Serão utilizados o teste t de Student ou teste de Mann Whitney para comparar médias entre os grupos, quando adequados. Será feito uma análise de regressão logística para investigação dos fatores preditivos para DRC. Curvas de sobrevida serão feitas (Kaplan Meyer). Será considerado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ .

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Determinar os fatores prognósticos envolvidos na evolução para doença renal crônica nos pacientes portadores de nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (referência terciária).

Objetivo Secundário:

- Descrever características demográficas e clínicas dos pacientes com LES que apresentam nefrite lúpica.
- Determinar prevalência de nefrite lúpica nos pacientes com diagnóstico de LES seguidos no HUWC- Investigar associação de fatores sócio demográficos, clínicos, terapêuticos, evolutivos e histológicos com evolução para doença renal crônica nos pacientes com nefrite lúpica.
- Determinar sobrevida dos pacientes com nefrite lúpica.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos inerentes à pesquisa podem estar relacionados ao constrangimento por quebra de confidencialidade dos dados, sendo minimizados pela assinatura do termo de compromisso.

Benefícios:

Determinar os fatores prognósticos envolvidos na evolução para doença renal crônica nos pacientes portadores de nefrite lúpica acompanhados em Hospital de referência terciária da população nordestina do Brasil.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para o serviço de saúde vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UECE.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta folha de rosto assinada pela pesquisadora e pela Diretora do centro de Ciências da Saúde da UECE. Inclui Termo de Anuência assinada pelo gerente de ensino e pesquisa do HUWC autorizando a realização do estudo, e Termo de Fiel Depositário.

**Recomendações:**

Enviar relatório ao CEP/ESP ao finalizar o estudo.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O estudo atende às determinações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata dos aspectos éticos em pesquisas envolvendo seres humanos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_895754.pdf	29/05/2018 11:02:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_NOVO.docx	29/05/2018 11:01:07	FERNANDA NOGUEIRA	Aceito

Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO.docx	29/05/2018 11:01:07	HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	11_Carta_de_anuencia_uece.pdf	28/11/2017 11:14:34	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	11_Carta_anuencia_gep.pdf	28/11/2017 11:14:11	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	11_Carta_anuencia_diretora_uece.pdf	28/11/2017 11:13:50	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito

Outros	10_Termo_de_compromisso.pdf	28/11/2017 11:13:15	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	09_Fiel_depositario.pdf	28/11/2017 11:12:51	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Cronograma	08_Cronograma.pdf	28/11/2017 11:12:21	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	07_Declaracao_concordancia.pdf	28/11/2017 11:12:02	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	06_CV_Fernanda_Nogueira_Holanda_Ferreira_Braga.pdf	28/11/2017 11:11:37	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	06_CV_DraPaulaFranssinetti.pdf	28/11/2017 11:11:07	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	05_Autorizacao_local_pesquisa.pdf	28/11/2017 11:10:34	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Orçamento	04_Orcamento.pdf	28/11/2017 11:09:52	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	03_TCLE.pdf	28/11/2017 11:09:28	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02_Projeto_pesquisa_doutorado_Dra_Fernanda.docx	28/11/2017 11:09:09	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Folha de Rosto	01_Folha_de_rostoassinada.pdf	28/11/2017 11:08:46	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 08 de Agosto de 2018

Assinado por:

**ISAAC NETO GOES DA SILVA**  
**(Coordenador)**

## ANEXO B - Parecer consubstanciado do CEP II

UNIVERSIDADE ESTADUAL  
DO CEARÁ - UECE



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores Prognósticos para Doença Renal Crônica em pacientes com Nefrite Lúpica

**Pesquisador:** FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 90562917.1.3001.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL  
UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.089.077

### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Doutorado em Saúde Coletiva da Universidade Estadual do Ceará (UECE). Foi submetido para

análise deste CEP pela pesquisadora responsável pela pesquisa, que é

doutoranda do respectivo programa.

UF: CE

(85)3101-9890

Fax: (85)3101-9906

E-mail: cep@uece.br

Endereço: Av. Sias Mestrada, CEP: 60.714-903

Propõe um estudo de coorte retrospectivo, realizado a partir da consulta de prontuários de participantes atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Deseja incluir informações de pacientes portadores de L.E.S. (Lupus Eritematoso Sistêmico) e NL (Nefrite Lúpica) de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, revisados em 2012 e excluir dados de pacientes com outra doença autoimune associada (artrite reumatóide, dermatopolimiosite, polimiosite, esclerose sistêmica). A justificativa do estudo pauta-se no fato da nefrite lúpica (NL) encontrar-se entre as principais causas de morte dos pacientes portadores L.E.S. e o envolvimento renal constitui-se um dos principais determinantes da morbimortalidade destes indivíduos. Neste sentido, o estudo se propõe a investigar os prontuários dos participantes com diagnóstico de LES. O Serviço de Reumatologia do HUWC tem um registro com cerca de 900 prontuários de pacientes com diagnóstico de LES seguidos nos vários serviços do HUWC (reumatologia, nefrologia, clínica médica, pediatria). Dos cerca de 900 prontuários disponíveis, a proposta metodológica é aplicar uma estratégia de amostragem aleatória para seleção de 450 prontuários de pacientes com LES. Como a prevalência de nefrite lúpica no meio (revelada em estudo anterior do referido hospital) é de aproximadamente 50%, a estimativa é que sejam incluídos no estudo cerca de 225 prontuários de participantes com nefrite lúpica. A partir destes prontuários, serão levantados os fatores sociodemográficos, clínicos, terapêuticos, histológicos, laboratoriais e evolutivos visando identificar fatores prognósticos para Doença Renal Crônica (DRC) em pacientes com NL

**Objetivo da Pesquisa:**

A pesquisa possui objetivos bem definidos:

Principal: Determinar os fatores prognósticos envolvidos na evolução para doença renal crônica nos pacientes portadores de nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (referência terciária).

Secundários:

- Descrever características demográficas e clínicas dos pacientes com LES que apresentam nefrite lúpica.
- Determinar prevalência de nefrite lúpica nos pacientes com diagnóstico de LES seguidos no HUWC

- Investigar associação de fatores sócio demográficos, clínicos, terapêuticos, evolutivos e histológicos com evolução para doença renal crônica nos pacientes com nefrite lúpica.
- Determinar sobrevida dos pacientes com nefrite lúpica.

### **Objetivo da Pesquisa:**

A pesquisa possui objetivos bem definidos:

Principal: Determinar os fatores prognósticos envolvidos na evolução para doença renal crônica nos pacientes portadores de nefrite lúpica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (referência terciária).

Secundários:

- Descrever características demográficas e clínicas dos pacientes com LES que apresentam nefrite lúpica.
- Determinar prevalência de nefrite lúpica nos pacientes com diagnóstico de LES seguidos no HUWC
- Investigar associação de fatores sócio demográficos, clínicos, terapêuticos, evolutivos e histológicos com evolução para doença renal crônica nos pacientes com nefrite lúpica.
- Determinar sobrevida dos pacientes com nefrite lúpica.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Transcritos do projeto de pesquisa avaliado:

" Os riscos inerentes à pesquisa são relacionados ao sigilo dos dados dos participantes, que são de propriedade única e exclusiva do mesmo. Assim, serão minimizados com a assinatura do TCLE pelo participante para utilização de tais informações em pesquisa. E com a assinatura do termo de compromisso para utilização de dados de prontuários médicos pelo pesquisador, garantindo a confidencialidade desses dados.

Dentre os benefícios desta pesquisa, podemos citar a melhor compreensão da nossa realidade, definindo melhor as características da população brasileira e nordestina em relação a nefrite lúpica e os possíveis fatores prognósticos envolvidos para doença renal crônica. A pesquisa será realizada através da revisão de prontuários, não havendo nenhuma interferência no tratamento realizado ou mudança de conduta terapêutica nos pacientes incluídos na pesquisa".

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo relevante, tendo em vista a ausência de dados na literatura que retratem a população brasileira e, sobretudo, a nordestina, em relação aos possíveis fatores prognósticos envolvidos com a DRC associada ao quadro de NL. Possivelmente orientações acerca de manejo clínico possam vir a ser futuramente direcionadas a partir deste estudo.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para análise de pendências, apresenta novos documentos: TCLE, projeto detalhado e termo de dispensa do TCLE.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora atendeu ao que foi solicitado. O estudo está adequado e pode ser iniciado.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentar relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1196393.pdf	05/12/2018 12:08:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_tcle_05_12_18.pdf	05/12/2018 12:07:34	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO_05_12_18.docx	05/12/2018 12:07:13	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02_Projeto_pesquisa_doutorado_Dra_F ernanda_05_12_18.docx	05/12/2018 12:07:03	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_tcle.pdf	25/10/2018 15:12:42	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO_para_CEP.docx	25/10/2018 15:12:35	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02_Projeto_pesquisa_doutorado_Dra _Fernanda_novo.docx	25/10/2018 15:10:52	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito

Folha de Rosto	01_Folha_de_rosto_assinada.pdf	25/10/2018 15:09:18	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO.docx	29/05/2018 11:01:07	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	11_Carta_de_anuencia_uece.pdf	28/11/2017 11:14:34	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	11_Carta_anuencia_gep.pdf	28/11/2017 11:14:11	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	11_Carta_anuencia_diretora_uece.pdf	28/11/2017 11:13:50	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	10_Termo_de_compromisso.pdf	28/11/2017 11:13:15	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	09_Fiel_depositario.pdf	28/11/2017 11:12:51	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	07_Declaracao_concordancia.pdf	28/11/2017 11:12:02	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	06_CV_Fernanda_Nogueira_Holanda_Ferreira_Braga.pdf	28/11/2017 11:11:37	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	06_CV_DraPaulaFransinetti.pdf	28/11/2017 11:11:07	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Outros	05_Autorizacao_local_pesquisa.pdf	28/11/2017 11:10:34	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	03_TCLE.pdf	28/11/2017 11:09:28	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02_Projeto_pesquisa_doutorado_Dra_Fernanda.docx	28/11/2017 11:09:09	FERNANDA NOGUEIRA HOLANDA FERREIRA BRAGA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 17 de Dezembro de 2018

Assinado por:

**Maria de Fatima de Souza (Coordenador(a))****Endereço:** Av. Silas Munguba, 1700**CEP:** 60.714-903**UF:** CE**Município:** FORTALEZA

(85)3101-9890

**Fax:** (85)3101-9906**E-mail:** cep@uece.br