



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação e Inovação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**ASSOCIAÇÃO ENTRE PRESENÇA DE LESÕES
VASCULARES EM BIÓPSIAS RENAIS DE PACIENTES COM
LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E PROGRESSÃO PARA
DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL**

Monique Pereira Rêgo Muniz

São Luís

2019

MONIQUE PEREIRA RÊGO MUNIZ

**Associação entre presença de lesões vasculares em biópsias renais
de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e progressão para Doença
Renal Crônica Terminal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto como exigência parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, sob a orientação do Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva e co-orientação do Professor Dr. Natalino Salgado Filho.

SÃO LUÍS

2019

MONIQUE PEREIRA RÊGO MUNIZ

**Associação entre presença de lesões vasculares em biópsias renais
de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e progressão para Doença
Crônica Renal Terminal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto como exigência parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão aprovada em 13 de dezembro de 2019 pela banca examinadora constituída pelos doutores:

Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva
(Orientador)

Prof. Dr. Márcio Dantas
(Titular)

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Santos
(Titular)

Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Lacerda Barbosa
(Titular)

Prof. Dr. Lucas Lobato Acatauassu Nunes
(Suplente)

Prof. Dr. Natalino Salgado Filho
(Co-orientador)

São Luís
2019

DEDICATÓRIA

Ao meu avô Newton Pereira Rêgo (*in memoriam*), que nunca mediu esforços para garantir minha educação e estudos, todo o meu amor e a minha gratidão por tudo o que fez por mim ao longo da minha vida. Certamente, estaria orgulhoso de saber que meus caminhos se expandiram e que seus ensinamentos jamais serão esquecidos. Todas as minhas conquistas são por ele e para ele.

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido e dedicado orientador, Professor Dr. Gyl Eanes Barros Silva, pessoa que aprendi a admirar. Agradeço pela paciência, dedicação, orientação segura e grande incentivo.

Ao meu querido co-orientador, Professor Dr. Natalino Salgado Filho, primeiro incentivador desta caminhada, agradeço pela dedicação, orientação e entusiasmo.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto – UFMA, pelos valiosos ensinamentos, os quais levarei comigo por todo o sempre.

Aos colegas do Programa, alguns com os quais firmei laços de sincera e afetiva amizade.

Aos colegas do Hospital Universitário Presidente Dutra que sempre me deram força e incentivo nos momentos difíceis, facilitando o que parecia ser impossível: Dyego, Camila, Cleiton, Thina, Kênia e Jeannie.

A todos os meus amigos, que souberam entender meus momentos de angústia, ansiedade, dando-me apoio e proferindo palavras de carinho, me levando ao riso nos momentos em que pensei em chorar, em especial a Jadna, Camila, Lívia Aniele, Lucas e Nathália.

À minha querida e grande amiga, Ana Cleyde Carneiro Lima, por ouvir com tanto carinho as minhas reflexões e me mostrar que as pedras no meio do caminho existem, mas que somos capazes de transpô-las.

A toda a minha família, base de sustentação para minha chegada até aqui nesta caminhada. Mãe, pai, Juju e Juninho, amo vocês.

Enfim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que
ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

RESUMO

Uma crítica comum às classificações de nefrite lúpica é a relativa escassez de informações concernentes a alterações tubulares, intersticiais e vasculares, em comparação ao detalhamento dado às alterações glomerulares, mesmo sabendo-se do seu potencial de progressão independente. Este estudo se propõe a avaliar a associação entre a presença de lesões vasculares em biópsias renais de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e a sobrevida renal destes pacientes. Trata-se de uma coorte retrospectiva que analisou o material histológico de pacientes e os dados clínicos e bioquímicos com nefrite lúpica comprovada por biópsia renal coletados no Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (LIME-HUUFMA). Um total de 65 biópsias de pacientes provenientes do Maranhão, Rio Grande do Norte e Alagoas foram avaliadas no período de maio de 2014 a junho de 2018 no LIME-HUUFMA. Após um período de acompanhamento médio de 15,3 meses (intervalo interquartil (IQ) 7,7 – 22,0), os pacientes sem alterações vasculares à biópsia renal apresentavam uma melhor sobrevida renal: 97,2%, 82,3%, 75,0% e 33,3% ($p=0,006$) respectivamente, para os grupos Ausência de Lesão Vascular (ALV), Esclerose Arterial (EA), Microangiopatia Trombótica (MAT) e Vasculopatia Necrosante Não Inflamatória (VNNI). Não houve casos de Vasculite Renal Verdadeira (VRV) na amostra estudada. Na análise univariada da regressão de Cox, os fatores associados à progressão para doença renal crônica terminal foram creatinina sérica na apresentação, necessidade de terapia renal substitutiva durante o seguimento e presença de MAT e VNNI. Entretanto, na análise multivariada, apenas a presença de MAT e a creatinina basal mostraram-se como fatores preditivos independentes de evolução para DRCT. Assim, as lesões vasculares renais, especialmente a MAT, se correlacionam com o pior prognóstico renal de pacientes com nefrite lúpica, porém não está claro se isto ocorre de forma independente das lesões presentes nos escores de atividade e cronicidade.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, glomerulonefrite, doenças vasculares.

ABSTRACT

A common criticism of lupus nephritis classifications is the relative scarcity of information concerning tubular, interstitial, and vascular changes compared to the detail given to glomerular changes, even though their potential for independent progression is known. This study aims to evaluate the association between presence of vascular lesions in renal biopsies of patients with systemic lupus erythematosus and renal survival of these patients. This is a retrospective cohort that analyzed histological material, clinical and biochemical data of patients with biopsy-proven lupus nephritis collected at the Immunofluorescence and Electron Microscopy Laboratory of the Presidente Dutra University Hospital (LIME-HUUFMA). Sixty-five renal biopsies from Maranhão, Rio Grande do Norte and Alagoas were evaluated from May 2014 to June 2018 at LIME-HUUFMA. After a median follow-up of 15.3 months (interquartile range (IQ) 7.7 - 22.0), patients who had no vascular changes at renal biopsy had better renal survival: 97.2%, 82.3% , 75.0% and 33.3% ($p = 0.006$) respectively, for the no vascular lesions (NVL), arterial sclerosis (AS), thrombotic microangiopathy and noninflammatory necrotizing vasculopathy (NNV) group. There were no cases of True Renal Vasculitis (TRV) in the sample studied. In the univariate Cox regression analysis, the factors associated with progression to ESRD were serum creatinine at presentation, need for RRT during follow-up, and presence of TMA and NNV. However, in the multivariate analysis, only the presence of TMA and basal creatinine were independent predictors of progression to ESRD. Thus, renal vascular lesions, especially TMA, correlate with worse renal prognosis in patients with lupus nephritis, but it is not clear whether this occurs independently of lesions present in activity and chronicity scores.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Lupus Nephritis, Glomerulonephritis, Vascular Diseases.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. NEFRITE LÚPICA	13
2.1 Glomerulonefrite lúpica	13
2.2 Nefrite lúpica: lesões histopatológicas adicionais	18
2.2.1 Lesões vasculares	19
3. OBJETIVOS	25
3.1 Geral	25
3.2 Específicos	25
4. PACIENTES E MÉTODOS	26
4.1 Desenho do estudo e pacientes	26
4.2 Histopatologia renal	28
4.3 Desfecho	28
4.4 Metodologia Estatística	28
5. RESULTADOS	30
5.1 Demografia e apresentação clínica	31
5.2 Histopatologia	33
5.3 Desfecho renal	35
6. DISCUSSÃO	39
7. CONCLUSÃO	43
REFERENCIAS	44
ANEXOS	52
1. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	52

1. INTRODUÇÃO

Uma característica do sistema imune classicamente aceita é a capacidade de distinguir o próprio (*self*) do não-próprio. Apesar de serem capazes de reconhecer e gerar reações para uma ampla variedade de elementos estranhos, a maioria dos animais não consegue elaborar respostas imunes aos antígenos próprios (auto-antígenos) em circunstâncias comuns e, assim, são tolerantes ao que lhes é próprio. Dessa forma, a autoimunidade representa o resultado final do colapso de um ou mais dos mecanismos básicos que regulam a tolerância imune e a característica essencial de uma doença autoimune é que a lesão tecidual é causada pela reação imunológica contra seus próprios tecidos. (KASPER et al., 2009)

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é o protótipo das doenças autoimunes. Trata-se de uma doença crônica que pode afetar qualquer órgão ou tecido, com substancial impacto individual e em termos de saúde pública, caracterizada pela produção de anticorpos contra os componentes do núcleo celular (FAVA; PETRI, 2019), cujos achados patológicos primários são deposição de imunocomplexos, inflamação, vasculite e vasculopatia. Defeitos podem ocorrer em muitas partes da cascata imune, resultando em uma heterogeneidade marcante de apresentações clínicas, embora a etiologia exata seja desconhecida (MOK; LAU, 2003).

A complexidade do LES é indicada por diversos aspectos clínicos, que incluem manifestações articulares, neurológicas, cutâneas, gastrointestinais e renais, e anormalidades laboratoriais como alterações hematológicas e sorológicas, tais como redução dos níveis de complemento sérico e aumento dos níveis de auto-anticorpos (KAUL et al., 2016). Classicamente, o diagnóstico de LES era estabelecido a partir da presença, em qualquer momento da vida dos pacientes, de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação (TAN et al., 1982), revisados em 1997 pelo *American College of Rheumatology* (HOCHBERG, 1997), conforme descritos abaixo:

- 1) Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial;
- 2) Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia;

- 3) Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico;
- 4) Úlcera oral: ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico;
- 5) Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame;
- 6) Serosite: a) pleurite - história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite - documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico;
- 7) Alteração renal: a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares - podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos;
- 8) Alteração neurológica: a) convulsão - na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); ou b) psicose - na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos);
- 9) Alterações hematológicas: a) anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia de menos de 4.000/mm³ em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia de menos de 1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia de menos de 100.000/mm³ na ausência de uso de fármacos causadores;
- 10) Alterações imunológicas: a) presença de anti-DNA nativo; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolipídios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo;
- 11) Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Em 2012, no intuito de melhorar a relevância clínica, atender aos rigorosos requisitos metodológicos e incorporar novos conhecimentos sobre a imunologia do LES, o grupo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* revisou e revalidou os critérios de classificação do LES do *American College of Rheumatology*.

A partir de então, 17 critérios para LES foram estabelecidos (Tabela 1) e, para receber diagnóstico de LES, o paciente deveria satisfazer pelo menos 4 critérios, incluindo pelo menos um critério clínico e um critério imunológico OU o paciente deveria ter nefrite lúpica comprovada por biópsia com a presença de anticorpos antinucleares ou anticorpos anti-DNA de fita dupla. Na validação, os critérios SLICC diminuíram os erros de classificação e aumentaram a sensibilidade do diagnóstico, embora tenham tido menor especificidade (PETRI et al., 2012).

Tabela 1. Critérios SLICC para diagnóstico de LES.

1. Lúpus cutâneo agudo: inclui rash malar, lúpus bolhoso, e rash fotossensível;
2. Lúpus cutâneo crônico: rash discoide, hipertrófico ou paniculite lúpica;
3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais;
4. Alopecia não cicatricial;
5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia, e rigidez matinal maior que 30 minutos);
6. Serosite: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite;
7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia < 4000/mm³ ou linfopenia < 1000 mm³, na ausência de outra causa conhecida;
11. Trombocitopenia < 100.000 mm³, na ausência de outra causa conhecida;
12. Fator antinuclear positivo;
13. Anticorpo anti-DNA positivo;
14. Anticorpo anti-Sm positivo;
15. Positividade de anticorpos antifosfolípidos;
16. Complemento reduzido (frações C3, C4, CH50);
17. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Fonte: adaptado de Petri et al (2012).

LES – lúpus eritematoso sistêmico; SLICC – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.

Embora o LES possa acometer essencialmente qualquer órgão ou tecido, uma das suas mais severas apresentações é a nefrite lúpica (NL), que permanece uma causa substancial de morbidade e mortalidade, seja secundária à doença renal, seja como resultado de intensa toxicidade dos imunossupressores utilizados no tratamento (BORCHERS et al., 2012) A NL é uma glomerulonefrite por imunocomplexos e constitui uma complicação grave e frequente da doença, presente em quase 50% dos pacientes. As lesões histopatológicas renais estão intimamente

associadas a diferentes características clínicas, respostas terapêuticas e desfechos em pacientes com esta complicação (D'AGATI, 2007; DOOLEY, 2003; APPEL; D'AGATI, 2008).

2. NEFRITE LÚPICA

2.1 Glomerulonefrite lúpica

A maioria dos pacientes com LES desenvolvem doença renal relacionada ao processo de doença sistêmico subjacente. A NL é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com LES e tem diversas manifestações morfológicas com uma variedade de apresentações clínicas e consequências. É a primeira manifestação da doença em 25% dos casos. Raramente, as anormalidades da função renal podem ocorrer vários anos antes do desenvolvimento de outros sintomas do LES ou anormalidades sorológicas. As manifestações renais são variáveis, de hematúria microscópica e assintomática, a insuficiência renal rapidamente progressiva. Em alguns casos, a NL se apresenta com síndrome nefrótica (proteinúria maciça, hipoalbuminemia e edema) e em outros, como síndrome nefrítica (hematúria, hipertensão e piora de função renal) (MCCLURE; JONES, 2018).

A patogênese envolve imunocomplexos, que podem se depositar em qualquer lugar no rim, e outros mecanismos, que incluem lesão endotelial, podocitopatia e lesão túbulo-intersticial. O ataque renal no LES é iniciado por genes que violam a tolerância imunológica e promovem a produção de autoanticorpos. Esses genes podem atuar em conjunto com outros fatores genéticos que aumentam a sinalização imunológica inata e a produção de IFN-I, que por sua vez pode gerar um influxo de leucócitos efetores, mediadores inflamatórios e autoanticorpos nos órgãos terminais, como os rins (MOHAN; PUTTERMAN, 2015).

A produção de autoanticorpos é uma das marcas do LES. Os fatores que levam à sua produção incluem a quebra da tolerância das células B e T, concentrações aumentadas e apresentação anormal de auto-antígenos (por exemplo, nucleossomas) e defeitos na depuração de células apoptóticas. A variabilidade nesses eventos influencia a natureza e a gravidade do envolvimento de órgãos no lúpus, e, na maioria dos casos, os autoanticorpos participam do início da atividade da doença. Embora muitos fatores imunológicos e não imunológicos contribuam para a expressão da doença na NL, um grande número de evidências sugere que a produção de anticorpos anti-DNA e a formação de depósitos imunes glomerulares são eventos iniciais importantes na sua patogênese (WALDMAN; MADAIO, 2005).

Na NL, a localização anatômica dos depósitos imunes provavelmente influencia tanto o mecanismo efetivo predominante quanto as manifestações clínicas e histológicas finais da doença. Por exemplo, se os depósitos imunes se formam na área subepitelial (região contida entre as células epiteliais viscerais e a membrana basal glomerular – MBG), como no lúpus membranoso, a presença da MBG impede o recrutamento de células inflamatórias para o local e, portanto, a patologia resultante é não-exsudativa. Nesse contexto, o complexo de ataque à membrana (C5b-9), gerado a partir da ativação do complemento, medeia a maior parte da lesão por dano direto da célula endotelial glomerular. Isto é modulado através da produção de peróxido de hidrogênio e aumento da expressão de citocinas inflamatórias, e leva à alteração da função da barreira glomerular, proteinúria significativa, superprodução de componentes da matriz extracelular e cicatrização renal. Por outro lado, se o depósito imune é acessível ao espaço vascular, como nas regiões subendoteliais (espaço contido entre as células endoteliais e a MBG) e mesangiais, células efectoras são recrutadas e lesões inflamatórias dominam. Nesta última situação, a ativação de células glomerulares residentes através de mecanismos semelhantes também contribui para as lesões, e a patologia resultante é exsudativa, como no lúpus membrano-proliferativo (COUSER, 1998).

Na maioria dos casos de NL, somente a clínica, a sorologia e os testes laboratoriais não conseguem prever, de forma precisa, os achados histológicos e nem diferenciar outras possíveis causas de doença renal. Por outro lado, esse conjunto de dados pode ser muito útil no acompanhamento clínico da nefrite e, em especial, pode auxiliar no diagnóstico de atividade renal. Assim, a biópsia renal desempenha um papel crucial no diagnóstico de formas específicas de NL em qualquer paciente (GIANNICO; FOGO, 2013). A aquisição precoce de biópsia renal é útil em pacientes com urinálise anormal e/ou redução da taxa de filtração glomerular e seu resultado forma a base para decisões terapêuticas. A biópsia também provê informações vitais do prognóstico baseada na categorização histológica de diferentes tipos de NL, o grau de atividade, cronicidade e a imunopatogênese (ORTEGA et al., 2010).

Recomenda-se a biópsia renal sempre que houver elevação da creatinina sérica sem causa aparente e potencialmente associada ao LES, proteinúria isolada $\geq 1,0$ g/24horas (ou relação proteinúria/creatininúria $\geq 1,0$), proteinúria $\geq 0,5$ g/24horas (ou relação proteinúria/creatininúria $\geq 0,5$) associada a hematúria dismórfica

glomerular e/ou cilindros celulares. Essas alterações devem ser confirmadas em um segundo exame (COSTALLAT et al., 2014).

Os primeiros estudos realizados com biópsias renais em portadores de LES demonstraram que a evolução da doença estava diretamente relacionada ao grau e extensão de inflamação do compartimento glomerular (MUEHRCKE et al., 1957; POLLAK; PIRANI, 1969). Logo se tornou premente a necessidade de elaboração de um esquema que permitisse a categorização dos padrões histomorfológicos de lesão renal, a estratificação dos pacientes conforme tais achados e a comunicação de dados relevantes que permitissem o manejo apropriado dos pacientes. Assim, diversas classificações foram propostas e revisadas desde 1974, com a primeira classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (APPEL et al., 1978), até a última revisão proposta em 2003 pela *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS 2003) (WEENING et al., 2004).

Em linhas gerais, a última classificação proposta segue as linhas-mestras da classificação de 1974, preservando sua simplicidade e baseando-se fortemente na patologia glomerular. As classes III e IV foram foco de importantes refinamentos e definições qualitativas e quantitativas, definiu-se quantitativamente o critério para diagnóstico de NL em estágio avançado (classe VI) e excluiu-se da classe I a definição de normalidade da amostra renal, como se resume na Tabela 2 (WEENING et al., 2004).

Em 1976 e 1983, respectivamente, Morel-Maroger e Austin, ao salientarem a falta de maiores considerações quanto à natureza e gravidade das alterações reversíveis e irreversíveis dos compartimentos glomerular, túbulo-intersticial e vascular, elaboraram um sistema semi-quantitativo de atribuição de *scores* a critérios selecionados de atividade e cronicidade (Tabela 3). Para fins de correlação clínico-patológica, os índices semi-quantitativos de atividade e cronicidade oferecem informações a respeito da severidade do comprometimento agudo ou crônico de cada compartimento, além de constituírem um método útil de organizar o laudo anatomopatológico de biópsia renal, e são ainda hoje utilizados (AUSTIN et al., 1983; MOREL-MAROGER et al., 1976).

Tabela 2. Classificação da nefrite lúpica da ISN/RPS 2003.

Classe I – NL mesangial mínima
Glomérulos normais à MO, mas com depósitos imunes a IF.
Classe II – NL mesangial proliferativa

Hipercelularidade mesangial pura em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial pela MO com depósitos imunes no mesângio. Pode haver poucos e isolados depósitos subepiteliais ou subendoteliais com visíveis à IF ou à ME, mas não à MO.

Classe III – NL focal

GN focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extracapilar envolvendo menos de 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É classificada ainda em: A, ativa; A/C, ativa/crônica; C, crônica inativa.

Classe IV – NL difusa

GN difusa ativa ou inativa segmentar ou global, endo ou extracapilar envolvendo 50% dos glomérulos ou mais, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É dividida em difusa segmentar (IV-S), na qual $\geq 50\%$ dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares (que envolvem menos da metade do tufo), e difusa global (IV-G), na qual $\geq 50\%$ dos glomérulos envolvidos apresentam lesões globais (que envolvem mais que a metade do tufo). Essa classe inclui casos com depósitos difusos em alças de arame com pouca ou nenhuma proliferação glomerular. É classificada ainda em: A, ativa; A/C, ativa/crônica; C, crônica inativa.

Classe V – NL membranosa

Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à MO e IF ou ME, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV.

Classe VI

Esclerose glomerular global em $\geq 90\%$ sem atividade residual.

Fonte: adaptado de Weening et al. (2004).

NL – nefrite lúpica; MO – microscopia ótica; IF – imunofluorescência; ME – microscopia eletrônica; GN – glomerulonefrite; ISN/RPS – International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.

Tabela 3. Índices de atividade e cronicidade – Morel-Maroger e Austin.

Índices de Atividade	Faixa de score
Hipercelularidade endocapilar	0-3
Infiltração leucocitária	0-3
Depósitos hialinos subendoteliais	0-3
Necrose fibrinóide/cariorrexe	0-3 (x2)
Crescentes celulares	0-3 (x2)
Inflamação intersticial	0-3
Total	0-24
Índices de cronicidade	Faixa de score
Glomérulos escleróticos	0-3
Crescentes fibrosas/fibrocelulares	0-3
Atrofia tubular	0-3
Fibrose intersticial	0-3
Total	0-12

Fonte: adaptado de AUSTIN et al. (1983); MOREL AROGER et al. (1976).

É interessante observar como um valor limitado é atribuído aos achados túbulo-intersticiais na avaliação da atividade da doença, em contraste com o peso

maior que têm na avaliação da sua cronicidade. Apesar de alguns autores questionarem a reprodutibilidade e o valor preditivo de tais índices, estes podem ter valor significativo na orientação do manejo clínico e na avaliação prognóstica de pacientes, individualmente ou em grupos de estudo em que comparações sejam necessárias. A microscopia eletrônica não tem papel direto na determinação desses índices, mas um papel complementar, podendo-se estimar a atividade da doença com base no número e distribuição dos imunocomplexos (SOARES et al., 2003).

De posse dos dados histopatológicos, o tratamento e o prognóstico da NL variam de excelentes, com a observação de apenas depósitos mesangiais mínimos, até insuficiência renal, apesar da imunossupressão agressiva em pacientes com doença proliferativa grave. Assim, de uma sobrevida em um ano inferior a 50% antes da descoberta de glicocorticóides para mais de 90% em 10 anos na maioria dos centros especializados, o espectro do LES evoluiu profundamente (FELTEN et al., 2019).

Como o envolvimento renal no LES é heterogêneo, o tratamento da nefrite lúpica é determinado pelo seu tipo histopatológico e varia de medidas inespecíficas, como manutenção do controle adequado da pressão arterial e bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, até o uso de agentes imunossupressores (UCHIDA; NITTA, 2012). Sendo a NL uma das principais causas de morbidade no LES, houve um esforço significativo e encorajamento na compreensão da patogênese, classificação histológica renal e uso de protocolos terapêuticos para induzir e sustentar a remissão da doença. De fato, o primeiro uso de ensaios clínicos baseados em evidências em LES foi iniciado pelo Dr. Alfred D. Steinberg no *National Institutes of Health* (NIH) em estudos pioneiros envolvendo pulsos orais ou intravenosos de ciclofosfamida, azatioprina ou corticosteroides isoladamente e/ou alguma combinação. A ciclofosfamida por via intravenosa mostrou-se superior e o uso de ciclofosfamida em combinação com metilprednisolona permaneceu como protocolo padrão para o tratamento da nefrite lúpica por décadas. Embora terapias alternativas tenham sido introduzidas, incluindo o micofenolato de mofetil, a terapia pioneira do NIH ainda pode ser considerada um tratamento padrão nas indicações apropriadas (ZAMPELI et al., 2017).

Apesar do uso da histopatologia para orientar as decisões terapêuticas, a morbidade e a mortalidade da NL permanecem elevadas. Embora os esquemas

terapêuticos atuais sejam claramente eficazes em alguns pacientes, as taxas de resposta a curto prazo não melhoraram sensivelmente desde a introdução da ciclofosfamida na NL na década de 1980. Portanto, rápida ou eventualmente, metade dos pacientes com NL falham nessas modalidades e progridem para doença renal terminal (CLARK; TROTTER; CHANG, 2015), levando ao questionamento de quais outras bases fisiopatológicas que influenciam na resposta terapêutica não estão sendo reconhecidos e/ou tratados pelos esquemas atualmente disponíveis.

2.2 Nefrite lúpica: lesões histopatológicas adicionais

A relativa escassez de informações concernentes às alterações tubulares, intersticiais e vasculares, em comparação ao detalhamento dado às alterações glomerulares, mesmo sabendo-se do seu potencial de progressão independente, tem sido alvo de críticas no tocante das classificações atuais de nefrite lúpica (NL). O sistema de classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) de 2003 (WEENING et al., 2004) para NL foi amplamente aceito. Esta classificação tem alta concordância intra e inter-observador para guiar a estratégia terapêutica e fornecer informações prognósticas. No entanto, este sistema de classificação não é baseado na fisiopatologia da doença subjacente. Algumas lesões adicionais que contribuem para a apresentação da doença (Tabela 3) são, de certa forma, pouco valorizadas na atual classificação e, por terem influência no prognóstico da doença, deveriam ser reconhecidas e valorizadas (SILVA et al, 2016; YU et al., 2017).

Tabela 4. Formas de acometimento renal no LES.

Mediada por imunocomplexos
Nefrite lúpica (classes I a IV da ISN/RPS 2003)
Nefrite túbulo-intersticial
Lesões vasculares ▪ Depósitos vasculares não complicados de imunocomplexos ▪ Vasculopatia necrosante não inflamatória ▪ Vasculite renal verdadeira ▪ Microangiopatia trombótica • Com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo • Sem Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo
Não mediada por imunocomplexos
Podocitopatias ▪ Doença de lesões mínimas ▪ Glomeruloesclerose segmentar e focal ▪ Glomeruloesclerose colapsante
Amiloidose
Nefroesclerose hipertensiva
Nefrite intersticial aguda alérgica
Necrose tubular aguda devido a rabdomiólise
Nefrite causada por outras doenças associadas ao LES
HIV
Vasculite ANCA relacionada
Síndrome de “Overlap”: esclerodermia e LES
DM induzida por imunossupressores
Outras glomerulopatias: nefropatia por IgA primária, Sarcoidose
Nefrite lúpica induzida por drogas
Fonte: adaptado de SILVA et al, 2016.
LES – lúpus eritematoso sistêmico; ISN/RPS – <i>International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society</i> ;
ANCA – anticorpo contra o citoplasma de neutrófilos.

2.2.1 Lesões vasculares

As complicações vasculares renais são comumente encontradas no LES e sua ocorrência pode ter um profundo efeito no curso clínico e na escolha da terapia. Embora as lesões vasculares renais tenham sido descritas em vários estudos (CHU et al., 2014; APPEL; PIRANI; D'AGATI, 1994; BANFI et al., 1991; BARBER et al., 2012; CHEN et al., 2015; CHU et al., 2014; DESCOMBES et al., 1997; GRISHMAN; VENKATASESHAN, 1988; MEJIA-VILET et al., 2017; WU et al., 2013), elas não foram incluídas nos escores de atividade e cronicidade da classificação de nefrite lúpica do

National Institutes of Health. A classificação da NL da ISN/RPS 2003 sugere a inclusão de doença vascular apenas na forma de relato descritivo na biópsia renal e, por esta razão, pode ser facilmente omitida pelo patologista (SILVA et al, 2016).

Esta possibilidade de omissão permitida pela ISN/RPS 2003 causa estranhamento no âmbito dos estudiosos de acometimento renal pelo LES, principalmente quando reconhecemos o valor prognóstico que o compartimento vascular traz em outras patologias renais, tais como na avaliação de doadores em transplante renal. Sabe-se, por exemplo, em casos de transplante renal, que a presença de dano vascular, principalmente no que concerne ao espessamento fibroso da íntima arterial, é um fator prognóstico confiável na sobrevida do rim transplantado (BOSMANS et al., 2000; MAZZUCCO et al., 2010).

Por conseguinte, ainda é controverso se as lesões vasculares renais devem ser consideradas como um fator prognóstico renal independente no LES. Uma série de estudos indica que as lesões vasculares renais estão intimamente associadas à doença clínica, à atividade de doença e aos desfechos renais, e que a microangiopatia trombótica (MAT) renal é um fator de risco independente para prognóstico renal a longo prazo em pacientes com nefrite lúpica (CHU et al., 2014; SONG et al., 2013; TAN; YU; LIU, 2014; WU et al., 2013; YU; TAN; ZHAO, 2010).

As lesões vasculares renais (LVR) na NL foram inicialmente classificadas em 1994 por Appel et al. (APPEL; PIRANI; D'AGATI, 1994), e são descritas a seguir:

1) Esclerose arterial: definida como espessamento das camadas média e íntima das artérias intersticiais e/ou hialinose arteriolar. Não é específica do LES, sendo comum em pacientes com história de NL crônica de qualquer classe. É associada com envelhecimento, hipertensão e uso de drogas imunossupressoras, e é um fator prognóstico relevante;

2) Depósitos vasculares não complicados de imunocomplexos: a mais comum das lesões vasculares renais no LES, trata-se da deposição de complexos imunes nas paredes de arteríolas e pequenas artérias. Característica das classes III e IV, mas que também pode ocorrer nas classes II e V. Na imunofluorescência, os depósitos vasculares tem um padrão “full house” e positividade para o soro C1q. Ao contrário da esclerose arterial, a deposição ocorre principalmente na região subendotelial. É altamente característica de NL;

3) Vasculopatia necrosante não inflamatória (VNNI): definida como alterações necrosantes da parede do vaso associadas à deposição de complexo

imune causando estreitamento do lúmen ou oclusão. Está associada principalmente com a classe IV e afeta primariamente arteríolas. A principal característica é a deposição de material fibrinóide que expande a íntima arterial e oclui o lúmen vascular. Pode ocorrer necrose de miócitos e do endotélio, porém não há infiltrado inflamatório. Na imunofluorescência, depósitos de IgG e fibrina indicam a combinação de depósitos de imunocomplexos e coagulação intravascular. Cursa clinicamente com hipertensão grave e perda rápida de função renal, com prognóstico reservado (Figuras 1A e 1B);

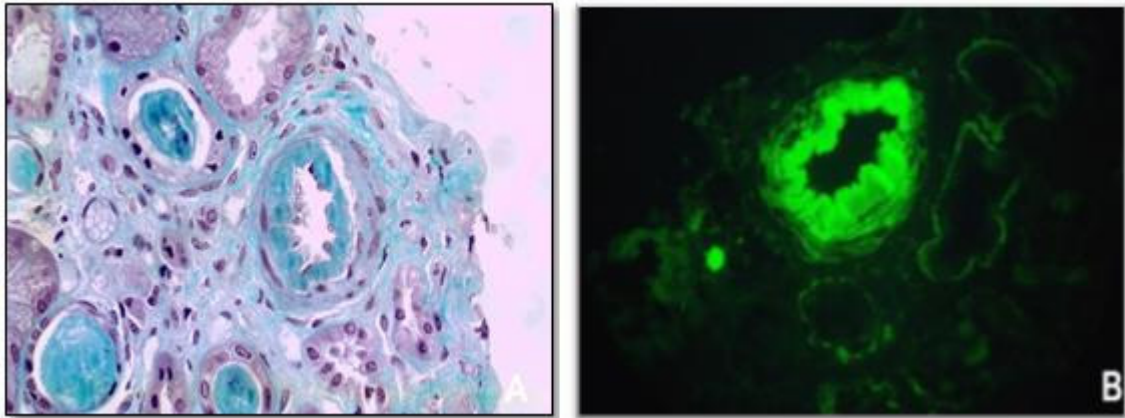
4) Microangiopatia trombótica (MAT): definida como estreitamento luminal do vaso causado por depósitos eosinofílicos e fucsínicos com positividade para coloração de fibrina associada a edema endotelial e trombos luminais (MAT aguda) ou edema mucoide da íntima e fibrodisplasia intimal em casca de cebola (MAT crônica). Afeta pequenas artérias, arteríolas e capilares glomerulares. Pode ocorrer em diferentes cenários, como na Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo, Síndrome Hemolítico-urêmica, Púrpura Trombocitopênica Trombótica, Síndrome de Sobreposição com Esclerodermia, Hipertensão Maligna, uso de inibidores de calcineurina, entre outros. Também pode acontecer em qualquer classe de NL ou ser um achado isolado (Figura 2);

5) Vasculite renal verdadeira (VRV): definida como necrose fibrinóide da parede arterial associada à infiltração da parede do vaso por células inflamatórias, é rara na NL. Pode ocorrer de forma isolada ou associada a vasculite sistêmica e em qualquer classe de NL, independente da atividade glomerular.

Embora a atual classificação de NL da ISN/RPS não avalie as lesões vasculares, uma recente revisão sugeriu a importância da abordagem e da terminologia padronizadas para distinguir a esclerose arterial ou arteriolar comum das lesões relacionadas ao lúpus, como vasculopatia associada a deposição de imunocomplexos, vasculite e MAT. Segundo o grupo revisor, as definições de MAT e vasculite na NL ainda precisam ser criadas, pois podem ocorrer de maneira isolada, com ou sem achados sorológicos específicos associados (ANCA, anticorpos antifosfolípedes etc) ou coexistem com lesões glomerulares mediadas por imunocomplexos. Assim, foi proposto que a vasculopatia lúpica seria definida como o estreitamento luminal das arteríolas ou das artérias interlobulares através de depósitos imunes intramurais, tipicamente associados a alterações fibrinóides, sem inflamação da parede do vaso, confirmados pela imunofluorescência através da

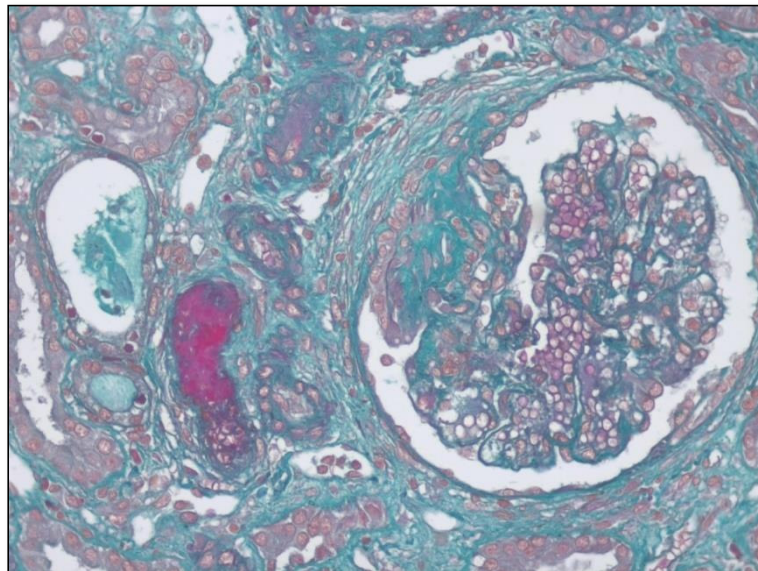
presença de imunoglobulinas e frações do complemento nos depósitos (BAJEMA et al., 2018).

Figura 1: Vasculopatia necrosante não inflamatória. A) O lúmen de uma arteríola é estreitado por depósitos hialinos intimaes sem inflamação da parede do vaso (tricroômico de Masson; x500). B) A micrografia de imunofluorescência mostra intensa coloração para C1q na íntima e média de uma arteríola (x400).



Fonte: os autores.

Figura 2: Microangiopatia trombótica. O glomérulo mostra alterações de classes proliferativas, enquanto a arteríola mostra oclusão total por acúmulo intraluminal de fibrina e eritrócitos (tricroômico de Masson; x400).



Fonte: os autores.

A MAT é associada ao LES em 0,5 a 10% dos casos. A incidência de NL classe IV com MAT varia de 5 a 9% na literatura (APPEL; PIRANI; D'AGATI, 1994; HU et al., 2010). Em alguns estudos, a apresentação e a evolução destes pacientes é pior que naqueles pacientes com NL sem MAT (CHEUNSUCHON et al., 2007; HU et

al., 2010), porém, isto não foi demonstrado em outros estudos (BANFI et al., 1991; HERNANDEZ-MOLINA et al., 2015; TEKTONIDOU et al., 2004).

A MAT pode ainda ser a manifestação glomerular da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAAF), uma doença autoimune caracterizada pela ocorrência de trombose venosa e/ou arterial e morbidade gestacional na presença de autoanticorpos patogênicos conhecidos como anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticoagulante lúpico e anticardiolipina), dividida em primária e secundária, neste caso, principalmente a câncer, infecções e doenças autoimunes, dentre as quais o LES se destaca. A presença ou ausência de LES pode modificar a expressão clínica ou sorológica da SAAF. Além das manifestações clássicas, os pacientes com SAAF associado ao LES apresentam mais frequentemente artralgia, artrite, anemia hemolítica autoimune, livedo reticular, epilepsia, infarto do miocárdio e trombose glomerular (PONS-ESTEL et al., 2017).

A nefropatia por SAAF (NSAAF) é o resultado de tromboses em artérias ou veias renais, artérias intraparenquimatosas e capilares glomerulares. Histologicamente, é caracterizada por MAT, mas lesões vaso-oclusivas crônicas também são comumente observadas (hiperplasia intimal fibrosa, atrofia cortical focal, oclusões fibrosas de artérias) (DE AZEVEDO et al., 2018).

Um estudo de 2002 que analisou retrospectivamente as biópsias renais de 114 pacientes com lúpus determinou que: 1) a NSAAF estava presente em 32% das biópsias renais, adicional e independentemente da presença de NL e está estatisticamente associada à presença do anticorpo anticoagulante lúpico, mas não com anticorpo anticardiolipina; 2) a NSAAF está associada à SAAF extrarrenal, principalmente tromboses arteriais e perda fetal obstétrica, mas não às tromboses venosas da SAAF; 3) a NSAAF é um fator de risco independente que contribui para uma elevada prevalência de hipertensão, creatinina sérica elevada e aumento da fibrose intersticial. Assim, parece provável que a NSAAF possa piorar o prognóstico nestes pacientes (DAUGAS et al., 2002).

Numa recente pesquisa que analisou retrospectivamente 429 pacientes com lúpus comprovado por biópsia, um total de 200 pacientes (46,6%) não apresentavam lesões vasculares à biópsia renal, 89 (44,0%) possuíam esclerose arterial, seis (1,4%) apresentavam vasculopatia necrosante não inflamatória, 23 (5,4%) apresentavam MAT e 11 (2,6%), vasculite renal verdadeira. Os pacientes sem lesões vasculares renais eram mais jovens e tinham melhor função renal; os pacientes

com MAT e vasculite renal verdadeira mostravam pior função renal e pressão arterial mais alta no início do estudo. A sobrevida renal em cinco anos foi de 83% para ausência de lesões vasculares renais, 63% para esclerose arterial, 67% para vasculopatia necrosante não inflamatória, 31% para MAT e 33% para vasculite renal verdadeira. As vasculopatia necrosante não inflamatória e vasculite renal verdadeira foram significativamente correlacionados com escores de atividade, enquanto esclerose arterial e MAT crônica foram correlacionados com os escores de cronicidade. Entretanto, neste estudo, as lesões vasculares renais estavam associadas a piores desfechos renais, mas não se comportavam como fatores independentes (MEJIA-VILET et al., 2017).

Este estudo se propõe a revisar a importância de lesões pouco exploradas pelas classificações atuais, com destaque para o acometimento vascular, não incluído na classificação original de nefrite lúpica da ISN/RPS (2003). A relevância desta abordagem é oportuna porque, cada vez mais, esta vem sendo reconhecida como importante na patogênese da doença e no prognóstico de pacientes com nefrite lúpica. Além disso, o reconhecimento dessas lesões pode ajudar na tomada de decisão terapêutica, permitindo assim melhores resultados para pacientes com LES.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

- Avaliar se a presença de lesões vasculares nas biópsias renais de pacientes com LES estão associadas ao prognóstico renal destes doentes.

3.2 Específicos

- Descrever as características demográficas, clínicas e histopatológicas no momento da biópsia renal de pacientes com nefrite lúpica provada por biópsia;
- Qualificar as diversas lesões vasculares documentadas nas biópsias renais de nefrite lúpica;
- Avaliar a associação das lesões vasculares com características clínicas e histopatológicas distintas.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e pacientes

Trata-se de uma coorte retrospectiva que analisou o material histológico de pacientes com nefrite lúpica comprovada por biópsia renal coletado no Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (LIME-HUUFMA) de maio de 2014 a junho de 2018. Além disso, foram analisados os prontuários dos pacientes a fim de registrar os seguintes dados clínicos e bioquímicos de todos os participantes:

- 1) idade;
- 2) sexo;
- 3) etnia;
- 4) síndrome clínica;
- 5) tempo decorrido entre o diagnóstico de LES até a biópsia renal;
- 6) tempo decorrido entre o início dos sintomas de possível nefrite lúpica até a biópsia renal;
- 7) presença de hipertensão: definida como aumento sustentado da pressão arterial (PA) maior ou igual a 140/90 mmHg em medidas repetidas;
- 8) presença de outras comorbidades diretamente relacionadas à doença vascular como diabetes mellitus, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e outras collagenoses;
- 9) marcadores de auto-imunidade: consumo de complemento sérico, positividade de auto-anticorpos como fator anti-nuclear (FAN) e anti-DNA nativo;
- 10) data da biópsia renal: quando o paciente teve mais de uma biópsia renal, apenas a primeira foi selecionada para análise;
- 11) dados bioquímicos no momento da biópsia: albumina sérica, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela equação do CKD EPI com base na creatinina sérica e excreção de proteína urinária de 24 horas;
- 12) dados bioquímicos após o tratamento de indução de acordo com o protocolo de tratamento de nefrite lúpica mundialmente utilizado do *National Institutes of Health* (NIH), indicado a critério clínico pelo médico assistente: creatinina sérica e excreção de proteína urinária de 24 horas;

13) dados bioquímicos após o fim do seguimento, considerado como a última visita do paciente ao ambulatório: creatinina sérica, TFG estimada pela equação do CKD EPI com base na creatinina sérica e excreção de proteína urinária de 24 horas;

14) estado do paciente no momento da análise, definido como: (1) pacientes mantendo a função renal normal (TFG maior ou igual a 60 mL/min estimada pela equação do CKD-EPI com base na creatinina sérica); (2) pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) mantendo a função renal adequada para evitar a necessidade ou diálise regular ou transplante renal (TFG inferior a 60 ml/min e superior a 15 ml/min estimada pela equação do CKD-EPI baseada na creatinina sérica); (3) pacientes com Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) mantendo TFG inferior a 15 ml/min estimada pela equação do CKD-EPI com base na creatinina sérica em tratamento conservador ou em programa regular para insuficiência renal terminal por mais de 6 meses ou transplante; (4) óbito; (5) perda de seguimento.

Todos os pacientes avaliados preencheram os critérios revisados de 1997 do *American College of Rheumatology* para o LES. Pacientes com pelo menos 30 dias de acompanhamento foram selecionados para o estudo e a duração do período de acompanhamento foi calculada a partir da data da primeira biópsia renal até a última data em que o paciente foi visto, ou era sabido ter começado regularmente tratamento de diálise, ou ter morrido. Os pacientes submetidos a tratamento de indução foram incluídos quando tinham pelo menos 6 meses de seguimento, tempo mínimo de tratamento estabelecido pelo NIH. Os pacientes foram considerados como perda de seguimento quando não foram atendidos no ambulatório por pelo menos 6 meses.

Também foram recuperados os perfis de medicamentos utilizados por cada paciente: registramos se os pacientes estavam em uso de corticóides e outros imunossupressores, antimaláricos e em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (IECA/BRA).

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com biópsia renal atendidos pelo LIME no período de maior de 2014 a junho de 2018. Pacientes com idade inferior a 15 anos, dados bioquímicos de creatinina sérica não registrados em prontuário e menos de 30 dias de seguimento foram excluídos. Também foram excluídos os pacientes cujas biópsias não possuíam vasos representados na amostra.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUUFMA sob o protocolo de número 2.295.835 em 25 de setembro de 2017 (Anexo 1).

4.2 Histopatologia renal

Biópsias renais de pacientes com LES, realizadas conforme indicação clínica, foram pontuadas com base nos critérios revisados pela ISN/RPS de 2004 para nefrite lúpica e classificadas conforme descrito por Austin por um único patologista renal. As Lesões Vasculares Renais foram definidas de acordo com a classificação descrita no trabalho de Appel et al. como segue:

- 1) esclerose arterial (EA);
- 2) vasculopatia necrosante não inflamatória (VNNI);
- 3) microangiopatia trombótica (MAT);
- 4) vasculite renal verdadeira (VRV);
- 5) ausência de lesões vasculares (ALV), quando o aspecto do vaso era

normal sem nenhuma das lesões descritas anteriormente.

4.3 Desfecho

O desfecho primário foi a sobrevida renal. A doença renal crônica terminal (DRCT) foi definida como uma necessidade persistente de terapia renal substitutiva (maior que 3 meses) ou de transplante renal preventivo.

4.4 Metodologia Estatística

As variáveis categóricas são descritas em tabelas e gráficos contendo frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas por mediana (intervalo interquartil), média $\pm$ desvio padrão. A normalidade dos dados foi verificada com o Shapiro Wilker.

Para avaliar a associação das variáveis qualitativas entre os resultados do compartimento vascular da biópsia foi utilizado o testes Exato de Fisher. A Análise de Variância (ANOVA) com post-hoc Bonferroni ou Kruskal-Wallis seguido Teste de Dunnet foram utilizados avaliar as variáveis quantitativas. O teste de Wilcoxon foi

usado para analisar as variáveis quantitativas entre os momentos de início e fim do seguimento.

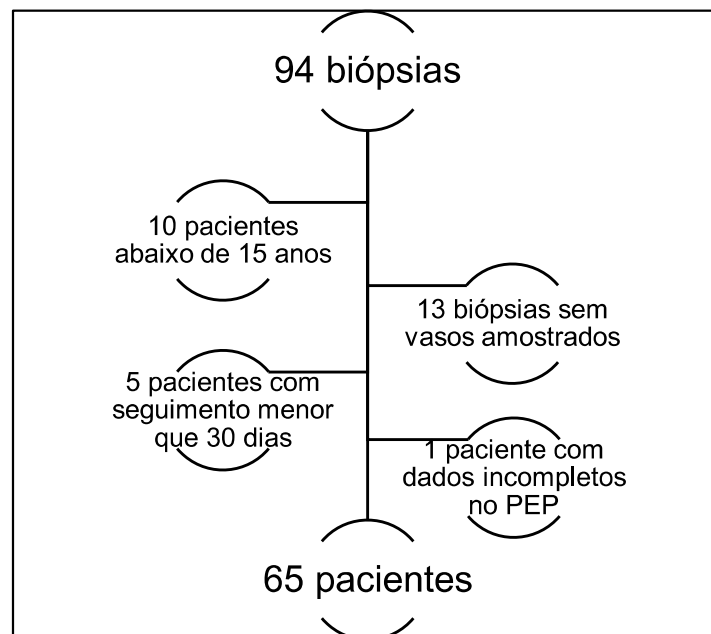
Para verificar o impacto das variáveis estudadas no desfecho para DRCT no final do seguimento, foi realizado um modelo de regressão de Cox não ajustado e ajustado, sendo que as variáveis que apresentaram valor $p < 0,15$ foram incluídas no modelo multivariado. Por meio dessa metodologia, foram estimados os riscos proporcionais (HR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%).

Todas as análises foram realizadas no software Data Analysis and Statistical Software (STATA®) versão 14.0 e o nível de significância estabelecido para todas as análises foi de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

Um total de 94 biópsias de pacientes provenientes do Maranhão, Rio Grande do Norte e Alagoas foram avaliadas no período de maio de 2014 a junho de 2018 no LIME-HUUFMA. Destes, foram excluídos 10 pacientes que tinham idade inferior a 15 anos, 13 pacientes foram excluídos devido à ausência de vasos na amostra analisada da biópsia renal, 5 pacientes tinham menos de 30 dias de seguimento e 1 paciente não possuía dados completos em prontuário (Figura 6).

Figura 3: Fluxograma de pacientes analisados no estudo.



Fonte: os autores.

PEP – prontuário eletrônico do paciente.

Um total de 65 pacientes com NL comprovada por biópsia foi dividido nos seguintes grupos: 37 (56,9%) não apresentavam lesões vasculares à biópsia renal (ALV), 17 (26,1%) tinham EA isolada, três (4,6%) tinham VNNI, oito (12,3%) tinham MAT e nenhum paciente apresentava VRV. Dois pacientes (25%) com MAT apresentavam EA concomitante e outros dois pacientes (25%) com MAT apresentavam VNNI concomitante.

5.1 Demografia e apresentação clínica

As características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais, uso de medicamentos e do compartimento vascular dos pacientes no momento da biópsia são mostradas nas Tabelas 5 e 6. Trata-se de uma população jovem cuja mediana de idade foi de 31 anos (38,0-25,0). Embora não haja significância estatística, os pacientes com EA parecem mais velhos que aqueles com ausência de leões vasculares, MAT e VNNI. Chama a atenção a ausência de associação entre LES e etnia, o que pode refletir a alta miscigenação da população brasileira. Também não houve diferença com relação ao tempo desde o diagnóstico do LES até a biópsia renal e ao tempo de evolução dos sintomas até a biópsia renal entre os grupos (Tabela 5). Apenas 6 pacientes (9,3%) apresentavam outras comorbidades: 2 tinham artrite reumatoide (3,1%), 2 apresentavam diabetes mellitus (3,1%) e 2 tinham relato de acidente vascular encefálico prévio (3,1%).

Os pacientes com VNNI se apresentaram com mais frequência com glomerulonefrite rapidamente progressiva, enquanto os pacientes com MAT se apresentaram mais frequentemente com síndrome clínica de doença renal crônica, em comparação aos outros grupos. Os pacientes que mostravam alteração do compartimento vascular à biópsia renal (EA, MAT e VNNI) também possuíam maior prevalência de HAS em comparação com o grupo sem alterações vasculares. Não houve diferença de tratamento em relação a imunossupressor e IECA/BRA entre os grupos (Tabela 5).

Observou-se que o grupo ALV apresentou função renal consideravelmente melhor do que todos os outros grupos no início do seguimento, porém só houve significância estatística entre este grupo e o grupo EA (TFG basal (ml/min/173m²): EA 51 (98,0–28,0) x ALV 78,0 (112,0–42,0), $p=0,004$). Pacientes com VNNI se apresentaram mais frequentemente com creatinina sérica basal maior em comparação aos grupos ALV e EA (Tabela 6). Não houve diferença entre os grupos no que diz respeito à proteinúria de 24h na apresentação.

Tabela 5. Características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais, uso de medicamentos e presença de lesões vasculares na biópsia renal de pacientes com LES. São Luís – MA, 2019. (n=65)

VARIÁVEIS*	GERAL		VASCULAR								p-valor
			ALV (n=37)		EA (n=17)		MAT (n=8)		VNNI (n=3)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Idade (anos)											0,120 ^k
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	31,0 (38,0-25,0)		31,0 (35,0-24,0)		37,0 (49,0-28,0)		33,5 (40,0-27,0)		18,0 (35,0-16,0)		
Gênero											0,070 ^e
Feminino	55	84,62	34	91,89	11	64,71	7	87,50	3	100,00	
Cor da pele											0,842 ^e
Branca	16	25,00	11	30,56	4	23,53	1	12,50	0	-	
Preta	9	14,06	5	13,89	2	11,76	1	12,50	1	33,33	
Parda	39	60,94	20	55,56	11	64,71	6	75,00	2	66,67	
Meses desde diagnóstico (LES)											0,567 ^k
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	3,0 (40,0-0,0)		1,5 (36,0-0,0)		24,0 (36,0-0,0)		15,0 (84,0-0,0)		5,0 (120,0-3,0)		
Meses dos sintomas até a biópsia											0,467 ^k
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	3,0 (6,0-1,0)		3,0 (6,0-2,0)		1,5 (5,0-0,75)		2,0 (5,0-1,0)		3,0 (3,0-3,0)		
Apresentação clínica											0,002 ^e
AU	13	20,00	12	32,43	1	5,88	0	-	0	-	
DRC	12	18,46	2	5,41	6	35,29	4	50,00	0	-	
GNRP	13	20,00	7	18,92	3	17,65	1	12,50	2	66,67	
NEFRÍTICA	10	15,38	3	8,11	4	23,53	2	25,00	1	33,33	
NEFRÓTICA	17	26,15	13	35,14	3	17,65	1	12,50	0	-	
Hipertensão arterial sistêmica											0,005 ^e
Sim	38	58,46	15	40,54	14	82,35	7	87,50	2	66,67	
Pressão arterial média											0,670 ^a
Média ± desvio padrão	93,61±8,90		94,09±9,27		92,68±9,07		93,16±9,34		94,33±4,04		
Albumina (mg/dL)											0,085 ^a
Média ± desvio padrão	2,89±0,77		2,77±0,85		3,17±0,53		2,96±0,86		2,66±0,25		
C3 baixo											0,669 ^e
Sim	52	81,25	27	75,00	15	88,24	7	87,50	3	100,00	
C4 baixo											0,375 ^e
Sim	28	46,67	18	54,55	6	37,50	2	25,00	2	66,67	
FAN											0,423 ^e
Positivo	49	87,50	31	91,18	12	80,00	6	85,71	0	-	
AntiDNA											0,788 ^e
Positivo	28	56,00	18	60,00	7	50,00	2	40,00	1	100,00	
Imunossupressor											0,416 ^e
AZA	2	3,08	2	5,41	0	-	0	-	0	-	
CSF	53	81,54	29	78,38	16	94,12	5	62,50	3	100,00	
Não	10	15,38	6	16,22	1	5,88	3	37,50	0	-	
Hidroxicloroquina											0,658 ^e
Sim	52	80,00	31	83,78	13	76,47	6	75,00	2	66,67	
IECA/BRA											0,964 ^e
Sim	46	70,77	25	67,57	13	76,47	6	75,00	2	66,67	

k – kruskal Wallis, seguido de Dunnet (X>x); e – Exato de Fisher; a- ANOVA, seguida de Bonferroni (X>x); *As respostas ausentes ou não declaradas das variáveis foram excluídas da análise.

Fonte: os autores.

ALV – ausência de lesões vasculares; EA – esclerose arterial; MAT – microangiopatia trombótica; VNNI – vasculopatia necrosante não-inflamatória; AU – alterações urinárias assintomáticas; DRC – doença renal crônica; GNRP – glomerulonefrite rapidamente progressiva; NEFRÍTICA – síndrome nefrítica; NEFRÓTICA – síndrome nefrótica; FAN – fator antinuclear; AZA – azatioprina; CSF – ciclofosfamida; IECA/BRA – inibidor da ECA/Bloqueador do Receptor de Angiotensina.

Tabela 6. Avaliação da creatinina, proteinúria e taxa de filtração glomerular entre os momentos inicial e final do seguimento segundo as características do compartimento vascular da biópsia renal de pacientes com LES. São Luís – MA, 2019. (n=65)

VARIÁVEIS	GERAL		VASCULAR						p-valor	
			ALV (n=37)	EA (n=17)		MAT (n=8)		VNNI (n=3)		
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Características no início do seguimento										
Creatinina basal (mg/dL)									0,003 ^k	
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	1,4 (2,4 - 0,8)		1,0 (1,5-0,7)x		2,0 (4,7–1,4)x		1,8 (3,6 – 0,9)		4,3 (8,4 – 2,0)x	
Proteinúria basal (mg/dL)									0,591 ^k	
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	2634,5 (4590,0 – 1300,0)		2736,0 (5970,0 – 1105,0)		2554,0 (3038,0 – 1849,0)		4321,5 (6380,0-1680,0)		1241,5 (2299-184,0)	
TFG basal (ml/min/173m²)									0,004 ^k	
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	51 (98,0 – 28,0)		78,0(112,0-42,0)x		31,0(51,0-15,0)x		37,0(92,0-14,5)		14,0 (35,0-5,0)	
Características no fim do seguimento										
Creatinina (mg/dL)										
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	1,0 (1,8 - 0,8)		0,8 (1,0-0,6)x		1,6 (2,6–1,0)x		1,6 (5,7 – 0,9)x		4,3 (8,4 – 2,0)x	
Proteinúria (mg/dL)										
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	199,0 (900,0 – 90,0)		240,5 (1110,0 – 105,0)		119,7 (600,0 – 90,0)		80,5 (100,0-50,0)		-	
TFG (ml/min/173m²)										
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	78 (104,0 – 38,0)		95,0(119,0-73,0)x		53,0(81,0-36,0)x		42,0(86,5-17,5)x		7,0 (19,0-4,0)x	

k – kruskal Wallis, seguido de Dunnet (X>x). *As respostas ausentes das variáveis foram excluídas da análise.

Fonte: os autores.

ALV – ausência de lesões vasculares; EA – esclerose arterial; MAT – microangiopatia trombótica; VNNI – vasculopatia necrosante não-inflamatória; TFG – taxa de filtração glomerular.

Seis pacientes (9,3%) morreram durante o seguimento. Dois (3,1%) óbitos foram secundários a complicações infecciosas, dois (3,1%) foram secundários a doença cardiovascular (AVC e edema agudo de pulmão hipertensivo) e, em dois casos (3,1%), a causa não pôde ser determinada. Não houve associação estatisticamente significativa entre a presença de lesões vasculares na biópsia renal e óbito (Tabela 8).

5.2 Histopatologia

A associação de lesões vasculares com a classe de nefrite lúpica ISN/RPS 2003 é mostrada na Tabela 7 e no Gráfico 1. Dois pacientes não possuíam glomérulos amostrados na biópsia renal e, portanto, não foi possível classificá-los conforme a ISN/RPS 2003.

Todas as classes apresentaram algum tipo de acometimento vascular, com exceção da classe I. Embora não tenha havido associação, apenas 57,1% e 33,3% dos pacientes com classes proliferativas isoladas (III e/ou IV) ou com proliferativas associadas a membranosa (III e/ou IV associada a V), respectivamente, não apresentavam lesões vasculares. Os pacientes com ISN/RPS classe V não apresentaram lesões vasculares em 80% das biópsias renais (Tabela 7). A maioria

dos casos de MAT e VNNI (62,5% e 66,67%, respectivamente) se deram entres os pacientes classificados como classes proliferativas isoladas da ISN/RPS (Gráfico 1).

Tabela 7. Características histopatológicas por classe ISN/RPS 2003, fibrose intersticial e atrofia tubular e índices de atividade e cronicidade e do compartimento vascular da biópsia renal de pacientes com LES. São Luís – MA, 2019. (n=65)

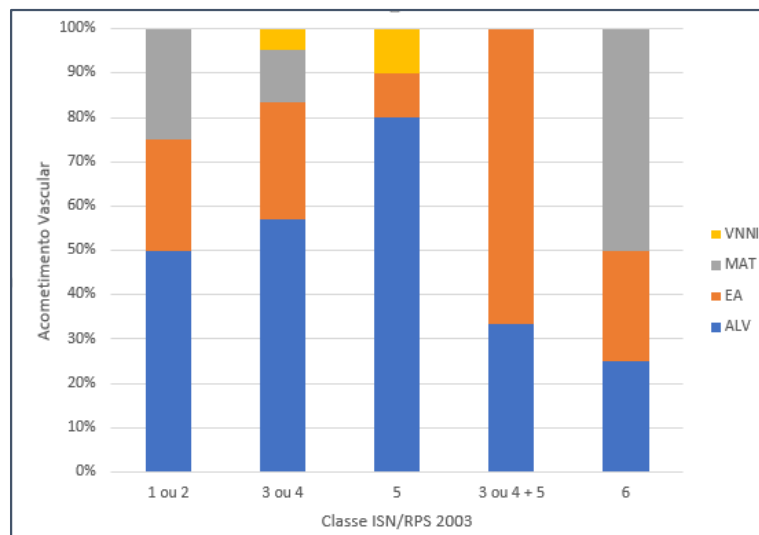
VARIÁVEIS*	GERAL		VASCULAR								p-valor
			ALV (n=37)		EA (n=17)		MAT (n=8)		VNNI (n=3)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Classe ISN/RPS 2003											0,324 ^e
1 ou 2	4	6,35	2	5,56	1	6,25	1	12,50	0	-	
3 ou 4	42	66,67	24	66,67	11	68,75	5	62,50	2	66,67	
5	10	15,87	8	22,22	1	6,25	0	-	1	33,33	
3+5 ou 4+5	3	4,76	1	12,50	2	12,50	0	-	0	-	
6	4	3,35	1	6,25	1	6,25	2	25,00	0	-	
FIAT											<0,001 ^e
Ausente ou Discreta	38	58,46	29	78,38	5	29,41	4	50,00	0	-	
Moderada ou Severa	27	41,54	8	21,62	12	70,59	4	50,00	3	100,00	
Índice de atividade											0,717 ^k
Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	6,0 (11,0–4,0)		6,5 (12,0–3,0)		6,0 (6,0–4,0)		6,0 (13,0–4,0)		10,5(18,0–3,0)		
Índice de cronicidade											
Média ± desvio padrão	3,60±2,40		2,34±2,04	x	5,23±2,24	X	5,00±1,22		5,5±0,70		<0,001 ^a

k – kruskal Wallis, seguido de Dunnet (X>x); e – Exato de Fisher; a- ANOVA, seguida de Bonferroni (X>x). *As respostas ausentes das variáveis foram excluídas da análise.

Fonte: os autores.

ALV – ausência de lesões vasculares; EA – esclerose arterial; MAT – microangiopatia trombótica; VNNI – vasculopatia necrosante não-inflamatória; ISN/RPS – *International Society of Neurology and the Renal Pathology Society*.

Gráfico 1. Distribuição do resultado do acometimento do compartimento vascular por classe ISN/RPS 2003 da biópsia renal de pacientes com LES. São Luís – MA, 2019. (n=65)



Fonte: os autores.

ALV – ausência de lesões vasculares; EA – esclerose arterial; MAT – microangiopatia trombótica; VNNI – vasculopatia necrosante não-inflamatória; ISN/RPS – *International Society of Neurology and the Renal Pathology Society*.

Pacientes com ALV apresentaram menos fibrose intersticial e atrofia tubular. Não houve diferença estatística entre os grupos no que diz respeito aos escores de atividade. Escores mais baixos de cronicidade foram observados entre os pacientes do grupo ALV em comparação a todos os outros grupos, porém diferença estatisticamente significativa só foi encontrada entre os grupos ALV e EA (Índice de Cronicidade: ALV $2,34 \pm 2,04$ x EA $5,23 \pm 2,24$, $p < 0,001$) (Tabela 7).

5.3 Desfecho renal

O acompanhamento médio da coorte foi de 15,3 meses (intervalo interquartil (IQ) 7,7 – 22,0). Os pacientes com VNNI apresentaram função renal pior ao fim do seguimento, enquanto aqueles pacientes que mostraram ausência de lesões vasculares à biópsia renal possuíam TFG consideravelmente melhor em relação a todos os outros grupos (Tabela 6). Um total de 8 (12,3%) pacientes evoluiu para doença renal crônica terminal (DRCT). A sobrevida renal ao fim do seguimento foi de 97,2%, 82,3%, 75,0% e 33,3% ($p = 0,006$) respectivamente, para o grupo ALV, EA, MAT e VNNI (Tabela 8).

Para os pacientes submetidos a tratamento de indução, o tempo médio do tratamento foi de $176,69 \pm 85,31$ (2,0–387,0) dias. Um total de 7 (12,5%) pacientes evoluiu para DRCT ao fim do tratamento de indução. A sobrevida renal ao fim do tratamento de indução foi de 96,7%, 87,5%, 50,0% e 66,7% ($p = 0,008$), respectivamente, para o grupo ALV, EA, MAT e VNNI (Tabela 8).

Tabela 8. Desfechos e características do compartimento vascular da biópsia renal de pacientes com LES. São Luís – MA, 2019. n=65)

VARIÁVEIS*	GERAL		VASCULAR								p-valor
			ALV (n=37)		EA (n=17)		MAT (n=8)		VNNI (n=3)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Óbito											0,219 ^e
Não	59	90,77	35	94,59	15	88,24	7	87,50	2	66,67	
Sim	6	9,23	2	5,41	2	11,76	1	12,50	1	33,33	
DRCT após indução											0,008 ^e
Não	49	87,50	30	96,77	14	87,50	3	50,00	2	66,67	
Sim	7	12,50	1	3,23	2	12,50	3	50,00	1	33,33	
DRCT ao fim do seguimento											0,006 ^e
Não	56	87,50	35	97,22	14	82,35	6	75,00	1	33,33	
Sim	8	12,50	1	2,78	3	17,65	2	25,00	2	66,67	
Necessidade de TRS											0,129 ^e
Não	44	67,69	29	78,38	9	52,94	5	62,50	1	33,33	
Sim	21	32,31	8	21,68	8	47,06	3	37,50	2	66,67	

e – Exato de Fisher. *As respostas ausentes ou não se aplicam das variáveis foram excluídas da análise.

Fonte: os autores.

ALV – ausência de lesões vasculares; EA – esclerose arterial; MAT – microangiopatia trombótica; VNNI – vasculopatia necrosante não-inflamatória; DRCT – doença renal crônica terminal; TRS – terapia renal substitutiva.

A Tabela 9 traça um comparativo entre a creatinina, a proteinúria de 24h e a taxa de filtração glomerular nos momentos do início e do fim do seguimento, no geral e quando se divide os pacientes entre dois grupos de acordo com a presença ou não de alteração do compartimento vascular.

Tabela 9. Avaliação da creatinina, proteinúria e taxa de filtração glomerular entre os momentos inicial e final do seguimento segundo as características do compartimento vascular da biópsia renal de pacientes com LES. São Luís – MA, 2019. (n=65)

VARIÁVEIS	GERAL		COMPARTIMENTO VASCULAR			
	Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	p-valor (w)	Normal (ALV)		Alterado (EA; MAT OU VNNI)	
			Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	p-valor (w)	Mediana (Quartil 3 – Quartil 1)	p-valor (w)
Creatinina (mg/dL)						
Início do seguimento	1,4 (2,4 – 0,8)	0,010	1,0 (1,5 – 0,7)	0,002	2,0 (4,5 – 1,25)	0,545
Fim do seguimento	1,0 (1,8 – 0,8)		0,8 (1,0 – 0,6)		1,6 (4,1 – 0,9)	
Proteinúria (mg/dL)						
Início do seguimento	2634,5 (4590,0 – 1300,0)	<0,001	2736,0 (5970,0 – 1105,0)	<0,001	2554,0 (3403,0 – 1730,0)	<0,001
Fim do seguimento	199,0 (900,0 – 90,0)		240,5 (1110,0 – 105,0)		100,0 (600,0 – 80,0)	
TFG (ml/min/173m²)						
Início do seguimento	51 (98,0 – 28,0)	0,003	78,0(112,0 – 42,0)	0,012	32,0 (60,0 – 13,50)	0,141
Fim do seguimento	78 (104,0 – 38,0)		95,0(119,0 – 73,0)		44,5 (83,0 – 15,0)	

w – Wilcoxon.

Fonte: os autores.

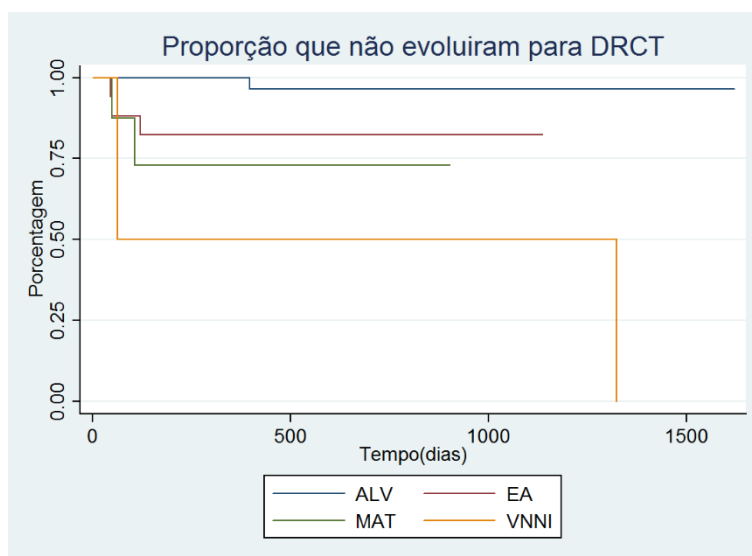
ALV – ausência de lesões vasculares; EA – esclerose arterial; MAT – microangiopatia trombótica; VNNI – vasculopatia necrosante não-inflamatória; TFG – taxa de filtração glomerular.

É interessante notar que há uma redução significativa da proteinúria e da creatinina e, conseqüentemente, uma melhora da TFG ao fim do seguimento, quando se observa os pacientes de uma maneira geral (coluna 2), sem distinção da presença ou não de alterações vasculares à biópsia renal. Porém, ao se distinguir os pacientes entre compartimento vascular alterado ou não, enquanto os pacientes com ALV apresentam melhora nas três variáveis estudadas, o grupo de pacientes com compartimento vascular alterado (EA, MAT ou VNI), apesar de apresentar uma melhora significativa da proteinúria, não apresenta melhora significativa da creatinina e da TFG (Tabela 9).

Na análise univariada da regressão de Cox (Tabela 10), os fatores associados à progressão para DRCT foram creatinina sérica na apresentação, necessidade de TRS durante o seguimento e presença de MAT e VNNI. De fato, dos pacientes que necessitaram de TRS na apresentação, 28,5% permaneceram com

necessidade de tratamento renal substitutivo ao fim do seguimento. Como se pode ver no Gráfico 2, a presença de MAT e VNNI reduzem de forma relevante a sobrevida renal, inclusive determinando para os pacientes com VNNI que quase todos ao fim do seguimento apresentassem DRCT. O uso de hidroxiclороquina tem um fator protetor, com redução do risco de evolução para DRCT.

Gráfico 2. Proporção de pacientes que não evoluíram para DRCT de acordo com a presença e o tipo de lesão vascular renal na biópsia renal de pacientes com LES. São Luís, MA – 2019. (n=65)



Fonte: os autores.

IECA/BRA – inibidor da ECA/Bloqueador do Receptor de Angiotensina; FIAT – fibrose intersticial e atrofia tubular; ALV – ausência de lesões vasculares; EA – esclerose arterial; MAT – microangiopatia trombótica; VNNI – vasculopatia necrosante não-inflamatória; DRCT – doença renal terminal.

Entretanto, na análise multivariada da regressão de Cox, apenas a presença de MAT e a creatinina basal mostraram-se como fatores preditivos independentes de evolução para DRCT (Tabela 10). Segundo a análise, a cada aumento de 1 mg/dL da creatinina sérica dos pacientes na apresentação, há aumento do risco de progressão para DRCT em cerca de 2 vezes ($p=0,033$). Da mesma forma, a presença de MAT na biópsia renal implica num aumento significativo do risco para progressão para DRCT em cerca de 99 vezes ($p=0,019$). As presenças de EA e VNNI, apesar de mostrarem aumento do risco em 8,8 e 29,9 vezes na análise univariada, não se sustentou na análise ajustada.

Tabela 10. Análise não ajustada e ajustada do modelo de regressão de Cox para o desfecho doença renal crônica terminal ao fim do seguimento e as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais estudadas. São Luís – MA, 2019. (n=65)

VARIÁVEIS	Modelo não ajustado			Modelo ajustado		
	Doença Renal Crônica Terminal		P-valor	Doença Renal Crônica Terminal		P-valor
	HR*	IC 95 %		HR*	IC 95 %	
Usa hidroxicloroquina						
Não	1	Referência		1	Referência	
Sim	0,19	0,04 – 0,79	0,022	0,14	0,04 – 6,52	0,320
Usa IECA ou BRA						
Não	1	Referência		1	Referência	
Sim	0,34	0,08 – 1,37	0,132	0,21	0,01 – 2,67	0,231
FIAT						
Ausente ou Discreta	1	Referência		1	Referência	
Moderada ou Severa	4,34	0,86 – 21,74	0,073	0,45	0,01 – 67,61	0,757
Compartimento vascular						
ALV	1	Referência		1	Referência	
EA	8,89	0,89 – 88,04	0,062	7,61	0,89 – 88,04	0,450
MAT	13,24	1,17 – 150,17	0,037	99,10	1,17 – 150,17	0,019
VNNI	29,91	2,35 – 380,11	0,009	25,84	2,35 – 380,11	0,296
Creatinina basal (mg/dL)	2,18	1,49 – 3,18	<0,001	2,18	1,49 – 3,18	0,033
Proteinúria basal (mg/dL)	0,99	0,99 – 1,00	0,149	0,99	0,99 – 1,00	0,444
TFG basal (min/173m²)	0,97	0,94 – 1,00	0,053	0,97	0,94 – 1,00	0,384

*Regressão de COX

Fonte: os autores.

IECA/BRA – inibidor da ECA/Bloqueador do Receptor de Angiotensina; FIAT – fibrose intersticial e atrofia tubular; ALV – ausência de lesões vasculares; EA – esclerose arterial; MAT – microangiopatia trombótica; VNNI – vasculopatia necrosante não-inflamatória; TFG – taxa de filtração glomerular; HR – riscos proporcionais; IC – intervalo de confiança de 95%.

6. DISCUSSÃO

As lesões vasculares renais constituem um item importante nos relatórios de biópsia da NL, pois carregam informações prognósticas importantes (BANFI et al., 1991; BARBER et al., 2012; DESCOMBES et al., 1997). Em uma das primeiras tentativas de separar e pontuar lesões ativas e crônicas, Morel-Maroger et al. incluíram a angéite necrosante como lesão ativa (MOREL-MAROGER et al., 1976), mas esta lesão foi posteriormente excluída do escore de atividade desenvolvido por Austin et al. (AUSTIN et al., 1983). Desde então, a avaliação das lesões vasculares não foi incluída no cálculo dos escores de atividade ou cronicidade, e a classificação do ISN/RPS 2003 **recomenda** que as lesões vasculares sejam **apenas** descritas no relatório final da biópsia renal (WEENING et al., 2004).

Neste estudo, as lesões vasculares renais foram identificadas em 43% das biópsias de pacientes com LES. Quando lesões de EA são incluídas, séries anteriores relataram uma prevalência de lesão vascular entre 27,7% e 82,0% (BANFI et al., 1991; BARBER et al., 2012; CHEN et al., 2015; CHU et al., 2014; DESCOMBES et al., 1997; MEJIA-VILET et al., 2017; WU et al., 2013). Essa ampla gama pode ser atribuída a diferentes definições, gravidade e tempo de evolução da NL.

Observou-se uma prevalência de 26% de lesões de EA em biópsias de NL no presente estudo. Relatórios anteriores encontraram prevalência entre 24% e 63% (WU et al., 2013; HUANG et al., 2015). Já foi demonstrado que as lesões de EA na biópsia renal se correlacionam com os escores de cronicidade e estas lesões podem ajudar a prever a sobrevida renal a curto prazo (MEJIA-VILET et al., 2017). Tal associação não foi possível neste estudo, provavelmente devido ao número amostral pequeno. No que diz respeito às doenças cardiovasculares prematuras, alguns pesquisadores observaram que a causa mais comum de morte em pacientes com lúpus a longo prazo poderia ser atribuída à aterosclerose. Os fatores de risco nesses pacientes incluíram maior duração da doença e menor probabilidade de tratamento com prednisona, ciclofosfamida, ou hidroxiclороquina (UROWITZ et al., 1976; ROMAN et al., 2003). Portanto, uma avaliação apropriada da extensão da aterosclerose, sua associação com eventos cardiovasculares a longo prazo e necessidade potencial de intervenção precisa de novos estudos.

Neste estudo, documentou-se três casos (4,6%) de VNNI, também chamado de vasculopatia lúpica. Séries anteriores relatam uma prevalência dessas

lesões em 3,8% a 24% das biópsias renais (APPEL; PIRANI; D'AGATI, 1994; BANFI et al., 1991; BARBER et al., 2012; DESCOMBES et al., 1997). Devido ao número limitado de casos neste relatório, não se pôde demonstrar um papel independente no prognóstico renal, como demonstrado em estudos anteriores (BANFI et al., 1991; WU et al., 2013), não obstante os pacientes com VNNI apresentassem, ao fim do seguimento, as piores taxas de filtração glomerular. Também já foi descrito que a VNNI tem correlação mínima com os escores de atividade, mas esta ainda associação deve ser mais explorada (MEJIA-VILET et al., 2017).

A microangiopatia trombótica foi encontrada em 12% dos pacientes desta série, revelando uma prevalência superior à relatada anteriormente de 0,5% a 8,4% (PORTA; CAPORALI; MONTECUCCO, 1999; VASOO; THUMBOO; FONG, 2002). A possível explicação pode ser que o diagnóstico foi baseado em critérios histopatológicos estritos neste estudo, não apenas na avaliação clínica, o que pode ter aumentado a prevalência. Consistente com estudos anteriores (LETCHUMANAN et al., 2009; PORTA; CAPORALI; MONTECUCCO, 1999; VASOO; THUMBOO; FONG, 2002; WU et al., 2013), pacientes com MAT tem características mais graves de hipertensão, insuficiência renal na apresentação e pior desfecho renal, em comparação com outras lesões vasculares renais. De fato, a microangiopatia trombótica na nefrite lúpica consiste em um grupo de doenças, incluindo a síndrome antifosfolípide, a púrpura hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, esclerodermia, hipertensão maligna etc (APPEL; PIRANI; D'AGATI, 1994; ZHENG et al., 2009), mas ainda é controverso se a MAT é associada a um pior prognóstico renal. Publicações anteriores (BARRERA-VARGAS et al., 2016; CHEUNSUCHON et al., 2007; DAUGAS et al., 2002; ERRE et al., 2014; HERNANDEZ-MOLINA et al., 2015; SONG et al., 2003; TEKTONIDOU et al., 2004; WU et al., 2003) variam em metodologia (por exemplo, separando lesões agudas e crônicas) e análise estatística (univariada ou multivariada). Nesta análise, tanto na análise univariada quanto na multivariada, a presença de MAT se comportou como fator prognóstico independente, aumentando o risco para DRCT em 99 vezes. A maioria dos estudos concorda que a MAT apresenta função renal reduzida e piores escores de cronicidade ou seus componentes na biópsia renal em comparação com os controles não-MAT. Estudos com abordagens estatísticas univariadas vinculam a MAT a um pior prognóstico (CHEUNSUCHON et al., 2007; HERNANDEZ-MOLINA et al., 2015; TEKTONIDOU et al., 2004; WU et al., 2003). Por outro lado, quando são feitas abordagens multivariadas

(CHEUNSUCHON et al., 2007; TEKTONIDOU et al., 2004; WU et al., 2003), os estudos deixam de relatar influência da MAT no prognóstico renal. Essa aparente contradição pode ser explicada pela interação existente entre a MAT e os danos crônicos na biópsia renal. A adição de lesões de MAT (particularmente MAT crônica) aos escores de cronicidade poderia aumentar seu poder prognóstico e possivelmente ajudar a resolver essa controvérsia.

A vasculite renal verdadeira é uma lesão incomum: os relatos anteriores descrevem uma prevalência entre 0,3% e 2,8% (BANFI et al., 1991; APPEL; PIRANI; D'AGATI, 1994). Nesta série, nenhuma VRV foi relatada, provavelmente devido ao número amostral pequeno.

No estudo de MEJIA-VILET et al., a sobrevida renal em um ano foi de 92,2% para ausência de lesões vasculares renais, 88,9% para EA, 66,7% para VNNI, 58,6% para MAT e 54,5% para vasculite renal verdadeira. Entretanto, naquela amostra, embora as lesões vasculares renais estivessem associadas a piores desfechos renais, não se comportavam como fatores independentes de progressão para DRCT (MEJIA-VILET et al., 2017). Na nossa análise, a sobrevida renal ao fim do seguimento foi de 97,2%, 82,3%, 33,3% e 75,0% respectivamente, para o grupo ALV, EA, VNNI e MAT ao fim do seguimento médio de 1,2 ano. Observou-se uma melhora da função renal menor na presença de alterações vasculares quando comparado ao grupo sem alterações.

Não obstante as lesões vasculares renais estejam associadas à sobrevida renal, seu efeito pode não ser totalmente independente de outros fatores. Sabe-se que EA e lesões crônicas de MAT correlacionam-se com lesões crônicas e que ambos poderiam ser usados como marcadores de danos renais crônicos, além de todos os outros parâmetros incluídos no escore de cronicidade do NIH. Foi proposto por Wu et al. que o desempenho prognóstico do escore de cronicidade poderia ser melhorado com a inclusão desse tipo de lesão, mesmo quando mecanismos patogênicos levando a eles permanecem incertos (WU et al., 2013). Além disso, as lesões agudas de MAT e VRV podem se correlacionar fracamente com o escore de atividade e também podem melhorar seu desempenho prognóstico (MEJIA-VILET et al., 2017). No entanto, isso não foi avaliado extensivamente e novos estudos nesta área são necessários.

Este estudo foi limitado por sua natureza retrospectiva e pelo pequeno número de pacientes com lesões vasculares e, principalmente, dentro dos subgrupos.

Como estas lesões têm baixa prevalência, conclusões fortes são restritas. Além disso, como mencionado, alguns pacientes no subgrupo MAT tiveram EA adicional, o que pode ter enviesado a análise. As biópsias renais foram realizadas por indicação clínica e o tratamento não foi totalmente padronizado devido a problemas logísticos dos serviços, particularmente no quesito tempo, o que pode ter influenciado os resultados. No entanto, estas são as condições em que variáveis prognósticas são usadas na prática clínica cotidiana.

Porém, apesar das limitações, este estudo se mostrou importante por mostrar que as lesões vasculares renais, especialmente a MAT, estão associadas a um pior prognóstico renal, e que sua presença aumenta o risco de progressão para DRCT, nos levando a questionar se a sua inclusão nos escores de cronicidade não seria válido, no intuito de melhorar o seu valor prognóstico.

7. CONCLUSÃO

As lesões vasculares renais, especialmente a MAT, se correlacionam com o pior prognóstico renal de pacientes com nefrite lúpica, porém não está claro se isto ocorre de forma independente das lesões presentes nos escores de atividade e cronicidade. Deve-se apurar se a adição de lesões vasculares às comumente usadas nestes escores pode melhorar o seu desempenho prognóstico.

REFERÊNCIAS

- ABADEER, K. et al. Collapsing glomerulopathy in systemic lupus erythematosus. **BMJ case reports**, v. 2017, p. bcr2016217840, 27 fev. 2017.
- AKTAS YILMAZ, B. et al. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus: impact on clinical course and outcome. **Rheumatology international**, v. 28, n. 4, p. 367–370, fev. 2008.
- ALBAQUMI, M.; BARISONI, L. Current Views on Collapsing Glomerulopathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n. 7, p. 1276–1281, 2008.
- AMANN, K. Do ANCAs make the difference in lupus nephritis? **Kidney international**, v. 92, n. 5, p. 1048–1050, nov. 2017.
- AMOURA, Z. et al. Collapsing glomerulopathy in systemic autoimmune disorders: a case occurring in the course of full blown systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, n. 2, p. 277–278, 2006.
- APPEL, G. B. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. **Medicine**, v. 57, n. 5, p. 371–410, set. 1978.
- APPEL, G. B.; PIRANI, C. L.; D'AGATI, V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 4, n. 8, p. 1499–1515, fev. 1994.
- APPEL, GB; D'AGATI, RJ. Secondary glomerular disease. In: BRENNER, BM. **Brenner & Rector's The Kidney**. Philadelphia: W.B.Saunders, 2008. *E-book*.
- AUSTIN, H. A. 3RD et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. **The American journal of medicine**, v. 75, n. 3, p. 382–391, set. 1983.
- AUSTIN, H. A. 3RD et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. **The New England journal of medicine**, v. 314, n. 10, p. 614–619, mar. 1986.
- 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 international**, v. 93, n. 4, p. 789–796, abr. 2018.
- BALDWIN, D. S. et al. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. **The American journal of medicine**, v. 62, n. 1, p. 12–30, jan. 1977.

BANFI, G. et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 18, n. 2, p. 240–248, ago. 1991.

BARBER, C. et al. Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 7, n. 5, p. 757–764, maio 2012.

BARRERA-VARGAS, A et al. Renal thrombotic microangiopathy in proliferative lupus nephritis: risk factors and clinical outcomes. A case–control study. **J Clin Rheumatol**, v. 22, n. 5, p. 235–240, ago. 2016.

BETSUYAKU, T. et al. A secondary amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 32, n. 5, p. 391–394, maio 1993.

BORCHERS, A. T. et al. Lupus nephritis: a critical review. **Autoimmunity reviews**, v. 12, n. 2, p. 174–194, dez. 2012.

BOSMANS, J. L. et al. Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts. **Transplantation**, v. 69, n. 11, p. 2388–2394, jun. 2000.

CHAN, C. N. et al. An unusual case of systemic lupus erythematosus with isolated hypoglossal nerve palsy, fulminant acute pneumonitis, and pulmonary amyloidosis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 48, n. 3, p. 236–239, mar. 1989.

CHEN, S. et al. Pathological spectrums and renal prognosis of severe lupus patients with rapidly progressive glomerulonephritis. **Rheumatology international**, v. 35, n. 4, p. 709–717, abr. 2015.

CHEUNSUCHON, B. et al. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 12, n. 5, p. 474–480, out. 2007.

CHIN, H. J. et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. **American journal of nephrology**, v. 20, n. 1, p. 57–63, 2000.

CHU, H. et al. Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. **Lupus**, v. 23, n. 1, p. 20–30, 2014.

COSTALLAT, L. T. L. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 1, p. 1–21, 2014.

COUSER, W. G. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 13 Suppl 1, p. 10–15, 1998.

D'AGATI, V. Renal diseases in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. In: JENNETTE, J. Charles et al. **Heptinstall's Pathology of the Kidney**. Philadelphia: Lippicott-Raven, 2007.

DAUGAS, E. et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 13, n. 1, p. 42–52, jan. 2002.

DE AZEVEDO, F. V. A. et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. **Rheumatology international**, v. 38, n. 10, p. 1777–1789, out. 2018.

DESCOMBES, E. et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. **Medicine**, v. 76, n. 5, p. 355–368, set. 1997.

DOOLEY, MA. Clinical and epidemiologic features of lupus nephritis. In: WALLACE, DJ ; HAHN , BH. **Dubois's lupus erythematosus**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2003. *E-book*.

DUBE, G. K. et al. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. **Clinical nephrology**, v. 57, n. 2, p. 120–126, fev. 2002.

ERRE, GL et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. **Rheumatol Int**, v. 34, n. 4, p. 535–541, abr. 2014.

FAVA, A.; PETRI, M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. **Journal of Autoimmunity**, v. 96, n. September, p. 1–13, 2019.

FELTEN, R. et al. 10 most important contemporary challenges in the management of SLE. **Lupus Science and Medicine**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2019.

GALEAZZI, M. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 16, n. 5, p. 541–546, 1998.

GIANNICO, G.; FOGO, A. B. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 8, n. 1, p. 138–145, jan. 2013.

GOMEZ-PUERTA, J. A. et al. Proliferative lupus nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus and longstanding secondary amyloid nephropathy. **Clinical rheumatology**, v. 28, n. 1, p. 95–97, jan. 2009.

GRISHMAN, E.; VENKATASESHAN, V. S. Vascular lesions in lupus nephritis. **Mod Pathol.**, v. 1, n. 3, p. 235–241, maio 1988.

HAAS, M. Collapsing Glomerulopathy in Systemic Lupus Erythematosus: An Extreme Form of Lupus Podocytopathy? **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 6, p. 878–880, 2012.

HERNANDEZ-MOLINA, G. et al. Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without antiphospholipid syndrome. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 33, n. 4, p. 503–508, 2015.

HERTIG, A. et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 40, n. 6, p. 1179–1184, dez. 2002.

HOCHBERG, M. Updating the American College of Rheumatology. **Arthritis Rheum.**, v. 40, n. 9, p. 1725, set. 1997.

HORINO, T. et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with systemic lupus erythematosus. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 1, p. 230–238, fev. 2006.

HU, W. et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 11, n. 4, p. 585–592, abr. 2016.

HU, W. X. et al. Clinical characteristics and prognosis of diffuse proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. **Lupus**, v. 19, n. 14, p. 1591–1598, dez. 2010.

HUANG, J. et al. Renal Interstitial Arteriosclerotic Lesions in Lupus Nephritis Patients: A Cohort Study from China. **PloS one**, v. 10, n. 11, p. e0141547, 2015.

ILLEI, G. G. et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. **Annals of internal medicine**, v. 135, n. 4, p. 248–257, ago. 2001.

JARROT, P.-A. et al. Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. **Medicine**, v. 95, n. 22, p. e3748, maio 2016.

KASPER, Dennis L. et al. **Medicina interna de Harrison**. 17. ed. Porto Alegre: AMGH, 2009.

KRAFT, S. W. et al. Glomerular Podocytopathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 175–179, 2005.

LAURINAVICIUS, A.; RENNKE, H. G. Collapsing glomerulopathy—a new pattern of renal injury. **Seminars in diagnostic pathology**, v. 19, n. 3, p. 106–115, ago. 2002.

LECH, M.; ANDERS, H.-J. The pathogenesis of lupus nephritis. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 24, n. 9, p. 1357–1366, set. 2013.

LETCHUMANAN et al. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**, v. 48, n. 4, p. 399–403, abr. 2009.

MAZZUCCO, G. et al. The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 25, n. 10, p. 3401–3408, out. 2010.

MCCLURE, M.; JONES, R. Update on Lupus Nephritis for GPs. **Lupus**, v. 27, n. 1_suppl, p. 11–14, out. 2018.

MCCONVILLE, E. et al. Development of lupus nephritis in a patient with previous scleroderma renal crisis. **Lupus**, v. 27, n. 10, p. 1732–1734, set. 2018.

MEJIA-VILET, J. M. et al. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. **Lupus**, v. 26, n. 10, p. 1042–1050, set. 2017.

MELO, N. C. V et al. Collapsing glomerulopathy associated with proliferative lupus nephritis: reversible acute kidney injury. **Lupus**, v. 20, n. 1, p. 98–101, jan. 2011.

MOHAN, C.; PUTTERMAN, C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 11, n. 6, p. 329–341, 2015.

MOK, C. C.; LAU, C. S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Journal of clinical pathology**, v. 56, n. 7, p. 481–490, jul. 2003.

MONTEIRO, P. et al. [Secondary amyloidosis and systemic lupus erythematosus]. **Acta reumatologica portuguesa**, v. 34, n. 2B, p. 400–404, 2009.

MOREL-MAROGER, L. et al. The course of lupus nephritis: contribution of serial renal biopsies. **Advances in nephrology from the Necker Hospital**, v. 6, p. 79–118, 1976.

MUEHRCKE, R. C. et al. Lupus nephritis: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. **Medicine**, v. 36, n. 1, p. 1–145, fev. 1957.

NISHIHARA, G. et al. Systemic lupus erythematosus in a patient with remitting minimal change nephrotic syndrome. **Clinical nephrology**, v. 48, n. 5, p. 327–330, nov. 1997.

ORTEGA, L. M. et al. Lupus nephritis: Pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. **Lupus**, v. 19, n. 5, p. 557–574, 2010.

PETRI, M. et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheum.**, v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012.

POLLAK, V. E. et al. The clinical course of lupus nephritis: relationship to the renal histologic findings. **Perspectives in nephrology and hypertension**, v. 1 Pt 2, n. 0, p. 1167–1181, 1973.

POLLAK, V. E.; PIRANI, C. L. Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus. **Mayo Clinic proceedings**, v. 44, n. 9, p. 630–644, set. 1969.

PONS-ESTEL, G. J. et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. **Journal of autoimmunity**, v. 76, p. 10–20, jan. 2017.

POPE, J. E. Scleroderma overlap syndromes. **Current opinion in rheumatology**, v. 14, n. 6, p. 704–710, nov. 2002.

PORTA, C; CAPORALI, R; MONTECUCCO, C. Thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmunity: a tale of shadows and suspects. **Haematologica**, v. 84, n. 3, 260–269, mar. 1999.

QUEFFEULOU, G. et al. AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus: an unusual complication. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 13, n. 7, p. 1846–1848, jul. 1998.

RIDLEY, M. G.; MADDISON, P. J.; TRIBE, C. R. Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 43, n. 4, p. 649–650, ago. 1984.

ROMAN, MJ et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, v. 349, n. 25, p. 2399–2406, dez. 2003.

SALVATORE, S. P. et al. Collapsing glomerulopathy in 19 patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 7, n. 6, p. 914–925, jun. 2012.

SCHWARTZ, M. M.; ROBERTS, J. L.; LEWIS, E. J. Necrotizing glomerulitis of systemic lupus erythematosus. **Human pathology**, v. 14, n. 2, p. 158–167, fev. 1983.

SEN, D.; ISENBERG, D. A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 12, n. 9, p. 651–658, 2003.

SERIZAWA, I. et al. Lymphadenopathy due to amyloidosis secondary to Sjogren syndrome and systemic lupus erythematosus detected by F-18 FDG PET. **Clinical nuclear medicine**, v. 32, n. 11, p. 881–882, nov. 2007.

SHIM, S. S.; CHUN, E. M.; SUNG, S. H. Unusual diffuse pulmonary amyloidosis in systemic lupus erythematosus: computed tomography findings. **Clinical imaging**, v. 35, n. 2, p. 156–159, 2011.

SILVA, GEB et al. **Lupus Renal Involvement – A case-based atlas**. New York: Nova Science Publishers, 2016.

SINGH, N. P. et al. Renal and systemic amyloidosis in systemic lupus erythematosus. **Renal failure**, v. 25, n. 4, p. 671–675, jul. 2003.

SOARES, M. F. et al. Classificações da Nefrite Lúpica: Metanálise e Proposta Atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal Classifications of Lupus Nephritis. **J Bras Nefrol**. v. 27, n. 3, p. 157-162, set. 2005.

SONG, D. et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. **Arthritis research & therapy**, v. 15, n. 1, p. R12, jan. 2013.

TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, v. 25, n. 11, p. 1271–1277, nov. 1982.

TAN, Y.; YU, F.; LIU, G. Diverse vascular lesions in systemic lupus erythematosus and clinical implications. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 23, n. 3, p. 218–223, maio 2014.

TEKTONIDOU, M. G. et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. **Arthritis and rheumatism**, v. 50, n. 8, p. 2569–2579, ago. 2004.

TER BORG, E. J. et al. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology international**, v. 8, n. 3, p. 141–143, 1988.

TOVAR, L. P. et al. Lupus eritematoso sistêmico y amiloidosis: una asociación poco frecuente. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 22, p. 59–62, 2015.

TUNGEKAR, M. F.; WALLER, S.; CLOTHIER, J. C. Collapsing glomerulopathy in a girl with systemic lupus erythematosus. **Pediatric nephrology (Berlin, Germany)**, v. 26, n. 5, p. 809–813, maio 2011.

TURNER-STOKES, T. et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. **Kidney international**, v. 92, n. 5, p. 1223–1231, nov. 2017.

UCHIDA, K.; NITTA, K. Recent advances in the treatment of lupus nephritis. **Clin Exp Nephrol**, v. 26, n. 2, p. 202–213, abr. 2012.

UROWITZ, MB et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. **Am J Med**, v. 60, n. 2, p. 221–225, fev. 1976.

VASOO, S; THUMBOO, J; FONG, KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. **Lupus**, v. 11, n. 7, p. 443–450, jul. 2002.

WALDMAN, M.; MADAIO, M. P. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. **Lupus**, v. 14, n. 1, p. 19–24, 2005.

WANG, Y. T. et al. A case of minimal-change nephrotic syndrome in pediatric lupus erythematosus: just a coincidence? **Lupus**, v. 15, n. 4, p. 244–247, 2006.

WEENING, J. J. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **Kidney international**, v. 65, n. 2, p. 521–530, fev. 2004.

WESTLAKE, S.; EDWARDS, C. J. Pulmonary nodular amyloidosis and systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 14, n. 8, p. 639–640, 2005.

WU, L. H. et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. **Kidney international**, v. 83, n. 4, p. 715–723, abr. 2013.

YU, F. et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. **Nature reviews. Nephrology**, v. 13, n. 8, p. 483–495, ago. 2017.

YU, F.; TAN, Y.; ZHAO, M.H. Lupus nephritis combined with renal injury due to thrombotic thrombocytopaenic purpura-haemolytic uraemic syndrome. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 25, n. 1, p. 145–152, jan. 2010.

ZAMPELI, E. et al. A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. **Journal of Autoimmunity**, v. 78, p. 1–10, mar. 2017.

ZHENG, H et al. Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases. **Arthritis Res Ther**, v. 11, n. 3, R93, jun. 2009.

ANEXOS

1. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

