

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Doutorado Acadêmico

MONIQUE PEREIRA RÊGO MUNIZ

**LESÕES VASCULARES RENAIIS COMO FATORES
PROGNÓSTICOS NA NEFRITE LÚPICA**

São Luís
2025

MONIQUE PEREIRA RÊGO MUNIZ

**LESÕES VASCULARES RENAI COMO FATORES
PROGNÓSTICOS NA NEFRITE LÚPICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Maranhão,
como requisito parcial para obtenção do
título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gyl Eanes Barros
Silva.

Co-orientadora: Profa. Dra. Janielle
Ferreira de Brito Lima

São Luís

2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Pereira Rêgo Muniz, Monique.

LESÕES VASCULARES RENAIIS COMO FATORES PROGNÓSTICOS NA
NEFRITE LÚPICA / Monique Pereira Rêgo Muniz. - 2025.
98 f.

Coorientador(a) 1: Janielle Ferreira de Brito Lima.

Orientador(a): Gyl Eanes Barros Silva.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Nefrite Lúpica. 3.
Vasculite. 4. Microangiopatia Trombótica. 5.
Aterosclerose. I. Eanes Barros Silva, Gyl. II. Ferreira
de Brito Lima, Janielle. III. Título.

MONIQUE PEREIRA RÊGO MUNIZ

LESÕES VASCULARES RENAIIS COMO FATORES PROGNÓSTICOS NA NEFRITE LÚPICA

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Maranhão,
como requisito parcial para obtenção do
título de Doutora em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 10/12/25.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Edgard Torres dos Reis Neto (1º Examinador)
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Precil Diego Miranda de Menezes Neves (2º Examinador)
Universidade de São Paulo/ Hospital Alemão Oswaldo Cruz- SP

Profª. Dra. Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro (3ª Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo (4ª Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão

“Sabemos que todas as coisas cooperam para o bem daqueles que amam a Deus”

— *Romanos 8:28*

Dedico esta conquista a vovô Newton (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador, Professor Dr. Gyl Eanes Barros Silva, agradeço a oportunidade, dedicação e grande incentivo, e por sempre estar disponível para amenizar as dificuldades dessa travessia.

À minha querida co-orientadora, Professora Dra. Janielle Ferreira de Brito Lima, agradeço a dedicação e paciência de me ensinar a trilhar os caminhos mais difíceis da estatística.

Aos professores Edgard Torres dos Reis Neto, Natalino Salgado Filho e Precil Diego Miranda de Menezes Neves pelas valiosas contribuições no Exame de Qualificação.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – UFMA, pelos valiosos ensinamentos, e aos colegas do Programa, alguns com os quais firmei laços de sincera e afetiva amizade.

Aos colegas do Hospital Universitário Presidente Dutra e do Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica, que sempre me deram força e incentivo nos momentos difíceis, facilitando o que parecia ser impossível: Alessa, Bruno, Thina, Marcos, Andressa e João Eduardo.

Aos pacientes anônimos que, mesmo sem saber, inspiraram este trabalho — e a todos que lutam contra o lúpus, por sua coragem silenciosa.

A todos os meus amigos, que souberam entender meus momentos nessa trajetória, dando-me apoio e proferindo palavras de força e carinho.

À minha família, base de sustentação para minha chegada até aqui nesta caminhada: mãe, pai, Juju, Juninho, amo vocês.

Ao meu marido, Danilo, de forma muito especial, por ser meu maior incentivador, por ser a sustentação que não me deixou cair nos momentos mais críticos e por ser amor e carinho nos pequenos detalhes, o que deixou esta caminhada menos árdua. Sem você, Dan, esta tese não seria possível.

Aos meus companheiros das noites insones em que escrevi esta tese, Sol, Lua e Mike.

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

RESUMO

Introdução: A nefrite lúpica (NL) é uma das principais causas de morbimortalidade do lúpus eritematoso sistêmico. Seu diagnóstico e prognóstico, segundo a classificação da ISN/RPS, dependem basicamente de dados referentes aos glomérulos e tubulointerstício, o que não reflete inteiramente a fisiopatologia da doença. Nesse contexto, as lesões vasculares renais (LVRs) têm sido cada vez mais estudadas como determinantes de pior prognóstico renal na NL, mas são pouco descritas na população brasileira.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva multicêntrico com 440 pacientes com NL confirmada por biópsia (2014–2024), divididos em grupos com e sem LRV. As LVR foram subdivididas em esclerose arterial (EA), microangiopatia trombótica (MAT), vasculopatia lúpica não inflamatória (VNNI) e vasculite renal verdadeira (VRV). Um modelo linear generalizado foi utilizado para investigar a associação entre as LVR e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no momento da biópsia. Num segundo momento, 212 pacientes foram avaliados durante um seguimento de 2 anos, e as diferenças nas TFGe entre os grupos foi avaliada através de uma modelo linear misto. Nos dois momentos, os modelos foram ajustados por variáveis de confusão baseadas em um modelo teórico causal definido por *Directed Acyclic Graph* (DAG).

Resultados: No momento da biópsia renal, pacientes com EA e MAT eram mais hipertensos, com TFG menor e maior índice de cronicidade e fibrose intersticial/atrofia tubular. Apresentar sinais de MAT à biópsia renal associou-se ainda a maior necessidade de diálise aguda. No modelo ajustado, EA, MAT e VNNI permaneceram independentemente associadas a menor TFGe (reduções médias de 15,4, 24,2 e 18,5 mL/min/1,73 m²; $p < 0,05$). Durante o seguimento, os pacientes sem lesão vascular apresentaram níveis mais elevados e aumento consistente da TFGe durante os 24 meses de seguimento. MAT apresentou média de TFGe menor que os pacientes sem lesão, com posterior recuperação parcial. EA apresentou média de TFGe persistentemente mais baixa em relação aos pacientes sem lesão. MAT e EA comportaram-se como fatores de risco independentes para menor recuperação da TFGe após o tratamento.

Conclusão: Na população brasileira, EA, MAT e VNNI configuram marcadores de disfunção renal na NL. Esses achados reforçam o papel prognóstico das lesões vasculares renais em pacientes com NL.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, vasculite, microangiopatia trombótica, aterosclerose.

ABSTRACT

Introduction: Lupus nephritis (LN) is one of the leading causes of morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. Its diagnosis and prognosis, according to the ISN/RPS classification, are primarily based on glomerular and tubulointerstitial findings, which do not fully capture the disease's pathophysiology. In this context, renal vascular lesions (RVLs) have increasingly been studied as important determinants of poor renal outcomes in LN, yet remain underreported in the Brazilian population.

Methods: This was a multicenter retrospective cohort study including 440 patients with biopsy-proven LN (2014–2024), stratified into groups with and without RVLs. The RVLs were categorized into arterial sclerosis (AS), thrombotic microangiopathy (TMA), non-inflammatory lupus vasculopathy (NILV), and true renal vasculitis (TRV). A generalized linear model was used to assess the association between RVLs and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at the time of biopsy. In a second phase, 212 patients were followed for two years, and differences in eGFR between groups were analyzed using a linear mixed model. In both analyses, models were adjusted for confounding variables based on a theoretical causal framework defined by a Directed Acyclic Graph (DAG).

Results: At the time of renal biopsy, patients with AS and TMA were more frequently hypertensive and exhibited lower eGFR, higher chronicity index, and greater interstitial fibrosis/tubular atrophy. The presence of TMA was also associated with a higher need for acute dialysis. In adjusted models, AS, TMA, and NILV remained independently associated with lower eGFR (mean reductions of 15.4, 24.2, and 18.5 mL/min/1.73 m², respectively; $p < 0.05$). During follow-up, patients without vascular lesions had consistently higher and progressively improving eGFR over 24 months. TMA was associated with lower baseline eGFR followed by partial recovery, while AS was associated with persistently reduced eGFR. Both TMA and AS emerged as independent risk factors for impaired eGFR recovery after treatment.

Conclusion: In the Brazilian population, AS, TMA, and NILV are markers of renal dysfunction in LN. These findings underscore the prognostic relevance of renal vascular lesions in patients with LN.

Keywords: lupus erythematosus, systemic; lupus nephritis; vasculitis; thrombotic microangiopathy; atherosclerosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico	3
2.2 Nefrite Lúpica	5
2.2.1 Alterações vasculares na Nefrite Lúpica	8
3 OBJETIVOS	13
3.1 Geral	13
3.2 Específicos	13
4 RESULTADOS	14
4.1 Capítulo 1 – Lesões vasculares renais na nefrite lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro	14
4.2 Capítulo 2 – Lesões Vasculares Renais como fatores de pior prognóstico na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro	33
4.3 Capítulo 3 – <i>Baseline and long-term follow-up of patients with True Renal Lupus Vasculitis: insights from a Brazilian cohort</i>	52
4.4 Capítulo 4 – <i>Renal involvement in systemic lupus erythematosus</i>	68
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
6 CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS	83
ANEXOS	87
Anexo A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa do HUUFMA	88

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AU	Alterações Urinárias Assintomáticas
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
LAC	Anticoagulante Lúpico
ANCA	Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos
anti-B2GPI	Anticorpos Antibeta2 Glicoproteína 1
aCL	Anticorpos Anticardiolipina
BRA	Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2021</i>
DAG	<i>Directed Acyclic Graph</i>
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
DRIM	Doença Reumática Imunomediada
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EA	Esclerose Arterial
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAN	Anticorpos Antinuclear
FIAT	Fibrose Intersticial e Atrofia Tubular
GLM	Modelo de Regressão Linear Generalizada
GN	Glomerulonefrite
GMRP	Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IF	Imunofluorescência
IA	Índice de Atividade
IC	Índice de Cronicidade
IECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IIQ	Intervalo Interquartil
IRA	Insuficiência Renal Aguda
ISN/RPS	<i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LAC	Anticoagulante lúpico
LIME	Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica
LVR	Lesões Vasculares Renais
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MAT	Microangiopatia Trombótica
ME	Microscopia Eletrônica
ML	Microscopia de Luz

MLM	Modelo Linear Misto
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NTA	Necrose Tubular Aguda
NL	Nefrite lúpica
PL	Podocitopatia lúpica
PTT	Púrpura Trombocitopênica Trombótica
SAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TRS	Terapia Renal Substitutiva
VRV	Vasculite Renal Verdadeira
VNNI	Vasculopatia Necrosante Não Inflamatória

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1. Critérios <i>European League Against Rheumatism</i> e do <i>American College of Rheumatology</i> (EULAR/ACR) de 2019.	4
Tabela 2. Classificação da nefrite lúpica da ISN/RPS 2003.	7
Tabela 3. Índices de atividade e cronicidade modificados do NIH.	7
Tabela 4. Lesões vasculares renais segundo suas características na microscopia de luz, imunofluorescência e microscopia eletrônica.	9

RESULTADOS

Capítulo 1 – Lesões Vasculares Renais na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro

Tabela 1. Distribuição das características clínicas, laboratoriais, e histopatológicos de acordo com os tipos de lesões vasculares renais em pacientes com nefrite lúpica.	23
Tabela 2. Modelagem linear generalizada da associação entre as lesões vasculares renais e a taxa de filtração glomerular de pacientes com nefrite lúpica.	25

Capítulo 2 – Lesões Vasculares Renais como fatores de pior prognóstico na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro

Tabela 1. Características clínicas, laboratoriais e histológicas dos pacientes com nefrite lúpica de acordo com a presença das lesões vasculares renais.	42
Tabela 2. Modelo linear misto ajustado e não ajustado das diferenças na taxa de filtração glomerular estimada ao longo do tempo, de acordo com o tipo de lesão vascular.	44

Capítulo 3 – *Baseline and long-term follow-up of patients with True Renal Lupus Vasculitis: insights from a Brazilian cohort*

Table 1. True Renal Lupus Vasculitis in Brazilian patients	64
Table 2. Clinical and histologic characteristics of case series of True Renal Lupus Vasculitis	65

Capítulo 4 – *Renal involvement in systemic lupus erythematosus*

Table 1. Forms of renal involvement in SLE.	70
--	----

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Vasculopatia necrosante não inflamatória.	10
Figura 2. Microangiopatia trombótica.	11
Figura 3. Vasculite Renal Verdadeira.	12

RESULTADOS

Capítulo 1 – Lesões Vasculares Renais na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro

Figura 1. Modelo teórico da associação entre a presença de lesões vasculares renais e a taxa de filtração glomerular em pacientes com nefrite lúpica.	19
Figura 2. Fluxograma do estudo.	20
Figura 3. Distribuição da naturalidade dos pacientes com nefrite lúpica cujas biópsias foram incluídas no estudo.	21

Capítulo 2 – Lesões Vasculares Renais como fatores de pior prognóstico na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro

Figura 1. Modelo teórico da associação entre a presença de lesões vasculares renais e a redução da função renal em pacientes com nefrite lúpica.	38
Figura 2. Procedência das biópsias renais de pacientes com nefrite lúpica por estado brasileiro.	40
Figura 3. Médias ajustadas e não ajustadas da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ao longo do tempo, de acordo com o tipo de lesão vascular renal.	43

Capítulo 3 – *Baseline and long-term follow-up of patients with True Renal Lupus Vasculitis: insights from a Brazilian cohort*

Figure 1. Kidney biopsy findings in patients with True Renal Lupus Vasculitis.	66
Figure 2. Kidney survival of Brazilian patients with True Renal Lupus Vasculitis.	67

Capítulo 4 – *Renal involvement in systemic lupus erythematosus*

Figure 1. Lupus nephritis.	70
-----------------------------------	----

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica, caracterizada pela presença de autoanticorpos contra antígenos nucleares, deposição de imunocomplexos e inflamação crônica em órgãos-alvo clássicos, como pele, articulações e rins. O curso da doença é variável e a inflamação persistente tem o potencial de causar danos aos órgãos e, em casos críticos, consequências graves para a saúde e mortalidade prematura (Hoi et al., 2024).

Embora possa acometer essencialmente qualquer órgão ou tecido, uma das mais severas apresentações do LES é a nefrite lúpica (NL), que permanece como uma causa substancial de morbidade e mortalidade (Borchers et al., 2012). A NL constitui uma complicação frequente da doença, presente em cerca de 50% dos pacientes (McClure; Jones, 2018). Nestes casos, a biópsia renal continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico e o acompanhamento da nefrite (Omer et al., 2024). Assim, quando realizada no início do curso da doença, a biópsia renal permite diagnóstico precoce, avaliação de atividade e cronicidade e detecção de nefrite não mediada por imunocomplexos (Rodriguez-Ramirez; Wiegley; Mejia-Vilet, 2024).

Segundo recomendações amplamente utilizadas (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024), as biópsias renais devem ser lidas por um patologista renal experiente e classificadas de acordo com a classificação da *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS), proposta em 2003 (Weening et al., 2004) e revisada em 2018 (Bajema et al., 2018). Entretanto, apesar da possibilidade de a NL afetar todos os compartimentos renais (glomerular, tubulointersticial e vascular), é o compartimento glomerular que classicamente recebe destaque, seguido pelo compartimento tubulointersticial. Por conseguinte, a classificação, de certa forma, omite o compartimento vascular e ignora os mecanismos fisiopatológicos da doença como um todo, o que tem sido alvo recorrente de críticas (Silva et al., 2016).

A fim de sistematizar a avaliação das lesões do compartimento vascular presentes na NL, Appel e colaboradores descreveram 4 tipos histológicos de lesão vascular presentes em biópsias renais de pacientes com LES, a saber: 1) depósitos vasculares de imunocomplexos; 2) vasculopatia necrotizante não inflamatória; 3) microangiopatia trombótica; e, 4) vasculite renal verdadeira (Appel; Pirani; D'Agati, 1994). Estudos posteriores demonstraram que o acometimento vascular renal na NL é proeminente, chegando a acontecer em até 80% dos

pacientes com LES, e parece conferir piores desfechos de sobrevida renal (Barber et al., 2012; Chu et al., 2014a; Descombes et al., 1997; Mejía-Vilet et al., 2017; Wu et al., 2013). Uma metanálise também associou eventos cardiovasculares e mortalidade com as lesões vasculares renais (LVR) (Rodríguez-Almaraz et al., 2021).

Assim, uma vez que a classificação atual de NL não avalia as lesões vasculares renais como fator prognóstico da doença renal no LES, este estudo se propõe a avaliar a influência destas lesões na sobrevida renal de pacientes com LES, no contexto da população brasileira. Esta abordagem se faz oportuna porque, cada vez mais, as LVR vêm sendo reconhecidas como importantes na patogênese da doença e no prognóstico de pacientes com NL. Com isso, espera-se que uma maior atenção seja dada a esse compartimento renal e à fisiopatologia envolvida, de modo que novas alternativas terapêuticas sejam criadas, a fim de melhorar a sobrevida renal e a qualidade de vida do paciente com NL.

Esta tese está redigida em forma de artigos, apresentados na seção Resultados como Capítulos 1 a 4. Os dois primeiros capítulos apresentam os artigos “Lesões Vasculares Renais na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro” e “Lesões Vasculares Renais como fatores prognósticos na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro” a serem submetidos aos periódicos *Lupus* e *Journal of Nephrology*, respectivamente. O capítulo 3 se refere ao artigo “Baseline and long-term follow-up of patients with True Renal Lupus Vasculitis: insights from a Brazilian cohort” submetido ao periódico *Clinical Kidney Journal*. O capítulo 4 refere-se ao artigo de revisão “Renal involvement in systemic lupus erythematosus: additional histopathological lesions” publicado no periódico *Archives of Medical Science*.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

O LES é uma doença autoimune crônica e heterogênea na qual 30–50% dos pacientes desenvolvem danos a diversos órgãos dentro de 5 anos após o diagnóstico (Dai; Fan; Zhao, 2025). Envolvimento articular, manifestações cutâneas, citopenias e nefrite lúpica (NL) são relativamente comuns, mas a doença pode virtualmente afetar qualquer órgão e, muitas vezes, de maneiras diferentes. Além disso, as manifestações ocorrem em inúmeras combinações e podem desenvolver-se a qualquer tempo ao longo da doença (Aringer; Toro-Domínguez; Alarcón-Riquelme, 2023).

A etiologia do LES permanece incompletamente compreendida. No entanto, é reconhecida como uma condição multifatorial com distribuição heterogênea, influenciada por uma interação complexa de predisposição genética, epigenética, origem racial/étnica, exposições ambientais e determinantes socioeconômicos (Dai; Fan; Zhao, 2025). A patogênese do LES inclui comprometimento na eliminação de ácidos nucleicos, aumento da resposta do interferon tipo I, desregulação da tolerância das células B causando aumento da síntese de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, resultando em danos a múltiplos órgãos (Crow, 2023).

Não é uma doença rara: a incidência global de LES é de aproximadamente 5,14 (1,4 a 15,13) por 100.000 pessoas/ano; e a prevalência global e a população mundial afetada são estimadas em 43,7 (15,87 a 108,92) por 100.000 pessoas e 3,41 milhões de pessoas, respectivamente, em sua maioria mulheres entre a puberdade e a menopausa (Kaul et al., 2016; Tian et al., 2023). No Brasil, a prevalência estimada é de 52,3 casos por 100.000 habitantes, com disparidades geográficas significativas (Martyres et al., 2025).

Devido à complexidade da doença, o diagnóstico do LES não tem sido tarefa fácil. Assim, ao longo do tempo, o estabelecimento de critérios de classificação para o LES foi essencial para o seu diagnóstico, além de moldar os conceitos da doença (Aringer; Petri, 2020). Do início, com os critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1982 (Tan et al., 1982), até mais recentemente com os critérios *European League Against Rheumatism* e do *American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) de 2019 (Aringer et al., 2019), foi-se aprimorando os parâmetros, condensando a lista de itens e alterando a sua

estrutura geral, a ponto de se conseguir uma sensibilidade de 96% e especificidade de 89% para o diagnóstico de LES com base nos critérios atuais (Tabela 1) (Aringer et al., 2021).

Tabela 1. Critérios *European League Against Rheumatism* e do *American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) de 2019.

Domínios	Pontuação
Constitucional	
Febre	2
Cutâneo	
Alopecia não cicatricial	2
Úlceras orais	2
Lúpus cutâneo subagudo ou Lúpus Eritematoso Discoide	4
Lúpus cutâneo agudo	6
Articular	
Sinovite ou dor à palpação ≥ 2 articulações e rigidez matinal ≥ 30 minutos	6
Neurológico	
Delírio	2
Psicose	3
Convulsão	5
Serosas	
Derrame pleural ou pericárdico	5
Pericardite aguda	6
Hematológico	
Leucopenia	3
Plaquetopenia	4
Hemólise autoimune	4
Renal	
Proteinúria $\geq 0,5$ g/24 horas	4
Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V	8
Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV	10
Anticorpos antifosfolipídicos	
aCL (IgG > 400 PL ou anti-B2GPI IgG > 40) ou LAC+	2
Domínio complemento	
C3 baixo ou C4 baixo	3
C3 e C4 baixos	4
Anticorpos altamente específicos	
Anti-dsDNA	6
Anti-Smith	6

Fonte: Adaptado de ARINGER et al., 2019. aCL: Anticorpos anticardiolipina; anti-B2GPI: Anticorpos antibeta2 glicoproteína 1; LAC: Anticoagulante lúpico.

Assim, atualmente, de acordo com os critérios da EULAR/ACR (2019), utilizando os anticorpos antinucleares (FAN) como critério de entrada obrigatório e adicionando pesos individuais para todos os itens dos critérios, o paciente pode ser diagnosticado com LES se tiver pontuação ≥ 10 (Aringer et al., 2019). O diagnóstico precoce do LES (incluindo avaliação sorológica), a triagem regular para envolvimento de órgãos, especialmente a NL, o início imediato do tratamento visando à remissão ou, se isso não for possível, à baixa atividade da doença, e a adesão rigorosa ao tratamento são essenciais para prevenir crises e danos aos órgãos, melhorar o prognóstico e aumentar a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Essa necessidade de conscientização aumentada para sinais de envolvimento renal de início recente deve ser enfatizada, porque a NL representa um marco importante na história natural da doença e o atraso de seu diagnóstico tem profundas repercussões prognósticas (Fanouriakis et al., 2024).

2.2 Nefrite Lúpica

A nefrite lúpica (NL) é uma manifestação comum em indivíduos acometidos pelo LES: aproximadamente 50% dos pacientes com LES desenvolvem NL, e cerca de 10% destes desenvolvem doença renal terminal após 10 anos (Siegel; Sammaritano, 2024). Além disso, pacientes com NL tem taxa de mortalidade seis vezes maior que a população geral (Hocaoğlu et al., 2023).

A prevalência e a incidência da NL variam de acordo com a idade, o sexo, a etnia/raça e os critérios utilizados para o diagnóstico em diferentes coortes (por exemplo, o uso exclusivo de manifestações clínicas *versus* a incorporação de informações histológicas) (Parodis et al., 2025). No Brasil, estudos populacionais de prevalência de NL *stricto sensu* são raros. Assim a prevalência de NL costuma ser reportada como proporção entre biópsias renais de pacientes com glomerulopatias. No maior deles, a NL foi a causa secundária mais prevalente, correspondendo a 45,5% das 9617 biópsias avaliadas num período de 15 anos (Polito; De Moura; Kirsztajn, 2010).

Considerada como uma das manifestações orgânicas mais graves do LES, é caracterizada pela perda de tolerância imunológica ao material nuclear endógeno, cujos fatores etiológicos envolvem autoanticorpos contra ácidos nucleicos endógenos, deposição de complexos imunes, armadilhas extracelulares de neutrófilos e ativação imune inata e adaptativa

(Yu et al., 2022). Aqui, a localização anatômica dos depósitos imunes provavelmente influencia tanto o mecanismo efetivo predominante quanto as manifestações clínicas e histológicas finais da doença (Couser, 1998). As interações entre as células renais residentes e as células inflamatórias infiltrantes ocorrem em cascatas inflamatórias, resultando em lesão endotelial (glomerulonefrite e vasculite), podocitopatia e lesão túbulo-intersticial, o que se manifesta clinicamente pela presença de hematúria, leucocitúria, cilindrúria e proteinúria e graus variados de declínio da filtração glomerular (Mohan; Putterman, 2015).

Como os achados clínicos nem sempre se correlacionam com a extensão ou gravidade do envolvimento renal, a biópsia renal continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico e o acompanhamento da NL (Omer et al., 2024). De acordo com os critérios de classificação da EULAR/ACR de 2019 para o LES, o paciente com FAN positivo como critério de entrada e com diagnóstico de NL comprovada por biópsia já preenche os critérios de classificação para o LES (Aringer et al., 2019).

Os primeiros estudos realizados com biópsias renais em pacientes com LES demonstraram que a evolução da doença está 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, todas elas baseando-se fortemente na patologia glomerular. A mais recente, proposta em 2003 pela *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS 2003) (Weening et al., 2004), está resumida na Tabela 2.

Na revisão da classificação da ISN/RPS 2003 proposta em 2018 (Bajema et al., 2018), descrita na Tabela 3, os índices de atividade e cronicidade do *National Institutes of Health* (NIH) foram modificados e incorporados à classificação.

Desta forma, a biópsia renal guia o tratamento de acordo com a classe histológica e pode trazer informações prognósticas através dos índices de atividade e cronicidade. Ainda hoje, porém, o manejo do LES continua sendo um desafio, devido à heterogeneidade do fenótipo da doença, à gravidade variável do envolvimento mesmo dentro do mesmo órgão, e à diferente eficácia dos medicamentos em diferentes subgrupos de pacientes e manifestações da doença. Pacientes com LES frequentemente necessitarão de múltiplos medicamentos durante o curso

da doença para alcançar e manter um controle suficiente. Para tal, foi importante que nos últimos anos se tenham registrado progressos significativos na forma de introdução de novos medicamentos para a doença (Kostopoulou et al., 2024).

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

Classe morfológica	Características histopatológicas
Classe I – NL mesangial mínima	Glomérulos normais à microscopia de luz (ML), mas com depósitos imunes a IF.
Classe II – NL mesangial proliferativa	Hipercelularidade mesangial pura em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial pela ML com depósitos imunes no mesângio. Pode haver poucos e isolados depósitos subepiteliais ou subendoteliais com visíveis à imunofluorescência (IF) ou à microscopia eletrônica (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.
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.
Classe V – NL membranosa	Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à ML e IF ou ME, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV.
Classe VI – NL esclerosante avançada	Esclerose glomerular global em $\geq 90\%$, sem atividade residual.

Fonte: adaptado de Weening et al. (2004) e Bajema et al. (2018). NL – nefrite lúpica; ML – microscopia de luz; IF – imunofluorescência; ME – microscopia eletrônica; GN – glomerulonefrite.

Tabela 3. Índices de atividade e cronicidade modificados do NIH.

Índice de Atividade	Definição	Score
Hipercelularidade endocapilar	Hipercelularidade endocapilar em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) dos glomérulos	0-3
Neutrófilos/Cariorrexe	Neutrófilos e/ou cariorrexe em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) dos glomérulos	0-3
Depósitos hialinos	Necrose fibrinóide em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) dos glomérulos	0-3
Necrose fibrinóide	<i>Wire loops</i> e/ou trombos hialinos em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) dos glomérulos	0-3 (x2)
Crescentes celulares/fibrocelulares	Crescentes celulares e/ou fibrocelulares em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) dos glomérulos	0-3 (x2)
Inflamação intersticial	Leucócitos intersticiais em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) do córtex	0-3
Total		0-24
Índice de Cronicidade	Definição	Score
Glomérulos escleróticos	Esclerose global e/ou segmentar em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) dos glomérulos	0-3
Crescentes fibrosas	Crescentes fibrosas em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) dos glomérulos	0-3
Atrofia tubular	Atrofia tubular em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) dos túbulos corticais	0-3
Fibrose intersticial	Fibrose intersticial em <25% (1+), 25-50% (2+), ou >50% (3+) no córtex	0-3
Total		0-12

Fonte: adaptado de Bajema et al. (2018).

Entretanto, 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 no tratamento da NL na década de 1980. Portanto, rápida ou eventualmente, metade dos pacientes com NL falham nessas modalidades terapêuticas e progridem para doença renal terminal (Clark; Trotter; Chang, 2015), o que leva ao questionamento sobre quais outras bases fisiopatológicas que influenciam na resposta terapêutica não estão sendo reconhecidos e/ou tratados pelos esquemas atualmente disponíveis.

De fato, ao considerar apenas os compartimentos glomerular e tubulointersticial como principais determinantes do prognóstico e do tratamento, a classificação de NL atualmente disponível, de certa forma, negligencia a fisiopatologia da doença renal no lúpus. Ademais, cada vez mais as lesões vasculares renais têm sido implicadas no prognóstico de pacientes com LES (Ding et al., 2020). Por isso, a escassez de informações alusivas às alterações vasculares na classificação atual de NL, mesmo sabendo-se do seu potencial de progressão independente, tem sido cada vez mais alvo de atenção e de críticas (Silva et al., 2016; Yu et al., 2017).

2.2.1 Alterações vasculares na Nefrite Lúpica

As complicações vasculares renais são comumente encontradas no LES, em cerca de 53,4% a 81,8% dos casos, a depender do centro. Além da glomerulonefrite, há evidências crescentes que mostram que as lesões vasculares renais (LVR) podem afetar negativamente os resultados renais a longo prazo (Ding et al., 2020).

A patogênese das LVR na NL não é totalmente compreendida. Resultados de modelos animais e experimentos em humanos com lúpus sugerem que a ativação e a disfunção das células endoteliais, além da contribuição da disfunção do sistema imunológico, especialmente a inflamação vascular induzida por imunocomplexos e os eventos trombóticos associados a anticorpos antifosfolipídicos, são mecanismos-chave no desenvolvimento dessas lesões, que precisam ser investigados mais a fundo (Atehortúa et al., 2017). Como até 1/3 dos pacientes com NL apresentam simultaneamente mais de dois tipos de lesões vasculares, seria de se esperar que houvesse algumas vias patogênicas comuns envolvidas em todos os tipos de lesões vasculares, embora cada lesão também possa ter seu próprio mecanismo único que causa uma apresentação característica distinta das demais (Ding et al., 2020).

As LVR presentes na NL foram inicialmente classificadas em 1994 por Appel et al. (Appel; Pirani; D'Agati, 1994). Histologicamente, são descritas como na Tabela 4.

Tabela 4. Lesões vasculares renais segundo suas características na microscopia de luz, imunofluorescência e microscopia eletrônica.

Classificação	Microscopia de luz	Imunofluorescência	Microscopia eletrônica
Esclerose arterial	Espessamento da parede arterial e estreitamento do lúmen vascular, produzidos pelo espessamento fibrótico da camada íntima e replicação da lâmina elástica interna.	Coram IgM e C3 apenas, sem IgG e IgA.	–
Depósitos não complicados de imunocomplexos	Artérias e arteríolas extraglomerulares geralmente normais, sem sinais de necrose, trombose ou infiltração inflamatória da parede vascular.	IgG, IgA, IgM e vários componentes do sistema complemento podem estar presentes na parede dos vasos.	Depósitos eletrodensos discretos, mais frequentemente sob o endotélio vascular ou dentro das membranas basais.
Microangiopatia trombótica	Arteríolas com edema endotelial e do espaço subendotelial; o lúmen pode estar estreitado e, por vezes, ocorre necrose fibrinoide. Pode haver hiperplasia mucoide e padrão em “casca de cebola”.	Presença de fibrinogênio/fibrina subendotelial; positividade para IgM, C3, C1q, IgG e IgA; trombos intravasculares com fluorescência positiva para fibrinogênio ou fibrina.	Edema e descolamento endotelial com alargamento da íntima; estruturas compatíveis com fibrina na parede vascular.
Vasculopatia necrosante não inflamatória	Vasos gravemente estreitados ou ocluídos por material hialino eosinofílico intimal/luminal; endotélio com edema e ruptura da membrana elástica e degeneração de miócitos; infiltrado inflamatório escasso.	Coloração para IgG, IgM, IgA, complemento e antígenos relacionados à fibrina nas paredes vasculares.	Depósitos maciços e confluentes de material granular eletrodense no interior e na parede dos vasos, com edema e perda endotelial.
Vasculite renal verdadeira	Infiltração inflamatória da íntima e média por neutrófilos e mononucleares, com necrose fibrinóide e ruptura das lâminas elásticas.	Coloração positiva para antígenos relacionados à fibrina; coloração fraca e variável para imunoglobulinas e complemento.	–

Fonte: adaptado de Ding Y. et al. (2019).

Clinicamente, as lesões também se comportam de formas bastante distintas.

A esclerose arterial (EA) 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, associada a uma menor taxa de remissão completa em pacientes com NL (Ma et al., 2025).

Os depósitos não complicados de imunocomplexos são altamente característicos de LES, mas isoladamente não têm demonstrado associação consistente e independente com pior prognóstico renal (Descombes et al., 1997). Entretanto, alguns autores têm sugerido que este tipo de lesão é o ponto de partida de outras lesões. Coletivamente, os depósitos de complexos imunes vasculares podem iniciar o dano endotelial dos vasos renais e, além disso, induzir a vasculopatia necrosante não inflamatória, alterações trombóticas e outras alterações vasculares (Chu et al., 2014b).

Destarte, a vasculopatia necrosante não inflamatória (VNNI) (Figura 1) pode representar a complicação de uma forma mais severa dos depósitos não complicados de imunocomplexos, que cursa clinicamente com hipertensão grave e perda rápida de função renal, com prognóstico reservado (Appel; Pirani; D'Agati, 1994). No estudo realizado por Chu et al. em 2014, pacientes com VNNI apresentaram mais parâmetros de LES ativo, incluindo maiores índices de leucopenia e leucocitúria não infecciosa, níveis mais elevados de creatinina sérica e valores mais baixos de hemoglobina. Além disso, todos os pacientes daquela série pertenciam às classes proliferativas da NL, com elevados índices de atividade e cronicidade (Chu et al., 2014b).

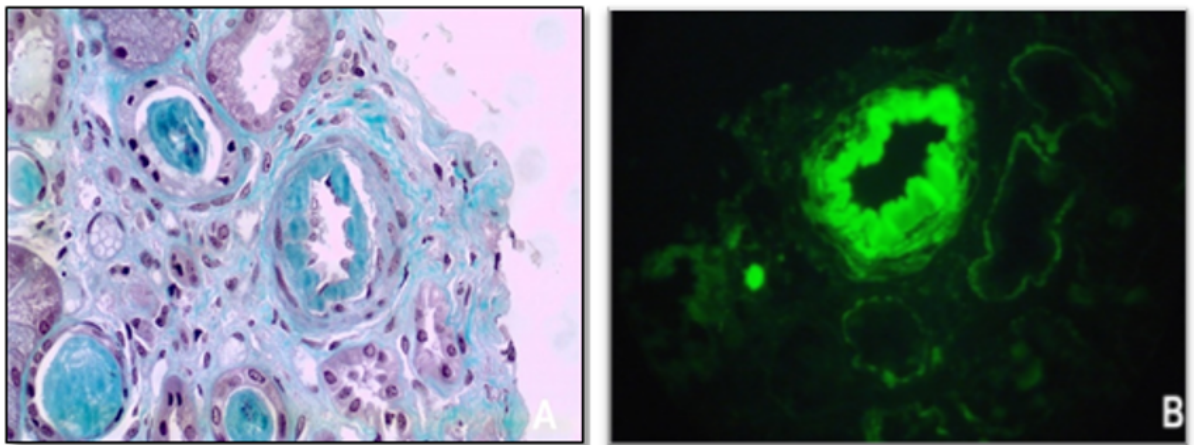


Figura 1. Vasculopatia necrosante não inflamatória. A) O lúmen de uma arteríola é estreitado por depósitos hialinos intimais sem inflamação da parede do vaso (tricroômico de Masson; x500). B) A micrografia de imunofluorescência mostra intensa coloração para C1q na íntima e média de uma arteríola (x400).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

A microangiopatia trombótica (MAT) (Figura 2) pode ocorrer em diferentes cenários, como na Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF), Síndrome Hemolítico-urêmica, Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), Síndrome de Sobreposição com Esclerodermia, Hipertensão Maligna, uso de inibidores de calcineurina, entre outros (Bayer et al., 2019). Pode ocorrer em qualquer classe de NL ou ser um achado isolado nestes pacientes. A maioria dos estudos concorda que a MAT cursa com pior função renal e reduz a sobrevida renal ao longo do tempo (Mejía-Vilet et al., 2017; Strufaldi et al., 2021; Wu et al., 2013).

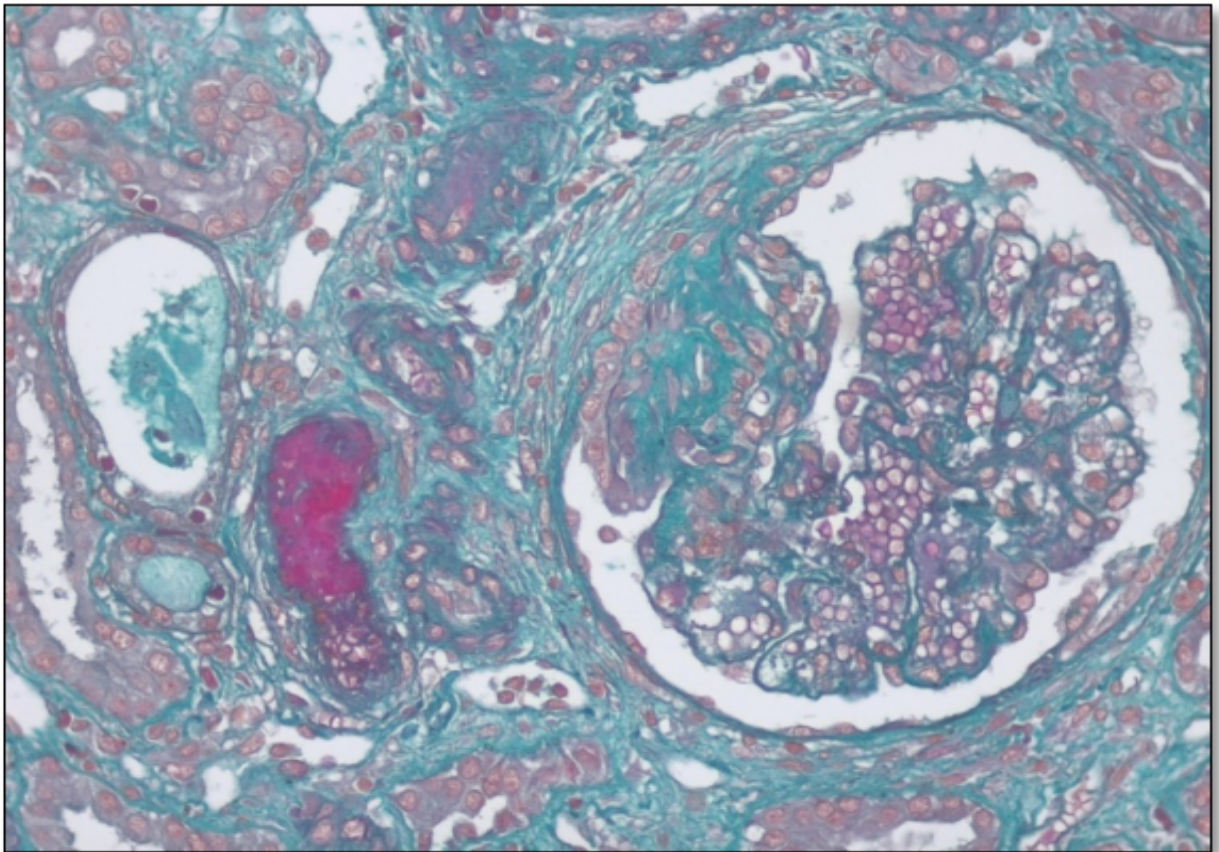


Figura 2. Microangiopatia trombótica. O glomérulo mostra alterações proliferativas, enquanto a arteríola mostra oclusão total por acúmulo intraluminal de fibrina e eritrócitos (tricroômico de Masson; x400). **Fonte:** os autores.

A vasculite renal verdadeira (VRV) (Figura 3) é a mais rara das LVR na NL. Está associada a pior função renal inicial, maior pressão arterial e taxas mais baixas de sobrevida renal em 5 anos, e, por isto, exige abordagem terapêutica agressiva. Por conseguinte, apesar de

pouco frequente, o reconhecimento e o tratamento precoce desta lesão é imprescindível (Muniz et al., 2023).

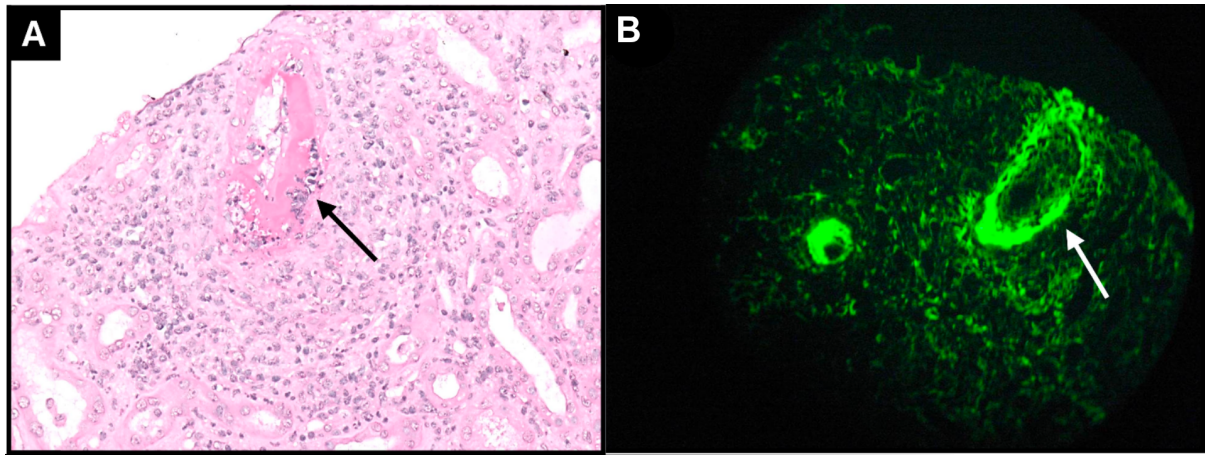


Figura 3. Vasculite Renal Verdadeira. A) Vasculite de uma artéria interlobular (seta preta), com intenso infiltrado inflamatório, necrose fibrinoide e ruptura da estrutura vascular (Hematoxilina e Eosina). B) Imunofluorescência destacando forte coloração na parede vascular na biópsia renal com soro anti-fibrinogênio (seta branca). **Fonte:** os autores.

A intervenção terapêutica para as LVR na NL permanece incerta, uma vez que os protocolos de tratamento atuais continuam baseando-se principalmente na patologia glomerular e tubulointersticial. As diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) e o II Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para Nefrite Lúpica propõem recomendações apenas para lesões de MAT envolvendo nefropatia SAF e PTT, nas quais a anticoagulação e a plasmaférese foram sugeridas separadamente (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024; Reis-Neto et al., 2024).

Ainda assim, apesar do seu potencial deletério sobre o prognóstico renal, a classificação de NL da ISN/RPS 2003 revisada em 2018 (Bajema et al., 2018) sugere que a doença vascular, quando presente, seja destacada apenas na forma de relato descritivo na biópsia renal e, por esta razão, pode ser facilmente omitida, ou até mesmo negligenciada, pelo patologista. Este é, portanto, o motivo maior de crítica à classificação e tema deste estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Avaliar a associação entre a presença das lesões vasculares renais e o prognóstico renal de pacientes com nefrite lúpica.

3.2 Específicos

- Descrever as características demográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes com nefrite lúpica submetidos a biópsia renal na população brasileira;
- Verificar a associação entre as diversas características clínicas, laboratoriais e histopatológicas de pacientes com e sem lesões vasculares no momento da biópsia renal;
- Averiguar a influência das lesões vasculares renais sobre a progressão da taxa de filtração ao longo do seguimento de pacientes com nefrite lúpica.

4. RESULTADOS

4.1 Capítulo 1 – Lesões Vasculares Renais na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro (a ser submetido ao *Journal of Nephrology*, Qualis A2, Fator de impacto 2.4)

Lesões Vasculares Renais na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro

Resumo

Introdução: A nefrite lúpica (NL) é uma das principais causas de morbimortalidade do lúpus eritematoso sistêmico. Seu diagnóstico e prognóstico, segundo a classificação da ISN/RPS, dependem basicamente de dados referentes aos glomérulos e tubulointerstício, o que não reflete inteiramente a fisiopatologia da doença. Nesse contexto, as lesões vasculares renais (LVR) têm sido cada vez mais estudadas como determinantes de pior prognóstico renal na NL, mas são pouco descritas na população brasileira.

Métodos: Estudo transversal multicêntrico com 440 pacientes com NL confirmada por biópsia (2014–2024), provenientes de 17 estados brasileiros, divididos em grupos com e sem LVR. As LVRs foram subdivididas em esclerose arterial (EA), microangiopatia trombótica (MAT), vasculopatia lúpica não inflamatória (VNNI) e vasculite renal verdadeira (VRV). Dados clínicos e histológicos foram comparados entre os grupos, e modelos lineares generalizados avaliaram associações independentes com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), a partir de ajuste mínimo de variáveis de confundimento obtido por *Directed Acyclic Graph* (DAG).

Resultados: LVR foram observadas em 38% da amostra (EA 21,8%; MAT 12,5%; VNNI 3%; VRV 1,1%). Pacientes com EA e MAT eram mais hipertensos, com TFGe menor e maior índice de cronicidade e fibrose intersticial/atrofia tubular. Apresentar sinais de MAT à biópsia renal associou-se ainda a anemia mais frequentes e maior necessidade de diálise no momento da biópsia. No modelo ajustado, EA, MAT e VNNI permaneceram independentemente associadas a menor TFGe (reduções médias de 15,4, 24,2 e 18,5 mL/min/1,73 m²; $p < 0,05$).

Conclusão: Na população brasileira, EA, MAT e VNNI configuram marcadores independentes de disfunção renal na NL. Esses achados reforçam o papel prognóstico das lesões vasculares renais em pacientes com NL.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, lesões vasculares renais, microangiopatia trombótica.

INTRODUÇÃO

A nefrite lúpica (NL) é uma manifestação comum em indivíduos acometidos pelo lúpus eritematoso sistêmico (LES): aproximadamente 50% dos pacientes com LES desenvolvem NL

ao longo do curso da vida (1). Considerada como uma das manifestações orgânicas mais graves do LES, a NL é caracterizada pela perda de tolerância imunológica ao material nuclear endógeno de quaisquer células residentes no rim, resultando em glomerulonefrite e dano tecidual (2).

A biópsia renal continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico e o acompanhamento da NL, uma vez que guia o tratamento de acordo com a classe histológica e pode trazer informações prognósticas através dos índices de atividade e cronicidade (3). A classificação atual de NL, entretanto, contempla apenas alterações histológicas nos compartimentos glomerular e tubulointersticial para os cálculos de atividade e cronicidade, preterindo o compartimento vascular (4).

Assim, apesar do aumento do conhecimento sobre a patogênese da doença e da melhoria das opções de tratamento, a NL continua a ser uma causa substancial de morbidade e morte entre os pacientes com LES, e, dentro de 10 anos de um diagnóstico inicial de LES, 5-20% dos pacientes com NL desenvolvem doença renal em estágio terminal (5). Com isto, outros mecanismos fisiopatológicos têm sido estudados, com especial interesse nas lesões vasculares renais (LVR), cada vez mais implicadas como fatores de mau prognóstico na NL (6).

No Brasil, um país em desenvolvimento que apresenta dimensões continentais e ampla desigualdade social (7), o acesso a recursos para diagnóstico e tratamento da NL são limitados e é possível que isso tenha impacto na identificação da doença na população. Com prevalência nacional de LES estimada de 52,3/100000 habitantes e disparidades geográficas marcantes (8), os dados brasileiros sobre NL ainda são escassos (9–11) e, até onde se sabe, nenhum estudo sobre as consequências das LVR na NL na população brasileira está disponível.

Neste estudo, avaliou-se as características clínicas e histopatológicas de pacientes com NL a partir da presença das diversas LVR e a sua influência na taxa de filtração glomerular no momento da biópsia renal em um número grande de pacientes.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, nacional e multicêntrico de pacientes com diagnóstico de NL provada por biópsia e diagnóstico de LES de acordo com critérios

revisados do *American College of Rheumatology* (ACR) (12) no período de maio de 2014 até maio de 2024.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão:

- Pacientes com idade igual ou superior a 14 anos;
- Com biópsias renais compatíveis com NL com amostra que possibilitasse classificação de classe histológica e cálculo dos índices de atividade e cronicidade;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão:

- Ausência de glomérulos à microscopia de luz (ML);
- Ausência de vasos no fragmento de biópsia renal;
- Ausência de informações clínicas e/ou laboratoriais no prontuário;
- Associação com outras doenças imunomediadas, como artrite reumatóide, doença de Sjogren, doença mista do tecido conjuntivo, e síndrome do anticorpo antifosfolípide diagnosticada previamente à biópsia;
- Biópsias sugestivas de podocitopatia lúpica (PL) à ML, cujo diagnóstico não foi confirmado pela Microscopia Eletrônica (ME);

Análise clínica

Dados clínicos e de exames laboratoriais dos pacientes foram extraídos de prontuários eletrônicos, consistindo em dados demográficos (idade, sexo, cor autodeclarada e naturalidade); informações sobre o diagnóstico de LES e NL (tempo de diagnóstico do LES à realização da biópsia renal, tempo dos primeiros sinais de atividade renal da NL à realização da biópsia renal); diagnóstico prévio de outras comorbidades (Hipertensão Arterial – HAS, Diabetes Mellitus – DM); necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) à biópsia renal; exames laboratoriais (hemograma, anticorpos antinucleares – FAN, anticorpos contra DNA de dupla fita – anti-dsDNA, frações do complemento sérico – C3 e C4, creatinina sérica e taxa de filtração glomerular – TFGe – estimada pela fórmula do CKD EPI 2021 (13), urina tipo I e proteinúria de 24 horas); e, tratamentos previamente realizados. Hematúria foi definida como a presença

de 5 ou mais hemácias/campo, e leucocitúria como 5 ou mais leucócitos/campo na urina tipo I ou métodos equivalentes, na ausência de outras causas identificáveis.

Análise histológica

Os fragmentos de biópsia renal foram processados no Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica (LIME) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) e analisados por um único patologista renal experiente. As biópsias renais de pacientes com LES foram processadas e analisadas à Microscopia de Luz (ML) através das colorações de hematoxilina e eosina, PAS, Prata Metamina e Tricrômico de Masson. Para a Microscopia de Imunofluorescência (IF), foram utilizados anticorpos policlonais Anti-IgG, Anti-IgM, Anti-IgA, Anti-C3, Anti-C1q, Anticadeias leves kappa e lambda, e Anti-fibrinogênio humanas. A microscopia eletrônica (ME) não foi realizada sistematicamente.

Em seguida, as biópsias foram avaliadas e graduadas de acordo com a classificação histológica de NL revisada pela ISN/RPS (4), sendo ao final caracterizada a classe histológica e os índices de atividade e cronicidade, conforme dados a seguir:

- Classe da NL: I – glomerulonefrite (GN) mesangial mínima; II – GN proliferativa mesangial; III – GN proliferativa focal; IV – GN proliferativa difusa; V – GN membranosa; VI – nefrite lúpica esclerosante avançada.
- Índice de atividade (IA) e índice de cronicidade (IC) para as classes proliferativas focal e difusa (III e IV), a partir da presença de: hiper celularidade endocapilar, necrose fibrinóide, crescentes celulares ou fibrocelulares, neutrófilos/cariorrexe, depósitos hialinos e inflamação intersticial para o IA; e glomérulos esclerosados, crescentes fibrosas, atrofia tubular e fibrose intersticial para o IC, ambos graduados segundo a classificação da ISN/RPS (4).

O número de glomérulos globalmente esclerosados, a quantidade de crescentes celulares e fibrocelulares e a quantidade de crescentes fibrosas também foram avaliados a partir da sua porcentagem em relação ao número total de glomérulos da amostra. Fibrose intersticial e atrofia tubular (FIAT) e necrose tubular aguda (NTA) foram classificadas como ausente (<5%), discreta (5-25%), moderada (26-49%) e acentuada (>50%) (14).

As LVR foram classificadas de acordo com Appel et al. (15) modificado, como: esclerose arterial (EA); microangiopatia trombótica (MAT); vasculopatia necrosante não inflamatória (VNNI); e, vasculite renal verdadeira (VRV). Para efeitos de análise, pacientes que apresentavam mais de um tipo de LVR foram agrupados de forma a considerar a lesão vascular mais grave, como a seguir: a) pacientes com MAT pura ou associada à VNNI ou EA foram agrupados no grupo MAT; b) pacientes com VRV e qualquer outra lesão foram agrupados no grupo VRV; c) os grupos VNNI e EA continham apenas os pacientes com VNNI e EA isoladas, respectivamente. Assim, os grupos foram divididos em ALV (ausência de lesão vascular), EA, MAT, VNNI e VRV. Não foi feita distinção entre MAT aguda e crônica.

A imunofluorescência (IF) foi considerada como apresentando um padrão "*full house*" quando mostrava positividade de depósitos glomerulares de IgG, IgA, IgM, C3 e C1q, com predominância de IgG sobre as outras imunoglobulinas (16).

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas e foram comparadas entre os grupos por meio do teste exato de Fisher ou do teste de qui-quadrado de Pearson, ao nível de significância de 5%. Quando o resultado global foi significativo, realizaram-se análises adicionais dos resíduos ajustados de Pearson (Haberman) para identificar quais categorias específicas contribuíram para a associação observada.

As variáveis numéricas foram apresentadas por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ, percentis 25 e 75), de acordo com a distribuição dos dados (normal ou não normal), estabelecida pelo teste de Shapiro–Wilk. Para aquelas com distribuição normal, as comparações entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância de uma via (*one-way ANOVA*), ao nível de significância de 5%. Quando identificada diferença significativa no teste global de ANOVA, aplicaram-se testes *post hoc* de Bonferroni para comparações múltiplas entre os pares de grupos. Para as variáveis contínuas com distribuição não normal, as comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o teste de Kruskal–Wallis. Nos casos de diferença significativa ($p < 0,05$), empregou-se o teste de Dunn como análise *post hoc* para identificar quais grupos apresentavam diferenças entre si.

Para modelar a relação entre a presença de lesões vasculares renais (LVR), a TFG e a biópsia renal e as demais variáveis mediadoras e confundidoras, construiu-se um modelo causal teórico representado por um *Directed Acyclic Graph* (DAG) (17), com base na literatura (15).

O DAG (Figura 1) foi utilizado para identificar o conjunto mínimo de variáveis para controle de confundimento a serem utilizadas na análise, a saber: idade, cor, sexo, tempo de diagnóstico de lúpus, hipertensão arterial, diabetes mellitus, e classe da NL.

Posteriormente, empregou-se modelagem linear generalizada (GLM) com distribuição gama e função de ligação log, ajustada por erros robustos, para investigar a associação entre as LVR e a TFG. Esta modelagem é adequada para teste de interações que violam os pressupostos de regressão linear e foi empregada para ajustar a análise à forte assimetria positiva da TFG no momento da biópsia, mesmo após transformação logarítmica (teste D'Agostino-Pearson, $p < 0.001$). A razão de chances (OR) foi estimada ao nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada utilizando a versão 14.0 do programa Stata® (StataCorp., *College Station*, Estados Unidos da América).

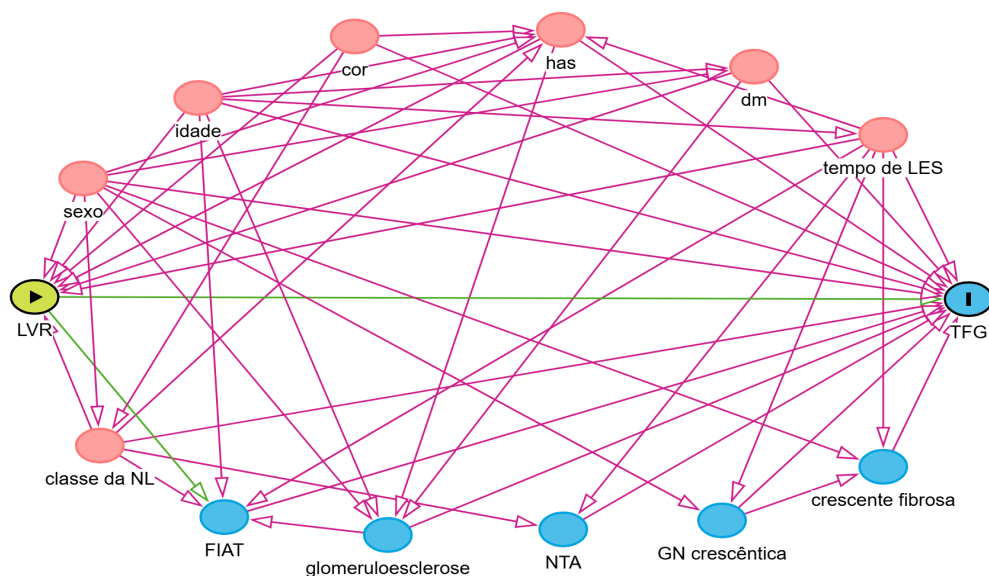


Figura 1. Modelo teórico da associação entre a presença de lesões vasculares renais e a taxa de filtração glomerular em pacientes com nefrite lúpica. O conjunto mínimo de variáveis para controle de confundimento estão representados na cor rosa.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CAAE: 56800222.5.0000.5086) em 04 de setembro de 2022. A aplicação dos Termos de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE/TALE) para a coleta de dados foi realizada no momento da biópsia em cada centro.

RESULTADOS

No período estudado, o LIME-HUUFMA recebeu 2.762 amostras de biópsia de rins nativos, das quais 814 (29,5%) foram compatíveis com o diagnóstico de NL. Após aplicação dos critérios de exclusão, o número total de pacientes analisados foi de 440. O fluxograma do estudo é apresentado na Figura 2.

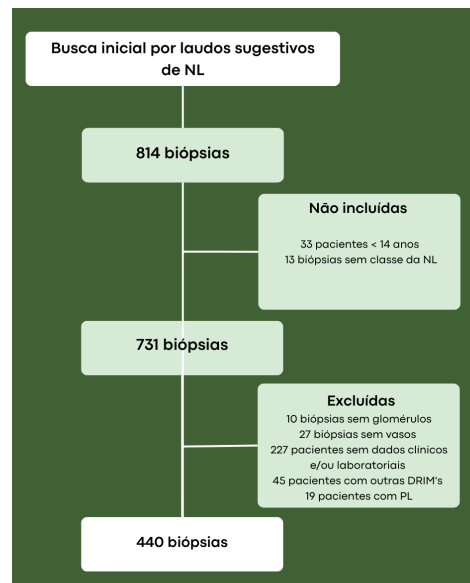


Figura 2. Fluxograma do estudo.

Observou-se uma predominância de adultos jovens (Md: 29 anos; IIQ 23, 38 anos), do sexo feminino (83,6%), de cor autodeclarada parda (67,5%), com tempo mediano de diagnóstico de LES de 12 meses (IIQ: 1; 72 meses) e início de sinais clínicos de NL de 5 meses (IIQ: 2; 12 meses) (Tabela 1). A maioria destes pacientes eram procedentes do Nordeste do Brasil, com predomínio dos estados do Maranhão (28,4%), Rio Grande do Norte (23,9%) e Paraíba (19,1%), como pode ser observado na Figura 3.

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) entre os participantes do estudo foi de 42,9% e 4,8%, respectivamente. No momento da biópsia, as médias da creatinina e da TFGe foram $2,0 \pm 1,9$ mg/dL e $67,2 \pm 44$ mL/min/1,73m², respectivamente, e cerca de 23% dos participantes estavam em TRS. A média da albumina e da hemoglobina foram $2,8 \pm 0,8$ mg/dL e $10,3 \pm 0,7$ mg/dL, nesta ordem. A maioria apresentava hematúria (73%), leucocitúria (54,7%), anti-DNA positivo (73,8%) e consumo de C3 e/ou C4

(81%) (Tabela 1). Os dados do tratamento prévio à biópsia estavam disponíveis apenas em 246 pacientes. Destes, a maioria estava em uso de corticóide (prednisona ou metilprednisolona) isoladamente (42,3%).

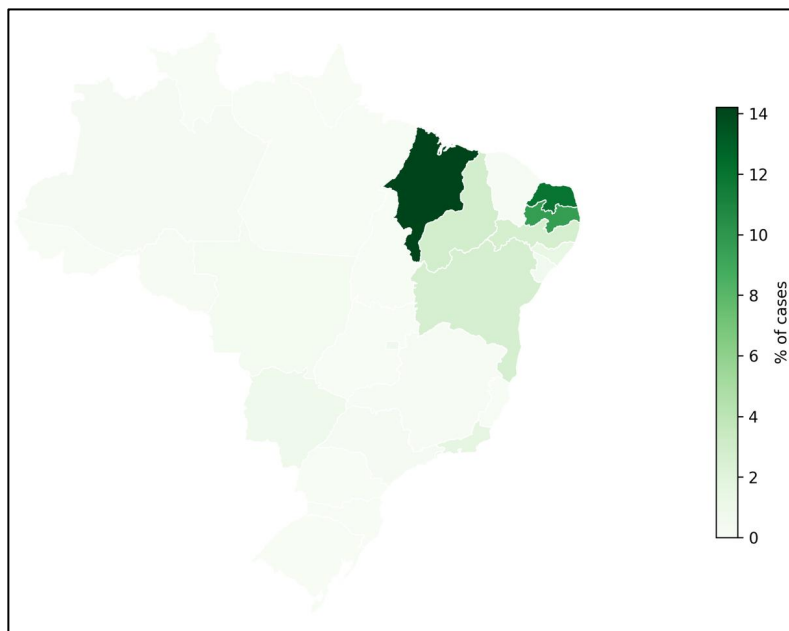


Figura 3. Distribuição da naturalidade dos pacientes com nefrite lúpica cujas biópsias foram incluídas no estudo.

A maior parte dos pacientes apresentava classes proliferativas na biópsia renal, sendo 66,1% de classe IV $\pm$ V e 11,1% de classe III $\pm$ V. Entre estes, a mediana dos índices de atividade (IA) e cronicidade (IC) eram, respectivamente, 8 (IIQ: 5; 12) e 2 (IIQ: 1; 5). A mediana da porcentagem de glomérulos esclerosados era 7,6% (IIQ: 0; 32%), de crescentes celulares ou fibrocelulares era 5,6% (IIQ 0; 28,5%), e de crescentes fibrosas era de 0 (0; 4,8%). A porcentagem dos pacientes que apresentava FIAT moderada a acentuada, NTA moderada a acentuada, e padrão *full house* na IFI era de 32,9%, 12,5%, e 75,7%, respectivamente (Tabela 1).

Cerca de 38% dos pacientes apresentavam algum tipo de LVR, assim distribuídas: EA isolada em 21,8%; MAT em 12,5%; VNNI isolada em 2,5%; e VRV 1,1% dos casos (Tabela 1). Entre os pacientes com MAT e VRV, 23 pacientes tinham lesões associadas: 7 apresentavam MAT+EA; 12, MAT+VNNI; 2, MAT+VRV; 2, MAT+VRV+VNNI.

A Tabela 1 também mostra as características demográficas, clínicas, laboratoriais e histopatológicas dos pacientes do estudo, em relação à presença de LVR. Nela, pode-se notar a

associação da presença de LVR com a idade, sendo os pacientes do grupo EA mais velhos que os pacientes sem lesão. Os pacientes com EA e MAT eram mais hipertensos, com níveis de creatinina significativamente maiores, assim como apresentaram TFG_e significativamente menor em relação aos pacientes sem lesão. Pacientes com MAT apresentaram maior necessidade de suporte dialítico no momento da biópsia, níveis menores de hemoglobina, e maior consumo de C3 ou C4 em relação aos pacientes sem lesão vascular.

A distribuição das classes histológicas da NL variou significativamente entre os subtipos de LVR. Pacientes com MAT apresentaram maior frequência de classe IV em relação a ALV, embora a MAT tenha sido encontrada em todas as classes. A EA também foi encontrada em todas as classes, VNNI estava presente nas classes III $\pm$ V, IV $\pm$ V e V, e VRV apenas na classe IV. Os grupos EA e MAT apresentaram ainda IC significativamente mais elevado, maior grau de esclerose glomerular e maior prevalência de FIAT moderada a grave quando comparados àqueles sem lesão. Não houve diferença entre os grupos em relação ao IA e a presença de NTA (Tabela 1).

No modelo de regressão linear generalizada (GLM) (Tabela 2), a presença de EA, MAT e VNNI, classes histológicas IV $\pm$ V e VI da NL, cor autodeclarada preta e maior idade foram independentemente associadas a menor taxa de filtração glomerular (p -valor $<0,05$). De acordo com este modelo, EA, MAT e VNNI estavam associadas a uma queda da TFG_e de 15,4, 24,2 e 18,5 ml/min/1,73m², respectivamente, em relação aos pacientes sem lesão vascular.

Tabela 1. Distribuição das características clínicas, laboratoriais, e histopatológicas de acordo com os tipos de lesões vasculares renais em pacientes com nefrite lúpica.

	Todos (n=440)	ALV (n=273)	EA (n=96)	MAT (n=55)	VNNI (n=11)	VRV (n=5)	p- valor
Dados clínicos							
Idade (mediana; IIQ)	29 (23; 38)	28 (22; 37)	33 (26; 42) ^a	28 (20; 34)	31 (22; 38)	20 (19; 31)	0,002
Sexo feminino (n, %)	365 (82,9)	228 (83,5)	79 (82,3)	46 (83,6)	8 (72,7)	4 (80)	0,818
Cor autodeclarada (n, %)							0,857
<i>Branços</i>	97 (23,3)	59 (23)	21 (22,6)	15 (29,4)	2 (18,2)	0	
<i>Pardos</i>	281 (67,5)	173 (67,6)	65 (69,9)	30 (58,8)	8 (72,7)	5 (100)	
<i>Pretos</i>	38 (9,1)	24 (9,4)	7 (7,5)	6 (11,7)	1 (9,1)	0	
Tempo de diagnóstico de LES (mediana; IIQ)	12 (1; 72)	10,5 (1; 60)	24 (2; 96)	9,5 (0; 72)	36 (1; 84)	8,5 (4; 18)	0,526
Tempo de sinais de NL (mediana; IIQ)	5 (2; 12)	5 (2; 12)	6 (3; 14)	5 (2; 10)	3 (1; 24)	3 (1; 5)	0,198
Hipertensão (n, %)	187 (42,9)	92 (34,1)	58 (61) ^a	31 (56,4) ^b	5 (45,4)	1 (20)	0,000
Diabetes mellitus (n, %)	21 (4,8)	10 (3,7)	10 (10,4)	1 (1,8)	0	0	0,104
Em TRS na biópsia (n, %)	102 (23,4)	43 (16)	24 (25,3)	28 (50,9) ^b	4 (36,4)	3 (60)	0,000
Tratamento prévio (n=246) (n, %)							0,312
Ciclofosfamida	84 (34,1)	47 (29,7)	18 (34,6)	15 (53,6)	3 (50)	1 (50)	
Micofenolato de Mofetil	34 (13,8)	18 (11,4)	11 (21,1)	3 (10,7)	2 (33,3)		
Azatioprina	21 (8,5)	16 (10,1)	2 (3,8)	2 (7,1)	1 (16,7)		
Corticóide isolado	104 (42,3)	74 (46,8)	21 (40,4)	8 (28,6)	0	1 (50)	
Dados laboratoriais							
Albumina ^a (média±DP)	2,8±0,7	2,7±0,7 ^a	3,2±0,7	2,9±0,7	2,8±0,6	1,8±0,8	0,0004
Hemoglobina ^a (média±DP)	10,3±2,1	10,4±2,2	10,6±1,9	9,5±2,0 ^{a, c}	9,5±2,4	8,7±1,0	0,008
Creatinina ^a (média±DP)	2,0±1,9	1,6±1,5	2,5±2,0 ^a	3,4±2,4 ^b	2,7±2,4	2,5±1,6	0,0001
TFGe ^b (média±DP)	67,2± 44	79,8±42,5	51,1±37,4 ^a	37,4±37,6 ^b	52,4±42,9	50±47,5	0,0001
Proteinúria ^c (mediana; IIQ)	2,8 (1,2;4,8)	2,9 (1,2;5,2)	2,4 (1,4;5)	2,9 (8,3;4,4)	2,8 (1,3;6,7)	2,5 (1,7;3,3)	0,580
Hematuria (n, %)	306 (73)	185 (71,7)	65 (70,6)	44 (81,5)	7 (70)	5 (100)	0,361
Leucocitúria (n, %)	197 (54,7)	126 (56,2)	33 (44,6)	32 (65,3)	3 (33,3)	3 (75)	0,099
AntiDNA (n, %)	225 (73,8)	143 (77,7)	45 (64,3)	29 (69)	4 (100)	4 (80)	0,150
C3 e/ou C4 consumidos (n, %)	303 (81)	196 (84,8)	56 (68,3)	43 (80,4) ^b	5 (84,3)	3 (75)	0,020
Dados histopatológicos							
Classe							0,017
<i>I-II</i>	14 (3,2)	8 (2,9)	5 (5,2)	1 (1,8)	0	0	
<i>III±V</i>	49 (11,1)	36 (13,2)	9 (9,4)	3 (5,4)	1 (9,1)	0	
<i>IV±V</i>	291 (66,1)	174 (63,7)	63 (65,6)	40 (72,7) ^b	9 (81,8)	5 (100)	
<i>V</i>	69 (15,7)	51 (18,7)	13 (13,5)	4 (7,3)	1 (9,1)	0	
<i>VI</i>	17 (3,7)	4 (1,5)	6 (6,2)	7 (12,7)	0	0	
IA (mediana, IIQ)	8 (5; 12)	8 (5; 12)	8 (4; 10)	9 (6; 13)	8 (6;12)	15 (7; 18)	0,049
IC (mediana, IIQ)	2 (1; 5)	1 (1; 3)	5 (2; 7) ^a	5 (2; 6) ^b	3 (0; 5)	1 (0; 3)	0,0001

% glomérulos esclerosados (mediana; IIQ)	7,6 (0; 32)	0 (0; 12,5)	32 (7,1; 53,5) ^a	25 (4,7; 54,5) ^b	10 (0; 35,2)	0 (0; 7)	0,0001
% crescentes celulares/fibrocelulares (mediana; IIQ)	5,6 (0; 28,5)	5,5 (0; 33,3)	0 (0; 18,8)	9,5 (0; 33,3)	16,6 (0; 23,5)	45 (11,5; 50)	0,053
% de crescentes fibrosas (mediana; IIQ)	0 (0; 4,8)	0 (0; 4,3)	0 (0; 5,3)	0 (0; 12,5)	0	0	0,736
FIAT moderada/acentuada (n, %)	145 (32,9)	49 (17,9)	58 (60,4) ^a	33 (60) ^b	3 (27,3)	2 (40)	0,000
NTA moderada/acentuada (n, %)	55 (12,5)	32 (11,7)	8 (8,3)	12 (21,8)	1 (9,1)	2 (40)	0,049
IFI <i>full house</i>	312 (75,7)	195 (75,9)	61 (70,1)	43 (82,7)	10 (90,9)	3 (60)	0,296

α mg/dL; β mL/min/1,73m²; γ g/24h.

a $p < 0,05$ entre ALV e EA;

b $p < 0,05$ entre ALV e MAT;

c $p < 0,05$ entre EA e MAT.

ALV: ausência de lesão vascular; EA: esclerose arterial; FIAT: fibrose intersticial/atrofia tubular; IA: índice de atividade; IC: índice de cronicidade; IFI: imunofluorescência; MAT: microangiopatia trombótica; NTA: necrose tubular aguda; TFG: taxa de filtração glomerular estimada; VNNI: vasculopatia não necrosante inflamatória; VRV: vasculite renal verdadeira.

Tabela 2. Modelagem linear generalizada da associação entre as lesões vasculares renais e a taxa de filtração glomerular de pacientes com nefrite lúpica.

Variáveis	Odds Ratio	p-valor
Idade	-0,01	0,000
Sexo	0,03	0,737
Cor		
<i>Pardos</i>	-0,14	0,072
<i>Pretos</i>	-0,27	0,026
Hipertensão arterial	-0,07	0,330
Diabetes mellitus	0,29	0,055
Tempo de lúpus eritematoso sistêmico	-0,0004	0,453
Classe da nefrite lúpica		
<i>III±V</i>	-0,36	0,074
<i>IV±V</i>	-0,76	0,000
<i>V</i>	-0,28	0,154
<i>VI</i>	-1,64	0,000
Lesões vasculares renais		
<i>Esclerose arterial</i>	-0,35	0,000
<i>Microangiopatia trombótica</i>	-0,55	0,000
<i>Vasculopatia não necrosante inflamatória</i>	-0,42	0,036
<i>Vasculite renal verdadeira</i>	-0,23	0,464

DISCUSSÃO

Ao longo das décadas, a epidemiologia da NL e sua apresentação clínica têm passado por mudanças. Cada vez mais, estudos de coorte relatam uma taxa de mortalidade reduzida e uma melhora no prognóstico da doença, porém, a porcentagem de pacientes que progridem para doença renal crônica terminal (DRCT) permanece estável, apesar das melhorias nas estratégias terapêuticas (18). Em países emergentes, como o Brasil, contudo, o LES e a NL permanecem associados a vários resultados desfavoráveis, incluindo atividade da doença, incapacidade no trabalho e mortalidade, além da DRCT (19).

O Brasil é o maior país da América do Sul e da região da América Latina. É o quinto maior país do mundo em área geográfica, o sétimo em população (203 milhões em 2022) e possui a maior população de origem africana fora da África (7). O país é formado por 26 estados e o Distrito Federal, dispostos em 5 regiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Pouco se tem descrito sobre as características do LES e da NL na população brasileira, apesar

da sua tendência de alta prevalência, que varia entre 8,7% e 27,3% (20–23), em dados provenientes, em sua maioria, de estudos locais ou regionais.

Nesse sentido, a amostra deste estudo se revelou representativa da população brasileira, uma vez que compreende pacientes de 17 estados do país, com grande contribuição dos estados do Nordeste brasileiro. Conforme esperado, a maior parte da população atingida era de mulheres jovens de cor parda ou preta (24). Recentemente, o estudo de Nunes et al. (10) se propôs a descrever características clínicas e epidemiológicas da NL no Brasil. Neste estudo, a maioria dos pacientes se definiu como branca (55,2%). Os autores justificaram o achado como resultado da alta miscigenação da população brasileira e uma dificuldade de se prever o genótipo a partir da cor da pele. A diferença da proporção entre as etnias predominantes nos dois estudos brasileiros pode ser justificada pela diferença entre as proporções de brancos e não-brancos nas regiões predominantes em cada estudo, uma vez que o número de brancos no Sudeste é maior em relação ao Nordeste (7).

Além disso, no presente estudo, a raça preta se associou a uma maior queda na TFG_e. Esta informação converge com dados epidemiológicos de países estrangeiros, principalmente Estados Unidos e Europa, em que afrodescendentes parecem ter uma doença mais grave em comparação aos brancos (24). Essa disparidade ressalta o importante papel dos determinantes sociais da saúde na carga de doenças crônicas, particularmente em países de baixa e média renda, como o Brasil (25).

Semelhante a outros estudos brasileiros realizados na região Sudeste (10,11), a população aqui estudada apresentou proteinúria elevada, baixa TFG estimada e alta prevalência de hipertensão. Ademais, cerca de 77% dos pacientes aqui estudados foram diagnosticados com classes proliferativas (III e IV), com ou sem associação com a classe V, com índices de atividade e, especialmente, de cronicidade moderados, em biópsias realizadas após um intervalo mediano de 5 meses do início dos primeiros sinais e sintomas de NL. Um estudo japonês demonstrou que índices de cronicidade moderados a altos foram associados a um risco aumentado de DRCT para NL (26), enquanto um estudo posterior concluiu que, para além do IC e seus componentes, o atraso na biópsia renal também foi preditor de disfunção renal (27). Neste estudo, a mediana do tempo decorrido do início dos sintomas até a biópsia foi de 7.9 meses no grupo que apresentou disfunção renal e de 2.6 meses no grupo sem disfunção (27). Num contexto em que o acesso à biópsia renal pelo Sistema Único de Saúde brasileiro é restrito

para grande parte da população brasileira, pode-se inferir que a gravidade da doença na nossa amostra também pode ser justificada pelo atraso no acesso aos recursos de saúde.

Diversos autores têm estudado o papel das lesões vasculares renais (LVR) como fatores de prognóstico na NL (28–32), uma vez que estas lesões não participam da definição nem das classes, nem dos índices de atividade e cronicidade. Inicialmente descritas por Appel em 1994 (15), as LVR têm sido cada vez mais implicadas como determinantes de redução de sobrevida renal e de mortalidade (6,33). Neste estudo, a presença de LVR foi fortemente associada a marcadores clínicos e histológicos de maior gravidade da NL.

A prevalência das LVR varia entre os centros de estudo, de 53,4% a 81,8% (28–32). Nesta amostra, encontrou-se uma prevalência de cerca de 38%, abaixo da média. Isto porque os depósitos não complicados de imunocomplexos não foram avaliados, pois isoladamente estas lesões não têm associação consistente e independente com pior prognóstico renal após ajuste pela classe/índice de cronicidade (34).

O padrão raro da VRV conhecido de estudos prévios se repetiu nesta amostra (1,1%). Com prevalência variando de 0,3% a 2,8% (15,28,32), esta lesão em particular mostrou uma apresentação agressiva, com todos os casos pertencentes à classe IV±V, e 3 dos 5 pacientes com necessidade de suporte dialítico ao diagnóstico. Sua presença foi anteriormente correlacionada com atividade grave do LES e alto IA (32), porém, nesta série, não foi possível estabelecer qualquer associação com as classes proliferativas, glomerulonefrite crescêntica ou IA, possivelmente devido ao seu baixo número.

A VNNI tem prevalência oscilante entre os estudos, variando de 1,4% a 24% (15,28,30,32,34). Geralmente associada aos depósitos não complicados de imunocomplexos e raramente encontrada de forma isolada, este tipo de vasculopatia é muito menos comum e pode representar uma complicação de forma mais severa dos depósitos de imunocomplexos (15). Alguns autores defendem, inclusive, que a VNNI na verdade seria uma espécie de transição dos depósitos de imunocomplexos para outras lesões vasculares mais severas, como MAT (33). Por este motivo, neste estudo, os pacientes com MAT e VNNI foram agrupados como MAT. Isto também pode nos levar a crer que o fato de a VNNI isolada estar associada de forma independente com a redução da TFGe nesta amostra esteja, na verdade, refletindo a presença de MAT não amostrada nas biópsias. Mais estudos são necessários para confirmar esta hipótese.

A MAT na NL é multifatorial e pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo o sistema complemento, a síndrome antifosfolípide (SAF), a púrpura trombocitopênica trombótica, a

síndrome hemolítico-urêmica e alguns medicamentos. Sua prevalência varia de 5,6% a 24,3% entre os diversos centros (30,32,35,36), geralmente sendo um fator de risco independente para pior desfecho renal. Com uma prevalência de 12,5% nesta amostra, a MAT, entre os subtipos avaliados, destacou-se como a lesão com pior perfil funcional e histológico, associada com a maior redução da TFGe no momento da biópsia renal, quando comparada às outras lesões. Nossos dados, portanto, estão em concordância com a maioria dos estudos prévios, em que a MAT apresenta pior função renal e maiores escores de cronicidade ou de seus componentes na biópsia renal em comparação com os controles de NL sem MAT (30,32,37).

A EA é um achado comum na NL e é particularmente prevalente entre pacientes com NL proliferativa. Sua prevalência varia de 24% a 63% (30–32), porém aqui apresenta prevalência discretamente menor, cerca de 22% dos pacientes, visto que este número representa apenas os pacientes com EA isolada. A inflamação crônica é considerada a marca registrada da EA, e os processos inflamatórios são fundamentais em todos os estágios de progressão da aterosclerose (38). Assim, quanto maior a idade e o tempo de doença, mais prevalente será a EA. Não foi possível estabelecer esta relação entre EA e tempo de LES nesta amostra, possivelmente devido a atraso no diagnóstico, por razões já mencionadas acima. Por outro lado, nossos pacientes com EA de fato eram mais velhos que aqueles sem LVR, o que pode refletir, além da inflamação, fatores cardiovasculares clássicos e envelhecimento.

Neste estudo, tanto os pacientes com EA como os pacientes com MAT apresentaram IC mais elevado, maior porcentagem de esclerose glomerular e maior frequência de FIAT moderada a acentuada em comparação com os pacientes sem LVR, indicando que o comprometimento vascular pode estar intimamente ligado à injúria túbulo-intersticial e à perda funcional de néfrons, refletidos aqui na associação independente de ambos com a redução na TFGe. A ausência de diferença no IA entre os grupos sugere que essas lesões refletem predominantemente processos de dano estrutural e isquêmico crônicos, mais do que inflamação aguda. Desta forma, a associação independente com menor TFGe após ajuste apresentada pela EA e pela MAT nesta população deve ser reavaliada a longo prazo.

São limitações deste estudo a sua natureza transversal e retrospectiva, a falta de padronização dos testes laboratoriais e heterogeneidade da propedêutica entre os centros, com grande número de dados faltantes sobre o uso prévio de imunossupressores que possam alterar os achados. Além disso, devido à indisponibilidade dos anticorpos antifosfolípedes, é possível que casos de MAT associada a SAF tenha sido subdiagnosticados nesta amostra, interferindo

nos resultados. Por outro lado, seu caráter multicêntrico com grande número amostral e boa representatividade da população brasileira, além da leitura histológica padronizada com especial atenção para a presença das LVR em todo o período do estudo, traz robustez para a pesquisa, especialmente num cenário em que poucas pesquisas neste sentido têm sido realizadas. Além disso, estes dados demonstram um retrato fiel da realidade da atenção à saúde aos pacientes com nefrite lúpica atendidos no sistema público de saúde brasileiro, com suas qualidades e deficiências.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo multicêntrico da NL na população brasileira reforçam a importância das LVR como marcadores independentes de gravidade na NL, em especial MAT, EA e VNNI, que constituem determinantes robustos de redução na TFGe dos pacientes. Assim, as LVR devem ser sistematicamente descritas e consideradas na avaliação histopatológica e no seguimento clínico dos pacientes com NL.

Referências

1. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. JAMA. 7 de maio de 2024;331(17):1480–91.
2. Yu C, Li P, Dang X, Zhang X, Mao Y, Chen X. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment. J Autoimmun. outubro de 2022;132:102871.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. Kidney Int. janeiro de 2024;105(1S):S1–69.
4. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney Int. abril de 2018;93(4):789–96.
5. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primer. 23 de janeiro de 2020;6(1):7.
6. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, Rodríguez P, Carmona L, Morales E, et al. Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review. Lupus. dezembro de 2021;30(14):2256–67.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2022. [Internet]. Brasília-DF: IBGE; 2022 [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>

8. Martyres A, Ramos-Silva A, Carvalho FR, Gaudio RC, Baptista KL, Lima EC, et al. Mapping the spatial and temporal frequency of systemic lupus erythematosus in Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2 de junho de 2025;28:e250030.
9. Klumb EM, Scheinberg M, Souza VA de, Xavier RM, Azevedo VF, McElwee E, et al. The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: An expert panel review and recommendations. *Lupus.* setembro de 2021;30(10):1684–95.
10. Nunes MST, Barbosa Jorge L, Yu L, Woronik V, Bitencourt Dias C. Epidemiological, immunological, and treatment response profile of patients with lupus nephritis in Brazil. *Lupus.* maio de 2024;33(6):650–8.
11. Polycarpo SB, Kirsztajn GM. Desfechos renais no acompanhamento de longo prazo da nefrite lúpica. *Braz J Nephrol.* 2025;47:e20240118.
12. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* setembro de 1997;40(9):1725–1725.
13. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 4 de novembro de 2021;385(19):1737–49.
14. Wilson PC, Kashgarian M, Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin Kidney J.* abril de 2018;11(2):207–18.
15. Appel GB, Pirani CL, D’Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol JASN.* fevereiro de 1994;4(8):1499–515.
16. Jennette, J.C., Olson, J.L., Schwartz, M.M., Silva, F.G. Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus, Mixed Connective Tissue Disease, Sjogren’s Syndrome, and Rheumatoid Arthritis.
17. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package “dagitty”. *Int J Epidemiol.* 1º de dezembro de 2016;45(6):1887–94.
18. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatol Oxf Engl.* 5 de dezembro de 2020;59(Suppl 5):v39–51.
19. Tazi Mezalek Z, Bono W. Challenges for lupus management in emerging countries. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. junho de 2014;43(6 Pt 2):e209-220.
20. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE, Alves MAR, Carvalho MF, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* novembro de 2006;21(11):3098–105.
21. Polito MG, de Moura LAR, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* fevereiro de 2010;25(2):490–6.
22. Thomé GG, Bianchini T, Bringhenti RN, Schaefer PG, Barros EJG, Veronese FV. The spectrum of biopsy-proven glomerular diseases in a tertiary Hospital in Southern Brazil. *BMC Nephrol.* 13 de dezembro de 2021;22(1):414.

23. Costa DM do N, Valente LM, Gouveia PA da C, Sarinho FW, Fernandes GV, Cavalcante MAG de M, et al. Comparative analysis of primary and secondary glomerulopathies in the northeast of Brazil: data from the Pernambuco Registry of Glomerulopathies - REPEG. *J Bras Nefrol.* março de 2017;39(1):29–35.
24. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* setembro de 2021;17(9):515–32.
25. Izmirly PM, Ferucci ED, Somers EC, Wang L, Lim SS, Drenkard C, et al. Incidence rates of systemic lupus erythematosus in the USA: estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention national lupus registries. *Lupus Sci Med.* 17 de dezembro de 2021;8(1):e000614.
26. Nakagawa S, Toyama T, Iwata Y, Oshima M, Ogura H, Sato K, et al. The relationship between the modified National Institute of Health activity and chronicity scoring system, and the long-term prognosis for lupus nephritis: A retrospective single-center study. *Lupus.* 1º de outubro de 2021;30(11):1739–46.
27. Moroni G, Porata G, Raffiotta F, Quaglini S, Frontini G, Sacchi L, et al. Beyond ISN/RPS Lupus Nephritis Classification: Adding Chronicity Index to Clinical Variables Predicts Kidney Survival. *Kidney360.* janeiro de 2022;3(1):122.
28. Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, et al. Renal Vascular Lesions as a Marker of Poor Prognosis in Patients With Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1º de agosto de 1991;18(2):240–8.
29. Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E, Su J, Lou W, Qian G, et al. Evaluation of Clinical Outcomes and Renal Vascular Pathology among Patients with Lupus. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* maio de 2012;7(5):757–64.
30. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* abril de 2013;83(4):715–23.
31. Huang J, Han S sha, Qin D dan, Wu L hua, Song Y, Yu F, et al. Renal Interstitial Arteriosclerotic Lesions in Lupus Nephritis Patients: A Cohort Study from China. *PloS One.* 2015;10(11):e0141547.
32. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus.* setembro de 2017;26(10):1042–50.
33. Ding Y, Tan Y, Qu Z, Yu F. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Ren Fail.* 1º de janeiro de 2020;42(1):19–29.
34. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grünfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore).* setembro de 1997;76(5):355–68.
35. Strufaldi FL, Menezes Neves PDM de M, Dias CB, Yu L, Woronik V, Cavalcante LB, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. *J Nephrol.* agosto de 2021;34(4):1147–56.
36. Song D, Wu L hua, Wang F mei, Yang X wei, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 15 de janeiro de 2013;15(1):R12.

37.Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun. setembro de 2000;15(2):145–51.

38.Xing Y, Lin X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis. J Adv Res. 1º de maio de 2025;71:317–35.

4.2 Capítulo 2 – Lesões Vasculares Renais como fatores de pior prognóstico na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro (a ser submetido ao *Clinical Kidney Journal*, Qualis A2, Fator de impacto 4.6)

Lesões Vasculares Renais como fatores prognósticos na Nefrite Lúpica: dados de um estudo multicêntrico brasileiro

Resumo

Introdução: A nefrite lúpica (NL) é uma das principais causas de morbimortalidade do lúpus eritematoso sistêmico. Seu diagnóstico e prognóstico, segundo a classificação da ISN/RPS, dependem basicamente de dados referentes aos glomérulos e tubulointerstício, o que não reflete inteiramente a fisiopatologia da doença. Nesse contexto, o papel das lesões vasculares renais (LVR) no prognóstico renal de pacientes com NL tem sido estudado, mas são pouco descritas na população brasileira.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva multicêntrico com 212 pacientes com NL confirmada por biópsia (2014–2024), divididos em grupos com e sem LVR. As LVR foram subdivididas em esclerose arterial (EA), microangiopatia trombótica (MAT), vasculopatia lúpica não inflamatória (VNNI) e vasculite renal verdadeira (VRV). Dados clínicos, laboratoriais e histológicos foram comparados entre os grupos, e um modelo linear misto ajustado por variáveis baseadas em um modelo teórico causal definido por *Directed Acyclic Graph* (DAG) foi utilizado para avaliar a associação das LVR e a progressão da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ao longo dos tempos de 2 anos.

Resultados: LVR foram observadas em 40% da amostra (EA 26%; MAT 14%; VNNI 5%; VRV 0,9%). Os pacientes sem lesão vascular apresentaram níveis mais elevados e aumento consistente da TFGe durante os 24 meses tanto no modelo não ajustado, quanto no modelo ajustado. MAT apresentou média de TFGe menor que os pacientes sem lesão, com posterior recuperação parcial ao longo do seguimento, mas se apresentou como fator independente na redução da TFGe aos 6 meses. EA apresentou média de TFGe persistentemente mais baixa em relação aos pacientes sem lesão, mostrando-se como um fator de risco independente para menor recuperação da TFGe durante o primeiro ano de seguimento.

Conclusão: Na população brasileira, EA e MAT são fatores de risco independente de pior função renal ao longo do seguimento de pacientes com NL.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, lesões vasculares renais, microangiopatia trombótica.

Introdução

A nefrite lúpica (NL) é uma manifestação comum e grave em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), afetando 30% a 60% dos pacientes ao longo da vida (1). Apesar dos avanços no manejo da NL nas últimas décadas, a progressão para doença renal crônica terminal ainda ocorre em 10 a 23% dos pacientes nos primeiros dez anos de doença (2).

Uma vez que ainda não há um biomarcador não invasivo confiável, a biópsia renal continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico e o acompanhamento da NL (3). A avaliação dos achados histopatológicos se dá através do sistema de classificação baseado nas recomendações da OMS e da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal (4), em seis classes, exclusivamente de acordo com as características glomerulares. Além disso, para as classes proliferativas, calcula-se os índices de atividade e cronicidade, escores semiquantitativos cujas graduações se baseiam nas alterações glomerulares e tubulointersticiais, apenas (5). Estes índices são utilizados na prática clínica para guiar o tratamento e estimar o prognóstico dos pacientes com NL (6).

Na contramão disto, as lesões vasculares renais (LVR) têm sido marcadores importantes na histologia renal de outras doenças glomerulares. Sabe-se, por exemplo, que a presença de microangiopatia trombótica, hialinose arteriolar e arteriosclerose conferem pior prognóstico à glomerulopatias primárias como a nefropatia da IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal e glomerulonefrite membranosa e, por isto, devem orientar o diagnóstico diferencial e as opções terapêuticas nestas patologias (7).

Na NL, as LVR estão classificadas em cinco tipos (depósitos não complicados de imunocomplexos, vasculopatia necrosante não inflamatória, vasculite renal verdadeira, microangiopatia trombótica e esclerose arterial) (8). Estas lesões estão presentes em até 80% dos pacientes com LES, e sua ocorrência parece ter um profundo efeito no curso clínico da doença (9). De fato, cada vez mais estudos têm implicado as LVR como fatores prognósticos independentes na progressão para doença renal crônica em pacientes com NL (10) e as diretrizes terapêuticas mais recentes têm dedicado atenção a estas lesões (6,11), em especial a microangiopatia trombótica. No Brasil, entretanto, poucos estudos neste sentido foram realizados (12). Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a influência da presença das LVR na evolução da função renal em pacientes com NL ao longo dos dois primeiros anos após biópsia renal.

MÉTODOS

Desenho do estudo e pacientes

Trata-se de uma coorte retrospectiva multicêntrica de pacientes com diagnóstico de NL provada por biópsia e diagnóstico de LES de acordo com critérios revisados do *American*

College of Rheumatology (ACR) (13) no período de maio de 2014 até maio de 2024. A amostra foi selecionada por conveniência, de acordo com os critérios abaixo:

Critérios de Inclusão:

- pacientes com idade igual ou superior a 14 anos;
- com biópsias renais compatíveis com NL com amostra que possibilitasse classificação de classe histológica e cálculo dos índices de atividade e cronicidade;
- assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão:

- ausência de glomérulos à microscopia de luz (ML);
- ausência de vasos no fragmento de biópsia renal;
- biópsias sugestivas de podocitopatia lúpica (PL) à ML, cujo diagnóstico não foi confirmado pela Microscopia Eletrônica (ME);
- ausência de informações clínicas e/ou laboratoriais no prontuário;
- associação com outras doenças imunomediadas, como artrite reumatóide, Doença de Sjogren, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome do anticorpo antifosfolípide diagnosticada previamente;
- pacientes com classes III, IV e V que não completaram a fase inicial do tratamento sequencial protocolar instituído a critério do médico assistente (6);
- classe VI da NL, segundo a classificação revisada da ISN/RPS (4);

Análise clínica

Dados clínicos e de exames laboratoriais basais dos pacientes foram extraídos de prontuários eletrônicos, consistindo em dados demográficos (idade, sexo, cor autodeclarada e naturalidade); informações sobre o diagnóstico de LES e NL (tempo de diagnóstico do LES à realização da biópsia renal, síndrome clínica e SLEDAI); diagnóstico prévio de outras comorbidades (Hipertensão Arterial – HAS, Diabetes Mellitus – DM); necessidade de terapia de substituição renal (TRS) no contexto de insuficiência renal aguda (IRA) e progressão para doença renal crônica terminal (DRCT); exames laboratoriais (hemograma, anticorpos antinucleares – FAN, anticorpos contra DNA de dupla fita – anti-dsDNA, frações do

complemento sérico – C3 e C4, creatinina sérica e taxa de filtração glomerular – TFGe – estimada pela fórmula do CKD EPI 2021 (14), no momento da biópsia e após 6, 12 e 24 meses, urina tipo I e proteinúria de 24 horas); e tratamentos realizados. Anemia foi definida como hemoglobina <12 mg/dL em mulheres e <13 mg/dL em homens, linfopenia como linfócitos $<1000 \times 10^3/\mu\text{L}$, e plaquetopenia como plaquetas $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Hematúria foi definida como ≥ 5 hemácias/campo, e leucocitúria como ≥ 5 leucócitos/campo ou métodos equivalentes, na ausência de outra condição clínica que justificasse. O desfecho avaliado foi a progressão da TFGe ao longo de dois anos de seguimento após biópsia renal.

Análise histológica

Os fragmentos de biópsia renal foram processados no Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica (LIME) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) e analisados por um único patologista renal experiente. As biópsias renais de pacientes com LES foram processadas e analisadas à Microscopia de Luz (ML) através das colorações de hematoxilina e eosina, PAS, Prata Metamina e Tricrômico de Masson. Para a Microscopia de Imunofluorescência (IF), foram utilizados anticorpos policlonais Anti-IgG, Anti-IgM, Anti-IgA, Anti-C3, Anti-C1q, Anti-cadeias leves kappa e lambda, e Anti-fibrinogênio humanas. A microscopia eletrônica (ME) não foi realizada sistematicamente.

Em seguida, as biópsias foram avaliadas e graduadas de acordo com a classificação histológica de Nefrite Lúpica revisada pela ISN/RPS (4), sendo ao final caracterizada a classe histológica e os índices de atividade e cronicidade, conforme dados a seguir:

- Classe da NL: I – glomerulonefrite (GN) mesangial mínima; II – GN proliferativa mesangial; III – GN proliferativa focal; IV – GN proliferativa difusa; V – GN membranosa; VI – Nefrite lúpica esclerosante avançada.
- Índice de atividade (IA) e índice de cronicidade (IC) para as classes proliferativas focal e difusa (III e IV), a partir da presença de: hiper celularidade endocapilar, necrose fibrinóide, crescentes celulares ou fibrocelulares, neutrófilos/cariorrexe, depósitos hialinos e inflamação intersticial para o IA; e glomérulos esclerosados, crescentes fibrosas, atrofia tubular e fibrose intersticial para o IC.

Fibrose intersticial e atrofia tubular foram classificadas como ausente ($<5\%$), discreta (6-25%), moderada (25-49%) e acentuada ($>50\%$) (15).

As lesões vasculares renais (LVR) foram classificadas de acordo com Appel et al. (8) modificado como:

- Esclerose arterial (EA): espessamento das camadas média e íntima das artérias intersticiais e/ou hialinose arteriolar, sem necrose, proliferação ou trombose;
- Microangiopatia trombótica (MAT): estreitamento luminal do vaso causado por depósitos eosinofílicos e fucsífilos com positividade para coloração de fibrina associada a edema endotelial e trombos luminais ou edema mucoide da íntima e fibrodisplasia intimal em casca de cebola, afetando pequenas artérias, arteríolas e capilares glomerulares. Classificada como aguda, quando havia a presença de pelo menos um microtrombo de fibrina, seja nos glomérulos ou em pequenas arteríolas e/ou artérias; ou crônica, quando havia apenas alterações mucóides e lesões em casca de cebola de arteríolas e/ou artérias;
- Vasculopatia necrosante não inflamatória (VNNI): alterações necrosantes da parede do vaso associadas à deposição de complexo imune e material fibrinóide causando estreitamento ou oclusão do lúmen vascular, com ou sem necrose de miócitos e do endotélio, sem infiltrado inflamatório, cuja imunofluorescência (IF) possa ter apresentado ou não depósitos de IgG e fibrina;
- Vasculite renal verdadeira (VRV): necrose fibrinóide da parede arterial associada à infiltração da parede do vaso por células inflamatórias (neutrófilos e leucócitos mononucleares), podendo haver ruptura das lamelas elásticas. Na IF, podem ter ocorrido antígenos relacionados à fibrina, associados ou não à coloração menos intensa para imunoglobulinas e/ou frações do complemento.

Para efeitos de análise, pacientes que apresentavam mais de um tipo de LVR foram agrupados de forma a considerar a lesão vascular mais grave, como a seguir: a) pacientes com MAT pura ou associada à VNNI ou EA foram agrupados no grupo MAT; b) pacientes com VRV e qualquer outra lesão foram agrupados no grupo VRV; c) os grupos VNNI e EA continham apenas os pacientes com VNNI e EA isoladas, respectivamente. Assim, os grupos foram divididos em ALV (ausência de lesão vascular), EA, MAT, VNNI e VRV.

A imunofluorescência (IF) foi considerada como apresentando um padrão *"full house"* quando mostrava positividade de depósitos glomerulares de IgG, IgA, IgM, C3 e C1q, com predominância de IgG sobre as outras imunoglobulinas (16).

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ, percentis 25 e 75), de acordo com a distribuição dos dados (normal ou não normal). As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro–Wilk.

Para verificar a associação de diferentes variáveis categóricas comparando Ausência de Lesão Vascular (ALV) com Esclerose Arterial (EA) e ALV com Microangiopatia Trombótica (MAT) foi utilizado o Teste de Qui-quadrado de Pearson ou o Teste Exato de Fisher. Como quase todas as variáveis contínuas apresentavam distribuição não normal, foi utilizado o Teste de Mann–Whitney U (Wilcoxon rank-sum) para comparação das medianas e intervalo interquartil (IIQ) entre ALV e EA, e entre ALV e MAT.

A progressão da TFGe ao longo do tempo foi analisada utilizando modelos lineares mistos (MLM), a fim de considerar a correlação entre medidas repetidas. A variável dependente foi a TFGe, avaliada nos momentos 0, 6, 12 e 24 meses. As variáveis independentes incluíram o tipo de lesão vascular renal (EA e MAT, tendo como referência ALV) e a interação entre tipo de lesão e tempo. Foram construídos modelos não ajustado e ajustado por potenciais fatores de confusão. Os resultados foram expressos como coeficientes beta (β) com respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) e valores de p . As médias ajustadas da TFGe foram calculadas com base no MLM e as diferenças entre grupos foram avaliadas com base em contrastes marginais ajustados.

A seleção das variáveis de ajuste (idade, HAS, DM, classe da NL e FIAT) baseou-se em um modelo teórico causal representado por um *Directed Acyclic Graph* (DAG) (17) (Figura 1), construído com base na literatura (8,18).

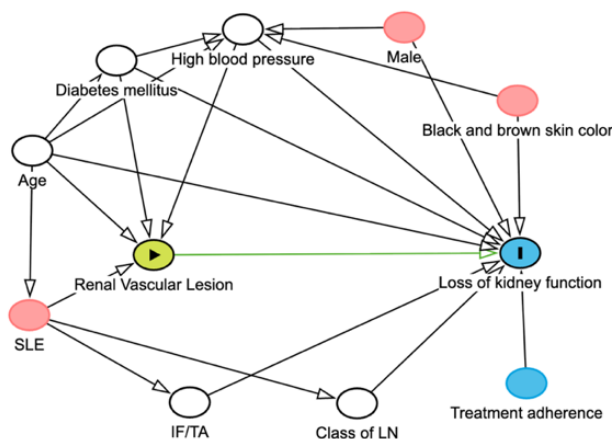


Figura 1. Modelo teórico da associação entre a presença de lesões vasculares renais e a redução da função renal em pacientes com nefrite lúpica. As variáveis de ajuste estão representadas pelos círculos em branco.

A análise estatística foi realizada utilizando a versão 14.0 do programa Stata® (StataCorp., *College Station*, Estados Unidos da América).

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CAAE: 56800222.5.0000.5086) em 04 de setembro de 2022. A aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a coleta de dados foi realizada no momento da biópsia em cada centro.

RESULTADOS

Um total 212 pacientes estavam elegíveis para análise. Cerca de 40% dos pacientes apresentavam algum tipo de LVR, assim distribuídas: EA em 55 (25,9%) pacientes; MAT em 30 (14,1%) pacientes; VNNI em 11 (5,1%) pacientes; e VRV em 2 (0,9%) pacientes. Entre estes, 10 pacientes tinham mais de 1 tipo de lesão: 4 apresentavam MAT+EA; 3, MAT+VNNI; 1, MAT+VRV; 2, MAT+EA+VNNI. Dos pacientes com MAT, 76% foram classificados como MAT crônica. Devido ao baixo número de VNNI e VRV, foram feitas comparações apenas entre os grupos assim divididos: ausência de lesão vascular (ALV, n=126); esclerose arterial isolada (EA, n=49); e, microangiopatia trombótica (MAT, n=29) isolada ou em associação com EA ou VNNI; resultando, portanto, em 204 pacientes (Tabela 1).

A procedência dos pacientes está ilustrada na Figura 2. As características clínicas, laboratoriais e histológicas basais e laboratoriais do seguimento da amostra analisada estão na Tabela 1. De um modo geral, observou-se uma predominância de adultos jovens (Md: 30 anos; IIQ 22,5, 37 anos), do sexo feminino (84,3%), de cor autodeclarada parda (67,5%), com mediana do tempo de diagnóstico de LES de 8 meses (IIQ: 1; 60 meses) e SLEDAI de 16 (IIQ: 11,5; 60). A maior parte dos pacientes se apresentou com síndrome nefrótica (24,7%). A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) entre os participantes do estudo foi de 43,1% e 5,9%, respectivamente.

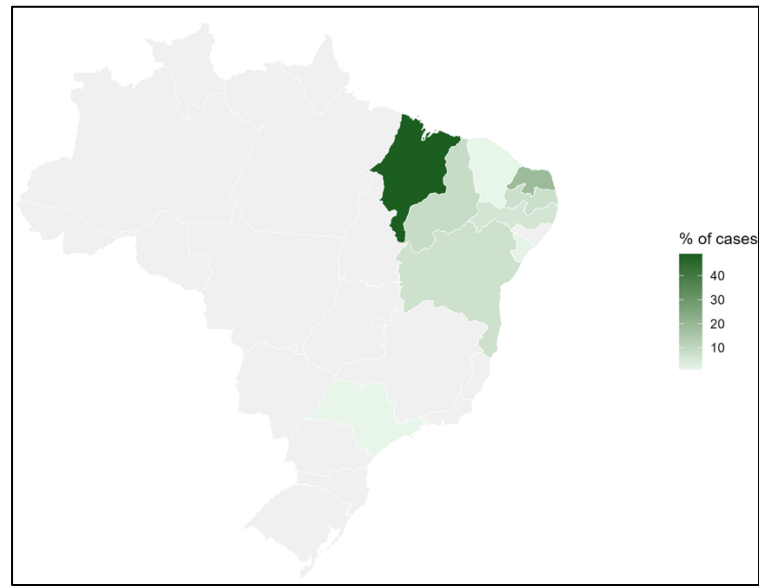


Figura 2. Procedência das biópsias renais de pacientes com nefrite lúpica por estado brasileiro.

As medianas da creatinina, da TFG_e e da proteinúria de 24 h foram 1,4 mg/dL (IIQ 0,8; 2,5 mg/dL), 67,4 mL/min/1,73m² (IIQ 33; 119 mL/min/1,73m²) e 3 g/24h (IIQ 1,3; 5,3 g/24h), respectivamente. A maioria dos pacientes apresentava anemia (71,1%), hematúria (78,4%), leucocitúria (71,3%), consumo de C3 (80,1%) e C4 (68,2%), FAN positivo (94,8%), e anti-DNA positivo (76,5%) (Tabela 1).

Quando se comparou os grupos de acordo com as LVR (Tabela 1), do ponto de vista clínico-laboratorial, observou-se associação de EA com HAS (p-valor=0,010), e de MAT com anti-DNA positivo (p-valor=0,001), linfopenia (p-valor=0,049) e insuficiência renal aguda com necessidade de diálise no momento da biópsia (p-valor=0,015). Histologicamente, ambas se associaram com IC mais elevados (p-valor<0,001) e FIAT moderada ou grave (p-valor<0,001).

Quanto à progressão da função renal ao longo do tempo (Tabela 1), os pacientes com EA apresentaram medianas dos níveis de creatinina maiores e medianas da TFG_e menores que os pacientes sem lesão vascular em todos os tempos avaliados (p-valor<0,001). Os pacientes com MAT, por sua vez, em relação aos pacientes sem lesão, apresentaram medianas maiores da creatinina nos tempos 0, 6, 12 (p-valor<0,001) e 24 meses (p-valor=0,025), porém com medianas menores da TFG_e apenas nos tempos 0 (p-valor=0,001), 6 (p-valor<0,001) e 12 meses (p-valor=0,010). Não houve diferença entre os grupos quanto à terapêutica escolhida, ao uso

de antimaláricos e ao uso de inibidores do SRAA. A presença de EA associou-se à progressão para doença renal crônica terminal ($p\text{-valor}<0,001$).

Ao longo de 24 meses, as médias ajustadas da TFG_e diferiram significativamente entre os grupos com e sem LVR (Figura 3). Pacientes sem lesões vasculares apresentaram os maiores valores de TFG_e em todos os momentos do seguimento, com recuperação significativa após o início do tratamento e posterior redução aos 24 meses. Os pacientes com MAT iniciaram o seguimento com TFG_e inferior aos pacientes sem lesão, mas demonstraram melhora progressiva ao longo do tempo, embora ainda com TFG_e menor ($p\text{-valor}=0,0074$). Pacientes com EA, por outro lado, mantiveram TFG_e persistentemente mais baixa ao longo dos 24 meses, com discreta recuperação funcional inicial, seguida de nova queda a partir de 6 meses ($p\text{-valor}=0,0006$).

A Tabela 2 apresenta os resultados das análises não ajustada e ajustada do modelo linear misto da progressão da TFG_e ao longo de 2 anos após a biópsia renal. No modelo ajustado por idade, HAS, DM, classe histológica e FIAT, observou-se que pacientes sem lesão vascular apresentaram melhora significativa da TFG_e ao longo do seguimento. Em contraste, indivíduos com EA e MAT exibiram recuperação significativamente menor da TFG_e aos 6 meses ($\beta = -10,9$; $p = 0,030$ e $\beta = -12,1$; $p = 0,013$, respectivamente). Aos 12 meses, o déficit de recuperação permaneceu pronunciado para EA ($\beta = -18,5$; $p < 0,001$), enquanto MAT mostrou tendência não significativa. Aos 24 meses, EA manteve tendência de evolução desfavorável, mas sem significância ($\beta = -11,4$; $p = 0,090$). FIAT se mostrou um preditor independente forte de pior função renal, com efeito progressivamente mais deletério conforme o grau de severidade.

Tabela 1. Características clínicas, laboratoriais e histológicas dos pacientes com nefrite lúpica de acordo com a presença das lesões vasculares renais.

	Todos N or mediana (% or IIQ)	ALV N or mediana (% or IIQ)	EA N or mediana (% or IIQ)	P- valor	MAT N or mediana (% or IIQ)	P- valor
Dados clínicos						
N	212 (100)	126 (59,4)	49 (23,1)		29 (13,7)	
Idade (anos)	30 (22,5–37)	30 (22–37)	33 (25–43)	0,072	27 (19–32)	0,084
Sexo feminino	172 (84,3)	108 (85,7)	38 (77,6)	0,192	26 (89,7)	0,576
Etnia				0,708		0,802
<i>Branco</i>	42 (21,6)	28 (23,3)	8 (17,4)		6 (21,4)	
<i>Pardos</i>	131 (67,5)	80 (66,7)	33 (71,7)		18 (64,3)	
<i>Prestos</i>	21 (10,8)	12 (10)	5 (10,9)		4 (14,3)	
Tempo de LES (meses)	8 (1–60)	12 (0–60)	3 (0–72)	0,362	6 (1–48)	0,638
SLEDAI	16 (11,5–20)	16 (10–20)	14 (12–18)	0,611	17 (11,5–18,5)	0,838
Hipertensão	88 (43,1)	45 (35,7)	28 (57,1)	0,010	15 (51,7)	0,111
Diabetes mellitus	12 (5,9)	6 (4,8)	5 (10,2)	0,183	1 (3,4)	0,999
Síndrome clínica				0,326		0,231
<i>AU</i>	23 (10,9)	16 (12,9)	2 (4)		3 (10,3)	
<i>Nefrítica</i>	48 (22,8)	30 (24,1)	8 (16,3)		10 (34,5)	
<i>Nefrótica</i>	52 (24,7)	28 (22,5)	12 (24,5)		11 (37,9)	
<i>Nefrítico/Nefrótica</i>	38 (18,1)	19 (15,3)	12 (24,5)		3 (10,3)	
<i>GMRP</i>	42 (20)	26 (20,9)	13 (26,5)		2 (6,9)	
<i>DRC</i>	7 (3,3)	5 (4)	2 (4,1)		-	
IRA-TRS	31 (15,2)	16 (12,7)	6 (12,2)	0,935	9 (31,1)	0,015
DRC5d	33 (16,1)	11 (33,3)	15 (45,4)	<0,001	7 (21,2)	0,052
Tratamento				0,145		0,579
<i>Esquema NIH</i>	141 (69,8)	85 (68)	34 (70,8)		22 (75,9)	
<i>Esquema EUROLUPUS</i>	26 (12,9)	18 (14,4)	5 (10,4)		3 (10,3)	
<i>Micofenolato de mofetil</i>	18 (8,9)	8 (6,4)	7 (14,6)		3 (10,3)	
<i>Prednisona isolada</i>	9 (4,4)	9 (7,2)	-		-	
<i>Azatioprina</i>	8 (3,9)	5 (4)	2 (4,2)		1 (3,4)	
Uso de antimalárico	180 (90,5)	108 (89,3)	45 (91,8)	0,611	27 (93,1)	0,737
Uso de IECA/BRA	147 (78,2)	93 (80,2)	33 (73,3)	0,345	21 (77,8)	0,780
Dados laboratoriais						
Anemia	145 (71,1)	88 (69,8)	32 (65,3)	0,562	25 (86,2)	0,104
Linfopenia	51 (25)	26 (20,6)	14 (28,6)	0,262	11 (37,9)	0,049
Trombocitopenia	23 (11,3)	10 (7,9)	8 (16,3)	0,101	5 (17,2)	0,126
FAN positivo	181 (94,8)	106 (91,4)	47 (100)	0,064	28 (100)	0,210
anti-dsDNA positivo	137 (76,5)	75 (71)	38 (79,2)	0,240	24 (100)	0,001
Consumo de C3	157 (80,1)	99 (81,2)	37 (75,5)	0,409	21 (84)	0,999
Consumo de C4	131 (68,2)	78 (64,5)	34 (72,3)	0,331	19 (79,1)	0,162
Hematúria	156 (78,4)	98 (79,7)	37 (77,1)	0,709	21 (75)	0,585
Leucocitúria	92 (71,3)	62 (74,7)	19 (65,5)	0,341	11 (64,7)	0,398
Proteinúria ^a	3 (1,3–5,3)	3,1 (1,3–5,7)	2,9 (1,4–5)	0,734	2,6 (0,7–4,6)	0,148
Creatinina basal ^b	1,4 (0,8–2,5)	1,1 (0,8–2)	2 (1,1–4)	<0,001	2,4 (1,2–3,9)	<0,001
TFGe basal ^c	50,5 (25–100)	72,9 (34–111,3)	35,6 (15,6–64)	<0,001	30,5 (17,7–61)	0,002
Creatinina aos 6 meses ^b	1 (0,7–1,9)	0,8 (0,7–1,1)	1,6 (0,9–4,4)	<0,001	2 (0,9–3,1)	<0,001
TFGe aos 6 meses ^c	84 (38,5–120)	96 (68–123)	56 (24–89)	<0,001	34 (21–90)	<0,001
Creatinina aos 12 meses ^b	0,9 (0,7–1,3)	0,8 (0,6–1)	1,4 (1,1–3,9)	<0,001	1,3 (0,8–3,4)	<0,001

TFGe aos 12 meses ^c	90 (53–118)	106 (82–123)	53 (15–70)	<0,001	57 (19–115)	0,012
Creatinina aos 24 meses ^b	0,9 (0,7–1,4)	0,8 (0,7–1)	1,4 (0,9–3,6)	<0,001	1,3 (0,8–3,3)	0,025
TFGe aos 24 meses ^c	89 (45–117)	106 (74–123)	52,8 (23–88)	<0,001	60 (19,5–103)	0,055
Dados histológicos						
Classe da NL				0,231		0,128
I-II	7 (3,4)	4 (3,2)	2 (4,1)		1 (3,4)	
III±V	24 (11,8)	18 (14,3)	3 (6,1)		3 (10,3)	
IV±V	154 (75,5)	88 (69,9)	41 (83,7)		25 (86,2)	
V	19 (9,3)	16 (12,7)	3 (6,1)		-	
Índice de Atividade	9 (5–12)	9 (5–12)	9 (6–11)	0,852	9 (6–13)	0,446
Índice de Cronicidade	2 (1–5)	1 (0–3)	5 (3–6)	<0,001	4,5 (2–6)	<0,001
FIAT	62 (30,4)	19 (15,1)	28 (57,1)	<0,001	15 (51,7)	<0,001
moderada/accentuada						
IF full-house	146 (77,2)	88 (75,9)	35 (76,1)	0,999	23 (85,2)	0,429

ALV: ausência de lesão vascular; AU: alterações urinárias assintomáticas; DRC: doença renal crônica; DRC5d: doença renal crônica terminal estágio 5 em diálise; EA: esclerose arterial; FAN: fator antinuclear; FIAT: fibrose intersticial e atrofia tubular; IF: imunofluorescência; GNRP: glomerulonefrite rapidamente progressiva; IRA-TRS: insuficiência renal aguda em terapia de substituição renal; LES: lúpus eritematoso sistêmico; MAT: microangiopatia trombótica; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus disease activity index*; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

a – g/24h; b – mg/dL; c – ml/min/1,73m².

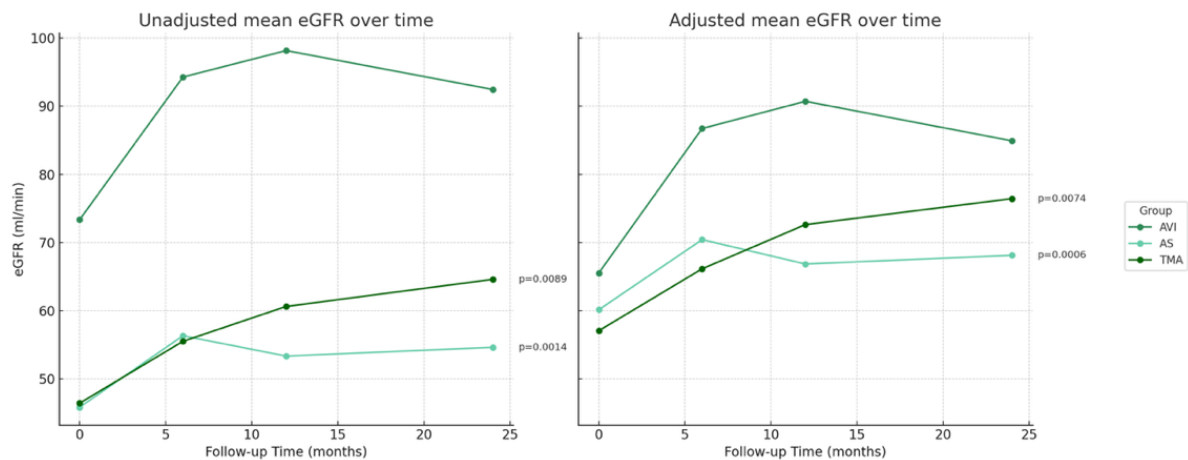


Figura 3. Médias ajustadas e não ajustadas da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ao longo do tempo, de acordo com o tipo de lesão vascular renal (AVI: ausência de lesão vascular; AS: esclerose arterial; TMA: microangiopatia trombótica).

Tabela 2. Modelo linear misto ajustado e não ajustado das diferenças na taxa de filtração glomerular estimada ao longo do tempo, de acordo com o tipo de lesão vascular.

TFGe	Modelo Linear Misto							
	Não ajustado				Ajustado			
	β	Intervalo de confiança (95%)		p-valor	β	Intervalo de confiança (95%)		p-valor
		Menor	Maior			Menor	Maior	
ALV								
6 meses	+20,9	+15	+26,8	<0,001	+21,2	+15,3	+27	<0,001
12 meses	+24,8	+17,7	+31,9	<0,001	+25,2	+18,1	+32,2	<0,001
24 meses	+19,1	+10,1	+28	<0,001	+19,3	+10,4	+28,3	<0,001
EA								
Basal	-27,5	-40	-14,9	<0,001	-5,4	-17,5	+6,7	0,384
6 meses	-10,4	-20,3	-0,58	0,038	-12,2	-21,7	-2,5	0,013
12 meses	-17,3	-27,3	-7,2	0,001	-18,5	-28,4	-8,5	<0,001
24 meses	-10,3	-23,6	+3,5	0,141	-11,4	-24,6	+1,7	0,090
MAT								
Basal	-26,9	-43,6	-10,1	0,002	-8,4	-24,5	+7,6	0,301
6 meses	-11,8	-21,3	-2,4	0,014	-12,1	-21,7	-2,5	0,013
12 meses	-10,6	-24,7	+3,5	0,141	-9,6	-23,8	+4,6	0,186
24 meses	-0,9	-16,9	+15	0,908	-0,009	-16,1	+16,1	0,999
Idade	-	-	-	-	-0,8	-1,1	-0,4	<0,001
Hipertensão	-	-	-	-	-9,7	-18,3	-1,1	0,027
Diabetes	-	-	-	-	+16,5	5,6	27,4	0,003
FIAT	-	-	-	-				
<i>Discreta</i>	-	-	-	-	-17,6	-26,1	-9,1	<0,001
<i>Moderada</i>	-	-	-	-	-38,5	-49,8	-27,3	<0,001
<i>Acentuada</i>	-	-	-	-	-55,4	-68,4	-42,5	<0,001
Classe	-	-	-	-				
<i>III±V</i>	-	-	-	-	+6,2	-12,6	+25,1	0,516
<i>IV±V</i>	-	-	-	-	-8,1	-26,3	+10	0,380
<i>V</i>	-	-	-	-	+19,5	+0,3	+38,7	0,057

ALV: ausência de lesão vascular; EA: esclerose arterial; MAT: microangiopatia trombótica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

DISCUSSÃO

Este estudo multicêntrico demonstrou que LVR são comuns na NL e associam-se a piores desfechos de função renal, especialmente nos casos com EA e MAT.

Diversos autores têm estudado o papel das LVR como fatores de prognóstico na NL. Com prevalências que variam de 53,4% a 81,8% (19–23), a depender do centro, nesta amostra encontrou-se uma prevalência menor, de cerca de 40%, provavelmente devido ao fato de que os depósitos não complicados de imunocomplexos não foram avaliados sistematicamente. Isto porque os depósitos vasculares não complicados de imunocomplexos, que consistem em depósitos granulares de imunoglobulinas (geralmente IgG, IgM e/ou IgA) e componentes do sistema complemento (C3, C1q) localizados nas paredes dos vasos renais (8), representam uma alteração imune passiva ou secundária, sem repercussão patológica direta sobre o vaso, que

isoladamente não têm associação consistente e independente com pior prognóstico renal após ajuste pela classe/índice de cronicidade (24).

Entretanto, alguns autores advogam que formas mais severas dos depósitos de imunocomplexos cursem com as complicações apresentadas pela VNNI (8), e que esta seja, na verdade, uma espécie de transição dos depósitos de imunocomplexos para outras lesões vasculares mais severas, como a MAT, uma vez que a VNNI raramente é encontrada de forma isolada (18). Apresentando prevalência oscilante entre 1,4% a 24% (19,21,23,24), a VNNI nesta amostra apresentou uma prevalência de 5,1% e, nestes, apenas em 6 pacientes foi encontrada isoladamente. Em todos os 5 restantes, VNNI estava associada a MAT.

Clinicamente, a VNNI costuma se manifestar com hipertensão grave e rápida perda da função renal, com um prognóstico reservado (9). Dos nossos pacientes, todos os 6 pacientes com VNNI isolada eram hipertensos, 67% apresentavam síndrome nefrítica/nefrótica, 84% pertenciam às classes proliferativas (III e IV), 34% estavam em terapia de substituição renal no momento da biópsia, e, após 1 ano de seguimento, a TFG_e dos pacientes com vasculopatia era significativamente menor que a dos pacientes sem lesão: 55,8 (IIQ 34,7; 62,3 ml/min/1,73m²) x 121 (IIQ 105,8; 131 ml/min/1,73m²) (p-valor=0.004) (dados não amostrados). Estes dados são semelhantes aos descritos por Mejía-Vilet e cols. (23), embora neste estudo a associação com IA elevados tenham sido evidentes. Nesta amostra, não foi possível demonstrar esta associação, apesar da apresentação grave dos pacientes com esta lesão, possivelmente devido ao baixo número de casos.

A VRV é a mais rara das LVR, com uma prevalência que varia de 0,3% a 2,8% (8,19,23). Estes pacientes geralmente se apresentam com lesões glomerulares proliferativas, hipertensão grave, anemia, hematúria, insuficiência renal grave com rápida progressão para insuficiência renal terminal e altos escores no índice SLEDAI (18). Nesta amostra, apenas 2 pacientes apresentavam este tipo de lesão (0,9%), e se comportaram de formas bastante distintas: enquanto um paciente apresentou alteração pronunciada da função renal com necessidade de suporte dialítico e evolução para óbito 3 meses após o diagnóstico, o segundo paciente apresentou função renal preservada à biópsia renal, mantida após os primeiros 6 meses de seguimento. Ambos apresentavam classe IV com IA elevado (18 e 22, respectivamente), porém o primeiro paciente tinha também IC elevado (5 x 0, respectivamente) e presença de MAT associada. Pouco pode-se especular devido ao número mínimo de casos, porém chama a atenção o prognóstico catastrófico do paciente com MAT associada (dados não amostrados).

A MAT na NL é multifatorial e pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo alterações do sistema complemento, a síndrome antifosfolípide (SAF), a púrpura trombocitopênica trombótica, a síndrome hemolítico-urêmica e alguns medicamentos. Sua prevalência varia de 5,6% a 24,3% entre os diversos centros (12,21,23,25), geralmente sendo um fator de risco para pior desfecho renal (26). Nesta amostra, a MAT é representada exclusivamente por critérios histológicos, uma vez que pacientes com outras doenças reumáticas imunomediadas, incluindo a SAF, foram excluídos. Porém, o painel imunológico de anticorpos antifosfolípidos dos pacientes não estava disponível, e é possível que o diagnóstico de SAF esteja subdocumentado.

Os efeitos dos anticorpos antifosfolípidos sobre a MAT renal são, todavia, controversos: enquanto alguns autores descreveram que estes anticorpos estão associados a maior prevalência de MAT renal e pior prognóstico na NL (27), outros não observaram diferenças quanto à sua positividade entre os grupos com e sem MAT renal, inferindo que a principal fonte de MAT renal seja devido a outros mecanismos de vasculopatia, e não devido exclusivamente à possível atividade da SAF nos rins (12,28).

Neste estudo, os pacientes com MAT demonstraram, no momento da biópsia, o pior perfil funcional, evidenciado por menor TFG_e e associação com IRA com necessidade de diálise. Semelhante a outros estudos (12,21,23,25,29), os pacientes com MAT apresentaram associação com IC e FIAT. Curiosamente, a MAT aqui não se associou com o IA. Estes achados podem refletir a predominância das lesões crônicas de MAT nesta amostra (76%) ou até mesmo a limitação de acesso à biópsia renal nesta população, que prolonga o tempo entre o início dos sintomas e a biópsia, e obriga a instituição do tratamento imunossupressor muito antes de ser possível realizar a avaliação histológica, reduzindo a inflamação e, consequentemente, o IA.

A MAT como fator independente no prognóstico dos pacientes com NL ainda é controversa. A maior parte dos estudos demonstra que MAT é um fator associado a menor sobrevida renal mesmo após ajuste para variáveis de confusão (12,21,25,29). No entanto, Barrera-Vargas e cols. (28) compararam grupos com e sem MAT renal que não apresentavam diferenças quanto à classe da NL, TFG_e, IA, IC e percentual de FIAT e demonstraram que a MAT não afetou significativamente o prognóstico renal, nem aumentou a necessidade de terapia de substituição renal prolongada ou permanente.

Diante disso, o fato de a MAT ter se mostrado como fator independente de redução da TFG_e apenas aos 6 meses do seguimento nesta amostra, após ajuste, é interessante. É fato que,

as médias ajustadas da TFG dos pacientes com MAT aumentaram ao longo do seguimento, possivelmente refletindo a melhora da função renal após a imunossupressão decorrente da melhora da inflamação do compartimento glomerular relacionada a MAT. Entretanto, a permanência da MAT como fator independente após ajuste apenas aos 6 meses indica que é importante considerar que o pequeno número de casos de MAT e eventuais perdas de seguimento possam ter influenciado nos resultados de 12 e 24 meses.

A EA é um achado comum na NL, com prevalências que variam de 24% a 63% em estudos prévios (21–23), associando-se a um prognóstico ruim a longo prazo e a um risco aumentado de progressão para DRCT (21,23). No estudo de Barber e cols. (20), foi observado que sinais de arteriosclerose e depósitos de IgG ou C1q coexistiam nos vasos intersticiais, sugerindo que a presença de imunocomplexos pode estar associada, junto com a hipertensão, à formação de aterosclerose renal na NL. Garg e cols. (31), por sua vez, relataram que a aterosclerose renal é prematura em pacientes com NL comparados a controles saudáveis pareados por idade, ocorrendo 20 anos mais cedo.

Presente em 1/4 dos pacientes do presente estudo, a EA se associou a hipertensão, IC mais elevado e FIAT moderada a grave. Estes achados são semelhantes aos descritos por Mejia-Villet e cols. (23), cujo estudo mostrou sobrevida renal de aproximadamente 89%, 77% e 63%, em 1, 3 e 5 anos, respectivamente, entre os pacientes com NL e EA. Importante ressaltar que os autores demonstraram, por meio de análise multivariada ajustada, que a EA se comportou como um marcador de dano renal crônico e preditor independente de progressão para DRCT, sobretudo quando o índice de cronicidade foi excluído do modelo estatístico. Os achados desta amostra, da mesma forma, reforçam a ideia de que a EA carrega valor prognóstico próprio, relacionado à extensão da lesão vascular crônica, independentemente de outros marcadores histológicos.

Recentemente, Wang e cols. demonstraram que entre pacientes com LES, aqueles com NL apresentavam prevalência mais elevada de placas ateromatosas carotídeas, sendo a NL um fator de risco independente para aterosclerose carotídea nestes pacientes, evidenciando assim o papel fundamental do envolvimento renal na patogênese das complicações vasculares sistêmicas no LES. Por sua vez, Garg e cols. (32) demonstraram que a presença de EA com mais de 25% de estreitamento luminal nas biópsias renais de pacientes com NL estava associada a risco 3 vezes maior de doença cardiovascular aterosclerótica em 10 anos. Estes resultados

robustecem o valor prognóstico da EA na NL e, por isto, estudos prospectivos neste sentido devem ser estimulados.

A natureza retrospectiva e a amostra de conveniência são limitações inerentes a este estudo. Adicionalmente, os diferentes níveis de recursos técnicos dos múltiplos centros confere heterogeneidade nos procedimentos laboratoriais e propedêuticos utilizados. No entanto, foram adotadas estratégias rigorosas para mitigar esses fatores, incluindo critérios de inclusão bem definidos e análise estatística ajustada com base em modelos causais (DAG) para controle de confundidores.

Apesar desses desafios metodológicos, o estudo apresenta contribuições relevantes e consistentes. O seu caráter multicêntrico proporciona uma amostra mais ampla e diversificada, o que aumenta a representatividade dos achados. A leitura histológica padronizada, com especial atenção à presença das LVR ao longo de todo o período analisado, proporciona solidez aos resultados obtidos. Além disso, a diversidade dos contextos clínicos envolvidos imprime uma dimensão prática importante, refletindo a realidade da atenção à saúde aos pacientes com nefrite lúpica no sistema público de saúde brasileiro. Assim, este trabalho constitui uma base valiosa para futuras investigações, destacando-se a importância de estudos prospectivos com maior tempo de seguimento para confirmação e aprofundamento dos achados.

CONCLUSÃO

As LVR são comuns na NL e se mostraram como fatores de mau prognóstico renal nesta população. Neste estudo, EA e MAT associaram-se a menores TFGs ao longo do seguimento de pacientes do NL e são fatores de risco independentes para menor recuperação da TFG durante o primeiro ano após a biópsia renal. Estes achados devem estimular mais estudos sobre a patogênese das lesões vasculares renais em pacientes com NL, de forma a contribuir para o desenvolvimento de tratamentos específicos para estas lesões.

REFERÊNCIAS

1. Parodis I, Rovin BH, Tektonidou MG, Anders HJ, Malvar A, Mok CC, et al. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primer. 25 de setembro de 2025;11(1):69.

2. Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, Tunesi F, Zanetti V, Merlotti G, et al. Lupus Nephritis from Pathogenesis to New Therapies: An Update. *Int J Mol Sci.* janeiro de 2024;25(16):8981.
3. Rodriguez-Ramirez S, Wiegley N, Mejia-Vilet JM. Kidney Biopsy in Management of Lupus Nephritis: A Case-Based Narrative Review. *Kidney Med.* fevereiro de 2024;6(2):100772.
4. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* fevereiro de 2004;65(2):521–30.
5. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* abril de 2018;93(4):789–96.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* janeiro de 2024;105(1S):S1–69.
7. Barbosa GSB, Câmara NOS, Ledesma FL, Duarte Neto AN, Dias CB. Vascular injury in glomerulopathies: the role of the endothelium. *Front Nephrol* [Internet]. 23 de dezembro de 2024 [citado 15 de novembro de 2025];4. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/nephrology/articles/10.3389/fneph.2024.1396588/full>
8. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol JASN.* fevereiro de 1994;4(8):1499–515.
9. Muniz MPR, Brito LPAF, Vale PHC, Guedes FL, Oliveira TKM, de Araújo Brito DJ, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: additional histopathological lesions. *Arch Med Sci AMS.* 2023;19(5):1398–409.
10. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, Rodríguez P, Carmona L, Morales E, et al. Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review. *Lupus.* dezembro de 2021;30(14):2256–67.
11. Reis-Neto ET dos, Seguro LPC, Sato EI, Borba EF, Klumb EM, Costallat LTL, et al. II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. *Adv Rheumatol.* 18 de junho de 2024;64(1):48.
12. Strufaldi FL, Menezes Neves PDM de M, Dias CB, Yu L, Woronik V, Cavalcante LB, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. *J Nephrol.* agosto de 2021;34(4):1147–56.
13. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* setembro de 1997;40(9):1725–1725.

14. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 4 de novembro de 2021;385(19):1737–49.
15. Roufosse C, Naesens M, Haas M, Lefaucheur C, Mannon RB, Afrouzian M, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Work Plan: Data-driven refinement of the Banff Classification for renal allografts. *Am J Transplant*. março de 2024;24(3):350–61.
16. D’Agati, V. Real Disease in Systemic Lupus Erythematosus, Mixed Connective Tissue Disease Sjogren’s Syndrome and Rheumatoid Arthritis. Em: *Heptinstall’s Pathology of the Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p. 559–656.
17. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package “dagitty”. *Int J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2016;45(6):1887–94.
18. Ding Y, Tan Y, Qu Z, Yu F. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Ren Fail*. 1º de janeiro de 2020;42(1):19–29.
19. Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, et al. Renal Vascular Lesions as a Marker of Poor Prognosis in Patients With Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis*. 1º de agosto de 1991;18(2):240–8.
20. Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E, Su J, Lou W, Qian G, et al. Evaluation of Clinical Outcomes and Renal Vascular Pathology among Patients with Lupus. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. maio de 2012;7(5):757–64.
21. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int*. abril de 2013;83(4):715–23.
22. Huang J, Han S sha, Qin D dan, Wu L hua, Song Y, Yu F, et al. Renal Interstitial Arteriosclerotic Lesions in Lupus Nephritis Patients: A Cohort Study from China. *PloS One*. 2015;10(11):e0141547.
23. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus*. setembro de 2017;26(10):1042–50.
24. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grünfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. setembro de 1997;76(5):355–68.
25. Song D, Wu L hua, Wang F mei, Yang X wei, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 15 de janeiro de 2013;15(1):R12.
26. Gai Y, Li M, Zhu Z, Zhou Y, Huang C, Bai W, et al. Systematic Review of the Outcomes and Prognostic Factors of Patients With Systemic Lupus Erythematosus-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 1º de julho de 2025;10(7):2243–54.

27. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janeiro de 2004;43(1):28–36.
28. Barrera-Vargas A, Rosado-Canto R, Merayo-Chalico J, Arreola-Guerra JM, Mejía-Vilet JM, Correa-Rotter R, et al. Renal Thrombotic Microangiopathy in Proliferative Lupus Nephritis: Risk Factors and Clinical Outcomes: A Case-Control Study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2016 Aug;22(5):235–40.
29. Li C, Yap DYH, Chan G, Wen YB, Li H, Tang C, Li XM, Li XW, Chan TM. Clinical Outcomes and Clinico-pathological Correlations in Lupus Nephritis with Kidney Biopsy Showing Thrombotic Microangiopathy. *J Rheumatol.* 2019 Nov;46(11):1478-1484. doi: 10.3899/jrheum.180773.
30. Zhang B, Xing G. Thrombotic microangiopathy mediates poor prognosis among lupus nephritis via complement lectin and alternative pathway activation. *Front Immunol* [Internet]. 13 de dezembro de 2022 [citado 24 de novembro de 2025];13. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1081942/full>
31. Garg S, Bartels CM, Hansen KE, Zhong W, Huang Y, Semanik MG, et al. High Burden of Premature Arteriosclerosis on Renal Biopsy Results in Incident Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73(3):394–401.
32. Garg S, Astor BC, Lim SS, Raval AN, Zhong W, Panzer SE, et al. Renal arteriosclerosis in kidney biopsies associated with higher 10-year atherosclerotic cardiovascular disease in lupus nephritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1º de maio de 2025;64(5):2665–75.

4.3 Capítulo 3 – *Baseline and long-term follow-up of patients with True Renal Lupus Vasculitis: insights from a Brazilian cohort* (submetido ao *Clinical Kidney Journal*, Qualis A2, Fator de impacto 4.6)

Baseline and long-term follow-up of patients with True Renal Lupus Vasculitis: insights from a Brazilian cohort

Running head: Brazilian cohort of True Renal Lupus Vasculitis

Monique Pereira Rêgo Muniz^{1*}, Eptácio Rafael Luz-Neto^{2*}, Rafael Alves Barboza³, Luma Mirelle Ferreira Silva⁴, Maria Izabel Aragão Mota⁵, Andreia Coimbra Sousa Gomes⁶, Marcos Adriano Garcia Campos⁷, Orlando Vieira Gomes³, Edgard Torres Reis-Neto⁸, Precil Diego Miranda de Menezes Neves^{9,10}, Gyl Eanes Barros Silva¹¹

** Both authors contributed equally to this manuscript*

1. *Nephrology Service. Federal University of Maranhão. São Luís, Brazil*
2. *Nephrology Service. Hospital Ana Nery. Salvador. Brazil*
3. *Nephrology Service. Federal University of Vale do São Francisco. Petrolina, Brazil*
4. *Nephrology Service. Federal University of Campina Grande. Campina Grande, Brazil*
5. *Nephrology Service. Federal University of Sergipe, Aracaju. Brazil*
6. *Rheumatology Service. Hospital Doctor Carlos Macieira. São Luís, Brazil*
7. *Global Emergency Medicine Innovation and Implementation Research Center, Duke Global Health Institute, Duke University, USA*
8. *Rheumatology Service. Federal University of São Paulo. São Paulo, Brazil*
9. *Nephrology Division. University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil*
10. *Nephrology and Dialysis Center. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. São Paulo, Brazil*
11. *Pathology Service. Federal University of Maranhão. São Luís, Brazil*

Corresponding author:

Precil Diego Miranda de Menezes Neves, MD, PhD

Division of Nephrology

University of São Paulo School of Medicine

Avenida Doutor Arnaldo, 455 – Sala 4304, São Paulo, SP, 01246-903, Brazil

E-mail: precilmed61@yahoo.com.br

ORCID: 0000-0003-1089-6763

ABSTRACT

Background: Lupus Nephritis (LN) is a frequent complication of Systemic Lupus Erythematosus (SLE), affecting up to 50% of the patients. Despite kidney microvascular lesions being frequent, it is not considered as a relevant finding when calculating activity and chronicity indexes in proliferative forms of the current histologic classification for LN. The aim of this paper is to present the baseline data and follow-up of the largest cohort of patients with True Renal Lupus Vasculitis (TRLV).

Methods: Analysis of clinical data, histologic findings, treatment, therapeutic response and kidney prognosis in Brazilian patients with TRLV.

A total of 13 Brazilian patients with a biopsy-proven diagnosis of true renal lupus vasculitis.

Results: We observed a majority of females (76.9%), age: 31.4 ± 10 years, and time from SLE diagnosis of 24 months. At kidney biopsy, most patients had hypertension (69.2%), worsening in kidney function (eGFR: $31 \text{ ml/min/1.73m}^2$), hematuria (92.3%), proteinuria: 3.3g/day, positive anti-dsDNA in 100% of tested patients and 90% had low levels of C3 and C4. Class IV was the predominant histologic LN class (84.6%), 53.8% showed other microvascular lesions and the median activity and chronicity indexes were 11 and 5, respectively. Despite immunosuppressive treatment, only 38.4% reached any clinical remission and in a median follow-up of 24 months, 76.9% of patients developed chronic kidney disease requiring kidney replacement therapy (CKD-KRT) and 23.1% died.

Conclusions: Our case series revealed that patients with TRLV present a severe clinical presentation of LN, with poor response to immunosuppressive therapy and a frequent and fast progression to CKD-KRT.

Key-words: Kidney biopsy; lupus nephritis; renal pathology, systemic lupus erythematosus; vasculitis;

KEY LEARNING POINTS

- **What was known:** Microvascular lesions may be detected in up to 80% of kidney biopsy in patients with lupus nephritis. Despite this frequency those histologic lesions are not considered for calculating activity index in the histological classification of Lupus Nephritis.
- **This study adds:** Microvascular lesions are associated with poor kidney survival in patients with Lupus Nephritis despite immunosuppressive therapy. Patients had a frequent and fast progression to chronic kidney disease requiring kidney replacement therapy.
- **Potential impact:** Microvascular lesions should be revisited in the next update of lupus nephritis histologic classification since they are associated with worse kidney prognosis.

INTRODUCTION

Lupus Nephritis (LN) is a serious complication of Systemic Lupus Erythematosus, affecting up to 50% of patients over their lifetime. The clinical presentation of LN is broad, ranging from asymptomatic microscopic hematuria to rapidly progressive glomerulonephritis.[1, 2] Cohorts of patients with LN show that 10% of patients will progress to CKD-KRT over a 10-year follow-up period.[3]

From a histological point of view, 6 classes of LN are described: class I; Minimal mesangial; class II: Mesangial proliferative; class III: Focal proliferative; class IV: Diffuse proliferative; class V: Membranous; and class VI: Advanced sclerosing.[4] The current histologic classification of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) for LN[5] only takes into account glomerular and tubulointerstitial lesions to evaluate activity and chronic indexes in proliferative forms of LN. These indexes are used in clinical practice to guide treatment and estimate prognosis of patients with LN.[6]

Five morphological patterns of kidney microvascular lesions in LN have been described: arteriosclerosis, uncomplicated vascular immunocomplex deposits, thrombotic microangiopathy (TMA), non-inflammatory necrotizing vasculopathy (NNV) and true renal lupus vasculitis (TRLV), with the latter being the rarest and most severe subtype.[7] Despite occurring in up to 80% of patients with LN and their association with worse kidney survival and mortality,[8–12] vascular lesions are neglected in the histological classification of LN and are not recognized as important in calculating activity and chronicity indexes. The paucity of

data on the clinical and prognostic implications of extraglomerular lesions in LN contributes to this scenario.[13]

We describe herein a case series of 13 patients with TRLV, constituting the largest cohort reported to date to the best of our knowledge. Furthermore, we analyze clinical parameters, histologic findings, treatment, therapeutic response and kidney prognosis in patients with this rare condition.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective-cohort of Brazilian patients with a biopsy-proven diagnosis of True Renal Lupus Vasculitis (TRLV). All patient data was obtained from medical records after informed consent.

We collected demographic information (age, gender, self-declared race), time from SLE diagnosis to kidney biopsy, clinical and laboratory data at kidney biopsy (hypertension, creatinine, eGFR by CKD-EPI,[14] proteinuria, albumin, hematuria, leukocyturia, hemoglobin, lymphocytes, platelets, serum levels of C3 and C4, Anti-DNA), kidney biopsy findings[5] (glomeruli number at light microscopy, histologic class, activity and chronicity indexes, presence of other vascular lesions), treatment (induction and maintenance), response to treatment (remission), progression to CKD-KRT and death. Therapeutic response (remission) was defined according to the KDIGO guideline for Lupus Nephritis management.[6]

Normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Variables with parametric distribution were expressed as mean $\pm$ standard deviation and variables with non-parametric distribution were expressed as median and interquartile ranges. Nominal variables were expressed as absolute counts and percentages. Kidney survival was analyzed using Kaplan-Meyer curves or Cox regression. Statistical analyses were performed using SPSS 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

This study was approved by the Ethics Committee of Federal University of Maranhão under the number CAAE: 56800222.5.0000.5086. Informed consent was obtained from each patient reported in this manuscript.

RESULTS

This is a cohort of 13 Brazilian patients in which we observed a predominance of women (76.9%), mixed race (69.2%), and a mean age of 31.4 ± 10.4 years. The median time between SLE diagnosis and kidney biopsy performance was 24 months (1.5; 32), with kidney involvement present at the time of diagnosis in 46.2% of patients. The description of clinical and laboratory characteristics, treatment, and therapeutic response are presented in Table 1.

These patients had significant involvement at kidney biopsy, evidenced by hypertension in 69.2%, eGFR: 31 (16; 73) ml/min/1.73 m², hematuria in 92.3%, and positive anti-DNA in 100% of the tested patients. The histological findings (Figure 1) corroborate the clinical findings, since most of these patients had class IV LN upon kidney biopsy (84.6%), with high activity indices [11 (8; 21)] and chronicity [5 (0; 7)]. Other vascular lesions in addition to TLRV were identified in 53.8% of patients, with TMA being the most frequent (57.1% of these). Moreover, these patients had evidence suggesting extra-renal disease activity, such as anemia in 100% cases with hemoglobin: 7.2 (6.7; 10.5) g/dL, lymphopenia in 58.3% cases, and C3 and C4 consumption in 90% of tested patients.

Regarding the treatment and therapeutic response, all patients received induction treatment for LN, with the majority (92.3%) receiving cyclophosphamide (NIH). Only 38.4% of patients achieved some type of remission with induction treatment, progressing to the maintenance phase.

When analyzing the outcomes in a median segment of 24 months (4; 54), 10 (76.9%) of the patients progressed to CKD-KRT, with the majority (50%) doing so within 6 months of the kidney biopsy. The Kaplan-Meier curve of kidney survival for patients with TLRV may be seen in Figure 2. We observed death in 23.1% of patients, all within 6 months of biopsy.

DISCUSSION

Kidney biopsy is an indispensable tool for the clinical practice of Nephrology. It has demonstrated its pivotal role over the years in not only providing the diagnosis, but in providing information through various histological findings which guides treatment and provides prognostic information for diseases.[15] Histological classifications for various types of glomerulopathies, such as IgAN,[16] FSGS[17] and ANCA-associated vasculitis[18] have been

published over the years, providing important data on clinical-morphological correlation, and thus allowing greater knowledge about therapeutic response and kidney survival.

The current ISN/RPS classification for LN[5] updated the histological criteria for calculating histological activity and chronicity in proliferative lupus nephritis, in addition to maintaining the disease classification into six histological subtypes. The six histological findings evaluated to currently calculate activity are: endocapillary hypercellularity, presence of neutrophils/karyorrhexis, fibrinoid necrosis, hyaline deposits, cellular/fibrocellular crescents, and interstitial inflammation. In turn, the four histological factors considered to calculate chronicity are: total glomerulosclerosis, fibrous crescents, tubular atrophy, and interstitial fibrosis. As can be seen, microvascular histological alterations are not evaluated in kidney biopsies of patients with LN to calculate the activity and chronicity indexes, and the description of vascular involvement is often omitted in the histopathological report.[13, 19]

Kidney microvascular lesions in LN can present as 5 different histologic subtypes: 1) arteriosclerosis; 2) uncomplicated vascular immunocomplex deposits; 3) thrombotic microangiopathy (TMA); 4) non-inflammatory necrotizing vasculopathy (NNV); and 5) true renal lupus vasculitis (TRLV).[7]

Previous studies have already shown that presenting microvascular abnormalities at kidney biopsy in LN is associated with poor kidney outcomes.[11, 19] Despite little evidence that microvascular lesions constitute independent prognostic factors, data demonstrate that they could be associated with kidney survival outcomes, as it correlates with the degree of tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis.[5, 19–21]

TRLV is the rarest and most severe subtype among the kidney microvascular lesions in LN.[7] In a study with 341 patients with biopsy-proven LN, kidney microvascular lesions were identified in 279 (81.8%), and the TRLV prevalence was 0.6%.[19] TRLV prevalence in other studies ranged from 0.8% to 2.6%.[21–23] The main characteristics of TRLV case series described in the literature is summarized in Table 2.

TRLV is histologically characterized by the infiltration of neutrophils and mononuclear cells in the middle and intima layer of intralobular arteries, often associated with fibrinoid necrosis and rupture of the elastic lamella. These vascular findings are similar to those produced by polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis upon kidney biopsy.[7] Immunofluorescence

microscopy may reveal absent or weak deposition of immunoglobulin or complement factors along the artery walls, but also massive deposits of fibrin-related antigens.[7] We can observe this finding in patient 9, who presents similar histological lesions to glomerular ischemic involvement caused by polyarteritis nodosa, especially in the scenario of absence of proliferative glomerulonephritis. This also illustrates that TRLV can even induce kidney damage in an isolated manner.[24]

A TRLV pathogenic mechanism mediated by immunocomplex deposition has been proposed.[25] In this context, it is believed that TRLV may be related to the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), since they share similar characteristics, such as the absence of immunoglobulin and complement protein tissue deposits.[7, 25] However, not all TRLV cases are associated with the presence of ANCA.[26, 27] Other antibodies such as anti-phospholipids, anti-endothelial cells and anti-double-stranded DNA also appear to play an important role in this process.[28, 29] We observed that dsDNA positivity is extremely high in both our case series and in the other case series shown in Table 2, corroborating this information.

In the scenario of clinical presentation, TRLV tends to affect patients at an early age and has a strong correlation with the presence of arterial hypertension, proteinuria, hematuria, leukocyturia, positivity or high titles of anti-double-stranded DNA, low serum C3 and/or C4, and progressive kidney dysfunction if an immunosuppressive treatment is not prescribed.[9, 10, 22] Most TRLV cases in the setting of other histological findings are associated with proliferative histological classes and high activity and chronicity histologic index scores, as may be observed in our cohort and other case series (Table 2). However, no proliferative class was identified upon kidney biopsy in two of our cases, highlighting that TRLV may even develop in the absence and/or previously to the progression to glomerulonephritis.[10, 25, 29] Another interesting finding is that we detected other microvascular lesions associated with TRLV in more than half of the cases of our cohort, with TMA being the most frequent. This information is not reported in the other case series.[10, 22, 23, 25, 30]

There is no specific recommendation for treating TRLV in the current guidelines for LN management.[6] When revisiting our cohort and previous published case series, we observed a poor kidney response to conventional immunosuppressive drugs, such as corticosteroids or antiproliferative agents, suggesting the possible need for aggressive and early-onset therapies,

as suggested for small and medium-sized systemic vasculitis.[24, 31] The use of intravenous corticosteroids and Cyclophosphamide in 4 patients with TRLV led to better kidney outcomes in only one study.[30] Studies demonstrate that TRLV cases can be associated with the presence of P-glycoprotein overexpressing-activated B lymphocytes, which has been associated with SLE resistant to multi drugs due to efflux pumps, mainly isolated corticosteroids, justifying the use of intensive immunosuppression.[32] Through this pathophysiological rationale, a case report of a patient with class I LN, whose treatment usually requires low-dose corticosteroids as associated with TRLV, received an indication for the use of cyclophosphamide.[6, 33] This presentation is similar to patient 10 of our cohort, but who was not treated with potent immunosuppressive regimens. Unfortunately, it was not possible to observe whether there was resistance to treatment and the development of more serious forms of disease due to loss of follow-up at 47 months. Furthermore, the use of the B-cell depleting agent rituximab has also been reported to be effective in treating refractory lupus nephritis associated with TRLV.[34]

Regarding the kidney prognosis in patients with LN associated with microvascular lesions, TRLV is frequently associated with poor kidney survival.[10, 13, 19] The 5-year kidney survival rate widely varies between 74.3% and 32%, probably due to small cohorts as well as population heterogeneity and methodological variance.[10, 22] The prognosis in our cases was even worse than previously published cases, with a 5-year kidney survival of 25%.

In summary, our cases suggest that TRLV is a rare and severe pattern of microvascular kidney disease in patients with LN. It is often associated with kidney dysfunction and kidney inflammation, as well as systemic markers of disease activity. Most cases are associated with proliferative LN classes with high activity and chronicity scores and a poor response to immunosuppressive therapy is observed in most cases, ultimately leading to worse kidney survival.

Authors' Contributions: MPRM, ERLN, RAB, MIAM, HLFM, ACSG and ETRN conducted data from patient's medical records. GEBS performed histological diagnosis and revised all the kidney biopsies. MPRM, RAB, MAGC, PDMMN and GEBS wrote the original draft. MAGC and PDMMN performed the data analysis. OVG, PDMMN and GEBS supervised the project. All authors approved the final version of the manuscript.

Data Availability Statements: The data underlying this article are available in the article and in its online supplementary material.

Support: Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Maranhão (FAPEMA) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Finantial Disclosure: ETRN and PDMMN are speakers from GSK. The other authors declare no conflict of interest to disclose.

REFERENCES

1. Parikh S V., Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76(2):265-281. doi:10.1053/j.ajkd.2019.10.017
2. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(5):825-835. doi:10.2215/CJN.05780616
3. Teoh STY, Yap DYH, Yung S, Chan TM. Lupus Nephritis and Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Nephrology*. 2025;30(1). doi:10.1111/nep.14427
4. Rodriguez-Ramirez S, Wiegley N, Mejia-Vilet JM. Kidney Biopsy in Management of Lupus Nephritis: A Case-Based Narrative Review. *Kidney Med*. 2024;6(2):100772. doi:10.1016/j.xkme.2023.100772
5. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789-796. doi:10.1016/j.kint.2017.11.023
6. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Floege J. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(1):S1-S69. doi:10.1016/j.kint.2023.09.002
7. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(8):1499-1515. doi:10.1681/ASN.V481499
8. Doyle MK. Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8(4):312-316. doi:10.1007/s11926-006-0015-5

9. Leone P, Cicco S, Vacca A, Dammacco F, Racanelli V. Vasculitis in Connective Tissue Diseases. In: *Systemic Vasculitides: Current Status and Perspectives*. Springer International Publishing; 2016:345-359. doi:10.1007/978-3-319-40136-2_30
10. Banfi G, Bertani T, Boeri V, et al. Renal Vascular Lesions as a Marker of Poor Prognosis in Patients With Lupus Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1991;18(2):240-248. doi:10.1016/S0272-6386(12)80885-7
11. Gai Y, Li M, Zhu Z, et al. Systematic Review of the Outcomes and Prognostic Factors of Patients With Systemic Lupus Erythematosus-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2025;10(7):2243-2254. doi:10.1016/j.ekir.2025.04.022
12. Strufaldi FL, Menezes Neves PDM de M, Dias CB, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. *J Nephrol*. 2021;34(4):1147-1156. doi:10.1007/s40620-020-00938-3
13. Muniz MPR, Brito LPAF, Vale PHC, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: additional histopathological lesions. *Arch Med Sci*. 2023;19(5):1398-1409. doi:10.5114/aoms.2020.96617
14. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(19):1737-1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953
15. Najafian B, Lusco MA, Alpers CE, Fogo AB. Approach to Kidney Biopsy: Core Curriculum 2022. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;80(1):119-131. doi:10.1053/j.ajkd.2021.08.024
16. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017;91(5):1014-1021. doi:10.1016/j.kint.2017.02.003
17. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(2):368-382. doi:10.1053/j.ajkd.2003.10.024
18. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(10):1628-1636. doi:10.1681/ASN.2010050477

19. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* 2013;83(4):715-723. doi:10.1038/ki.2012.409
20. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, et al. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;26(12):2938-2946. doi:10.1681/ASN.2015040384
21. Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E, et al. Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):757-764. doi:10.2215/CJN.02870311
22. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus.* 2017;26(10):1042-1050. doi:10.1177/0961203317692419
23. Lakshmi VR, Vangala N, Uppin MS, Gudithi S, Taduri G, Raju SB. Revisiting Vasculopathy in Lupus Nephritis: A Renal Biopsy Evaluation Study. *Indian J Nephrol.* 2022;32(1):28-33. doi:10.4103/ijn.IJN_131_20
24. Balow JE. Renal vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993;2(2):231-237. doi:10.1097/00041552-199303000-00009
25. Abdellatif AA, Waris S, Lakhani A, Kadikoy H, Haque W, Truong LD. True vasculitis in lupus nephritis. *Clin Nephrol.* 2010;74(2):106-112. doi:10.5414/cnp74106
26. Park EJ, Kim S, Kim H, Kim J. A Case of True Renal Lupus Vasculitis Combined with Pauci-immune Glomerulonephritis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Rheumatic Diseases.* 2015;22(1):34. doi:10.4078/jrd.2015.22.1.34
27. Moeckel GW, Jabs K, Fogo AB. An 11-year-old African-American girl with systemic lupus erythematosus and ANCA-negative renal vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):433-438. doi:10.1053/ajkd.2002.30568
28. Renaudineau Y, Dugué C, Dueymes M, Youinou P. Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2002;1(6):365-372. doi:10.1016/S1568-9972(02)00063-0
29. Ding Y, Tan Y, Qu Z, Yu F. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Ren Fail.* 2020;42(1):19-29. doi:10.1080/0886022X.2019.1702057
30. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grünfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine.* 1997;76(5):355-368. doi:10.1097/00005792-199709000-00003

31. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30-47. doi:10.1136/ard-2022-223764
32. Tsujimura S, Kawabe A, Tanaka Y. P-glycoprotein Expressing-B cell associated Active True Renal Lupus Vasculitis in Lupus Nephritis. *Lupus: Open Access*. 2020;5(1). doi:10.35248/2684-1630.20.5.150
33. Kawabe A, Tsujimura S, Saito K, Tanaka Y. Efficacy of Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy for P-Glycoprotein-expressing B Cell-associated Active True Renal Lupus Vasculitis in Lupus Nephritis. *Internal Medicine*. 2017;56(12):1575-1580. doi:10.2169/internalmedicine.56.8199
34. Kadikoy H, Haque W, Ahmed S, Abdellatif A. Rituximab in the treatment of refractory lupus nephritis with vasculitis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23(2):334-337. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382230>

Table 1. True Renal Lupus Vasculitis in Brazilian patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Total
Age (years)	72	18	45	34	16	20	57	20	32	28	31	32	20	31.4 ± 10.4
Female	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	10 / 76.9%
Self-declared race	East Asian	Black	Mixed	Mixed	White	Black	Mixed	Mixed	Mixed	Mixed	Mixed	Mixed	Mixed	69.2% Mixed
Time from SLE diagnosis to kidney biopsy (months)	40	24	0	0	0	0	0	24	2	11	3	5	0	24 (1.5 ; 32)
Clinical and laboratory data at kidney biopsy														
Hypertension	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	9 / 69.2%
Creatinine (mg/dL)	0.8	3.4	3.1	9.7	2.3	4.6	5.4	4.7	9.4	0.8	1.1	3.2	0.9	2.3 (0.9 ; 4.1)
eGFR by CKD-EPI (ml/min/1.73m ³)	78	20	18	7	31	13	9	12	7	103	69	18	125	31 (16 ; 73)
Proteinuria (g/day ou g/g)	8.0	0.57	N/A	9.2	2.7	1.9	N/A	3.7	0.8	4.8	3.3	1.8	2.5	3.3 (1.6 ; 5.9)
Albumin (g/dL)	2.5	2.3	1.4	2.1	2.4	2.9	2.8	2.1	2.8	3.1	4.1	1.3	N/A	2.7 ± 0.4
Hematuria	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	11 / 92.3%
Leucocyturia	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	9 / 69.2%
Hemoglobin (g/dL)	11.4	6.8	10.1	7.7	7.2	5.7	7.1	6.6	8.1	8.8	9.5	7.5	N/A	7.2 (6.7 ; 10.5)
Lymphocytes (x10 ³ /mm ³)	0.7	1.9	0.8	1.5	1.8	1.4	0.4	0.3	1.2	0.4	1.800	N/A	N/A	1.8 (0.5 ; 1.9)
Platelets (x10 ³ /mm ³)	110	213	148	276	103	77	202	242	373	293	228	255	N/A	213 (106 ; 235)
Low levels of serum C3	Yes	No	N/A	Yes	Yes	Yes	N/A	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	9 / 90%
Low levels of serum C4	Yes	No	N/A	Yes	Yes	Yes	N/A	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	9 / 90%
Anti-DNA (UI/ml)	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	N/A	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	12 / 100%
Kidney biopsy findings														
Number of glomeruli at light microscopy	16	10	18	10	34	31	12	20	25	8	26	6	24	20 (13 ; 30)
ISN/RPS Classification 2018	Class IV	Class IV	Class IV + V	Class IV	Class IV	Class IV	Class IV + V	Class IV	-	Class I	Class IV	Class IV	Class IV + V	11 / 84.6% Class IV
Activity Index	24	8	9	N/A	11	N/A	12	18	N/A	N/A	7	15	22	11 (8 ; 21)
Chronicity Index	5	9	4	N/A	0	N/A	3	5	N/A	N/A	0	3	0	5 (0 ; 7)
Other vascular lesions	No	ASC	No	No	NNV	No	ASC	TMA	TMA	No	TMA	TMA/NNV	No	7 / 53.8%
Treatment														
Induction	CYC	CYC	CYC	CYC	CYC	CYC	CYC	CYC	CYC	MP	CYC	CYC	CYC	12 / 92.3% CYC
Maintenance	-	-	-	-	MMF	AZA	-	-	-	AZA	MMF	-	AZA	3 / 60% AZA
Any remission	No	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	5 / 38.4%
Follow-up time (months)	3	72	3	3	36	54	3	4	3	47	24	32	24	24 (4 ; 54)
Requirement of kidney replacement therapy	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	10 / 76.9%
Death (n / %)	Yes	No	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	3 / 23.1%

eGFR by CKD-EPI: Estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI equation; SLE: Systemic Lupus Erythematosus; N/A: not available; ASC: Arteriolosclerosis; CYC: Cyclophosphamide; MMF: Mycophenolate Mofetil; AZA: Azathioprine; NNV: non-inflammatory necrotizing vasculopathy; TMA: Thrombotic microangiopathy.

Table 2. Clinical and histologic characteristics of case series of True Renal Lupus Vasculitis

	Our cohort (n = 12)	Mejia-Vilet et al ¹² (n = 11)	Banfi et al ⁷ (n = 8)	Descombes et al ¹⁵ (n = 4)	Lakshmi et al ¹³ (n = 4)
<i>Demography</i>					
Age (years)	31.4 ± 10	24 (21-32)	29.0 ± 12.8	30 ± 10	27.7 ± 9
Female, n (%)	10 / 76.9	10 (91%)	8 (100%)	-	3 (75%)
Months from SLE diagnosis	24 (1.5 ; 32)	36 (2–111)	-	-	-
Months from symptoms to biopsy	-	0 (0–1)	-	-	-
<i>Clinical presentation</i>					
Hypertension, n (%)	9 / 69.2	-	5 (62.5%)	-	4 (100%)
MAP (mmHg) or number	-	103 (93–117)	-	-	-
Hemoglobin (g/dl)	7.2 (6.7 ; 10.5)	9.8 (9.6–10.6)	-	-	10.3 ± 1.6
Platelets (per mm ³)	213 (106 ; 235)	207 (126–233)	-	-	-
Creatinine (mg/dl)	2.3 (0.9 ; 4.1)	2.4 (1.77–5.12)	3.1 ± 3.82	-	2.45 ± 2.1
eGFR (ml/min/1.73m ²)	31 (16 ; 73)	25 (11–37)			
Proteinuria (g/g or g/day)	3.3 (1.6 ; 5.9)	2.4 (1.7–4.6)	2.4 ± 2.1	-	1.1 ± 0.78
Hematuria	12 / 92.3	10 (91)	-	-	4 (100%)
dsDNA (IU/ml) or positivity	12 / 100	179 (43–566)	-	-	4 (100%)
Low C3 or mean level	9 / 90	11 (100)	-	-	86 ± 45
Low C4 or mean level	9 / 90	9 (82)	-		19.5 ± 13
<i>Histologic findings, n</i>					
Class I	1 / 7.7	-	-	-	-
Class II	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Class III/IV	8 / 61.5	3 (27)	8 (100%)	3 (75%)	-
Class V	0	0 (0)	0 (0)	1 (25%)	-
Class III/IV + V	3 / 23	8 (73)	0 (0)	0 (0)	-
Activity score	11 (8 ; 21)	13 (11–16)	10.1 ± 5.9	7.5 ± 4.7	5.75 ± 2.1
Chronicity score	5 (0 ; 7)	6 (3–6)	3.0 ± 1.9	0.5 ± 1.0	0.7 ± 0.4
<i>Treatment</i>					
Cyclophosphamide	11 / 91.7	8 (73)	-	4 (100%)	-
Mycophenolate mofetil	1 / 8.3	3 (27)	-	0 (0)	-
Azathioprine	0 / 0	0 (0)	-	0 (0)	-
Other	0 / 0	0 (0)	-	0 (0)	-
Kidney survival	25% ^a	32.7% ^a	80.0% ± 17.9% ^a	100% ^b	-

Anti-dsDNA: antibodies against double-strand DNA; C3: complement fraction 3; C4: complement fraction 4; uPCR: urinary protein to creatinine ratio; MAP: mean arterial pressure. ^a5-year kidney survival. ^bAfter 3 years of follow-up.

FIGURES AND LEGENDS

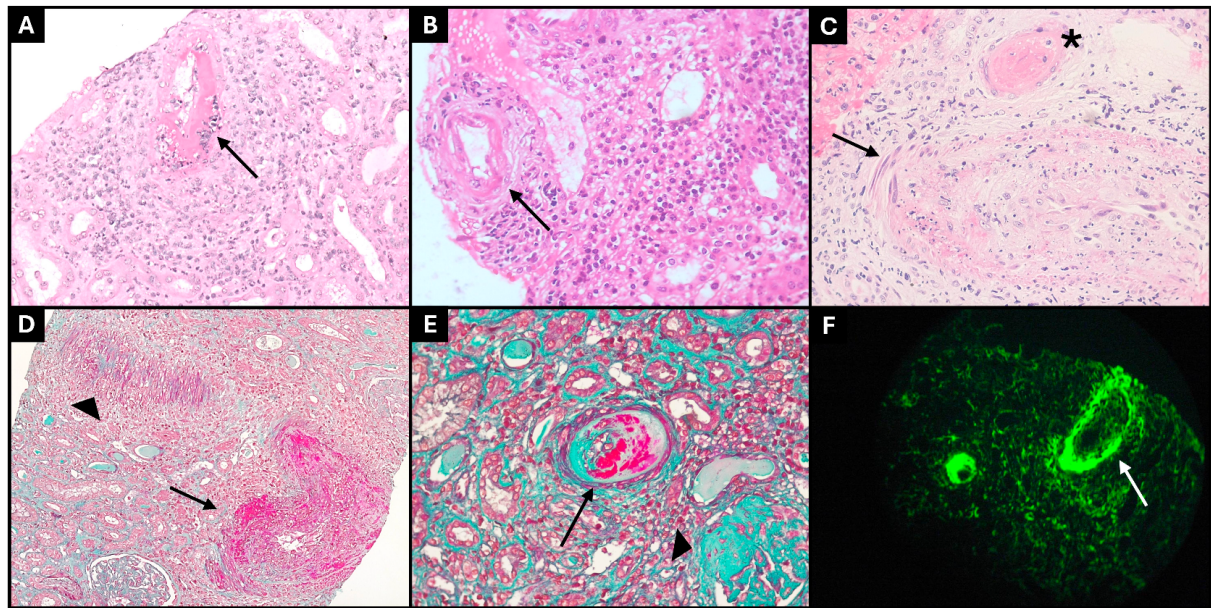


Figure 1. Kidney biopsy findings in patients with True Renal Lupus Vasculitis. A) Vasculitis of an interlobular artery (black arrow), with intense inflammatory infiltrate, fibrinoid necrosis and disruption of the vascular structure (Hematoxylin and Eosin); B) Vasculitis of an intrarenal artery (black arrow), revealing circumferential dense inflammatory infiltrate, and fibrin deposits (Hematoxylin and Eosin); C) Neutrophilic vasculitis of an intralobular in all vascular layers (black arrow). The upper left arteriole shows complete lumen occlusion by thrombotic microangiopathy (black asterisk) (periodic acid-Schiff stain). D) Vasculitis of an interlobular artery, with fibrinoid necrosis mainly in the middle layer (black arrow), moderate inflammatory infiltrate and thrombus (black arrowhead) partially occupying the vascular lumen (Masson's trichrome); E) Total occlusion of a pre-glomerular arteriole, fibrinoid necrosis and intimal mucoid degeneration (thrombotic microangiopathy) (black arrow) without inflammatory infiltration. A glomerulus showing collapse of the glomerular tuft, with sclerosis predominantly at the vascular pole (black arrowhead), characteristic of ischemic injury; there was no sign of endocapillary or extracapillary proliferation (Masson's trichrome). F) Anti-fibrinogen immunofluorescence highlighting strong staining in the vascular wall at kidney biopsy (white arrow).

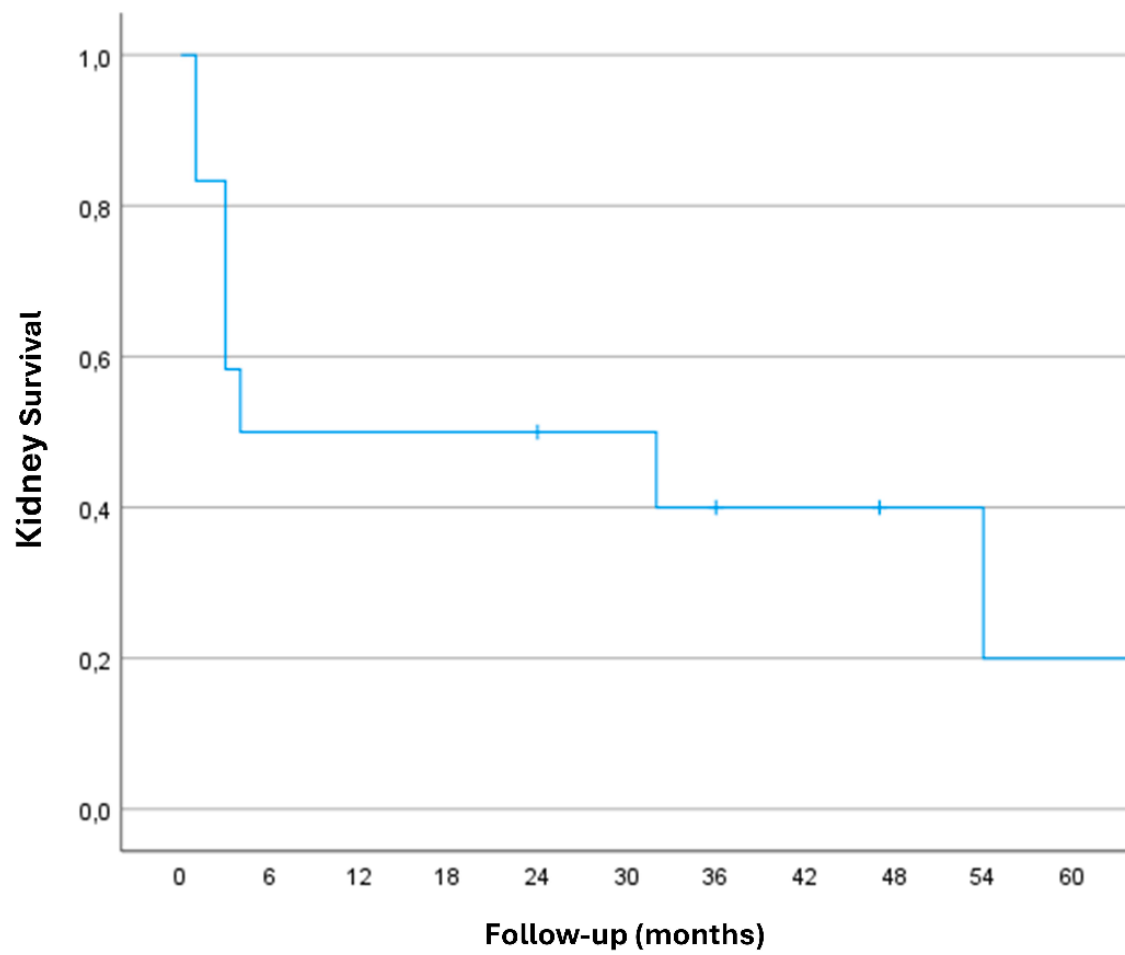


Figure 2. Kidney survival of Brazilian patients with True Renal Lupus Vasculitis.

4.4 Capítulo 4 – Renal involvement in systemic lupus erythematosus: additional histopathological lesions (Arch Med Sci AMS. 2023;19(5):1398–409)

Renal involvement in systemic lupus erythematosus: additional histopathological lesions

Monique Pereira Rêgo Muniz¹, Laise Pereira Arcoverde Fechine Brito²,
Pedro Henrique Cavalcante Vale², Felipe Leite Guedes², Thina Klicia Mendonça Oliveira¹,
Dyego José de Araújo Brito¹, Natalino Salgado Filho¹, Márcio Dantas³, Gyl Eanes Barros Silva^{1,3}

¹Department of Nephrology, Presidente Dutra University Hospital, University of Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

²Department of Nephrology, Onofre Lopes University Hospital, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil

³Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo (FMRPUSP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Corresponding author:

Prof. Gyl Eanes Barros Silva

FMRP-USP, Brazil

E-mail: gyleanes@fmrp.usp.br

Submitted: 16 January 2020; **Accepted:** 21 May 2020

Online publication: 23 June 2020

Arch Med Sci 2023; 19 (5): 1398–1409

DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.96617>

Copyright © 2020 Termedia & Banach

Abstract

A common criticism of the classification of lupus nephritis is the relative scarcity of information regarding tubular, interstitial, and vascular changes compared to the available information regarding glomerular changes, even though their potential for independent progression is known. This study reviewed the importance of less explored lesions by the current and widely used 2003 classification of lupus nephritis of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), with emphasis on the tubulointerstitial, podocyte, and vascular lesions, increasingly recognised as being important in the pathogenesis and prognosis of the disease. Recognition of these lesions can help with therapeutic decision-making, thereby allowing better results for patients with systemic lupus erythematosus.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, glomerulonephritis, vascular diseases, podocytes, kidney tubules.

Introduction

The relative scarcity of information concerning tubular, interstitial, and vascular changes has been the target of criticism in terms of the current classifications of lupus nephritis (LN) because of the larger amount of information available regarding glomerular changes, even though their potential for independent progression is known. The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of LN [1] has been widely accepted, has high intra-observer and inter-observer concordance, and can be used to guide therapeutic strategies and provide prognostic information. However, this classification is not based on the pathophysiology of the underlying disease. Some additional lesions that contribute to the presentation of LN (Table I) are somewhat less valued according to the current classification; however, because of their influence on the prognosis of disease, they should be recognised and valued [2].

So far, few efforts have been made in this direction. In 2015, Wilhelmus *et al.* discussed the necessity to re-evaluate the histological le-

sions (including lupus podocytopathy, collapsing glomerulopathy, thrombotic microangiopathy, tubulointerstitial, and vascular lesions) [3]. Moreover, in 2018, as result of the International Nephropathology Working Group Consensus, a revision of the ISN/RPS classification for LN was published to reach a consensus on recently raised issues concerning problems with definitions of lupus nephritis lesions, including tubulointerstitial, vascular, and podocyte lesions [4].

This study reviewed the importance of lesions that are less recognised by the current classification and focused on tubulointerstitial, vascular, and podocyte involvement not included in the original classification. This is timely because the aforementioned involvement has increasingly been recognised as important in the pathogenesis and prognosis of LN, as will be presented in this review.

Tubulointerstitial nephritis

The current LN classifications emphasise glomerular inflammation and scarring. However, tubulointerstitial inflammation and fibrosis are better predictors of progression to kidney insufficiency. In fact, the importance of tubulointerstitial injury and damage in short-term and long-term prognosis has been repeatedly indicated in the literature [5–11].

Tubulointerstitial involvement is a well-recognised characteristic of LN that occurs in 66% of renal biopsy samples from patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [12], which is mostly represented by lesions with no clinical significance, such as droplets of reabsorption of cytoplasmic proteins, lipid vacuoles, and tissue antinuclear antibodies (“tissue ANA”) [13] (Figure 1 A). In the majority of tubulointerstitial lesion cases, tubular atrophy associated with interstitial fibrosis and inflammation accompanies severe glomerular lesions [14]. However, the predominant or isolated presence of tubulointerstitial changes in the framework of minimal or absent tubulointerstitial abnormalities in patients with SLE is rare. Only 15 cases have been reported [15] thus far, and the immunopathogenesis of predominantly tubulointerstitial LN remains unknown.

However, the absence of significant glomerular involvement implies that circulating immune reagents specifically interact with one or more tubulointerstitial autoantigens, which are missing or not expressed in the glomeruli. Furthermore, the underlying mechanism seems to be *in situ* formation of immune complexes after the binding of circulating autoantibodies to exogenous or native antigens [16].

It has become clear that the immunologic characteristics and probable underlying mechanisms are vastly different between lupus glomerulone-

Table I. Forms of renal involvement in SLE

Mediated by immunocomplexes:
LN (classes I to IV of the ISN/RPS 2003)
Tubulointerstitial nephritis
Vascular lesions:
Uncomplicated vascular deposits of immune complexes
Non-inflammatory necrotising vasculopathy
True renal vasculitis
Thrombotic microangiopathy:
With antiphospholipid antibody syndrome
Without antiphospholipid antibody syndrome
Not mediated by immunocomplexes:
Podocytopathies:
Minimal change in disease
Segmental and focal glomerulosclerosis
Collapsing glomerulosclerosis
Amyloidosis
Hypertensive nephrosclerosis
Acute allergic interstitial nephritis
Acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis
Nephritis caused by other diseases associated with SLE:
HIV
ANCA-related vasculitis
Overlap syndrome: scleroderma and SLE
DM induced by immunosuppressants
Other glomerulopathies such as primary IgA nephropathy, sarcoidosis
Drug-induced LN

ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies, DM – diabetes mellitus, HIV – human immunodeficiency virus, ISN/RPS – International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, LN – lupus nephritis, SLE – systemic lupus erythematosus.

phritis and tubulointerstitial inflammation (TII) at the time of biopsy. In lupus glomerulonephritis, the degree and type of renal involvement vary with the ISN/RPS class. Proliferative forms of LN (classes III and IV) are characterised by inflammation. Active glomerular lesions feature prominent subendothelial immune complexes that can fill the glomerular capillary loops (hyaline thrombi). T cells and macrophages accumulate at the sites of subendothelial immune complexes and lead to the breakup of the glomerular basal membrane, fibrinoid necrosis, and cellular crescents. Neutrophils are not prominent in glomerular capillaries, except when

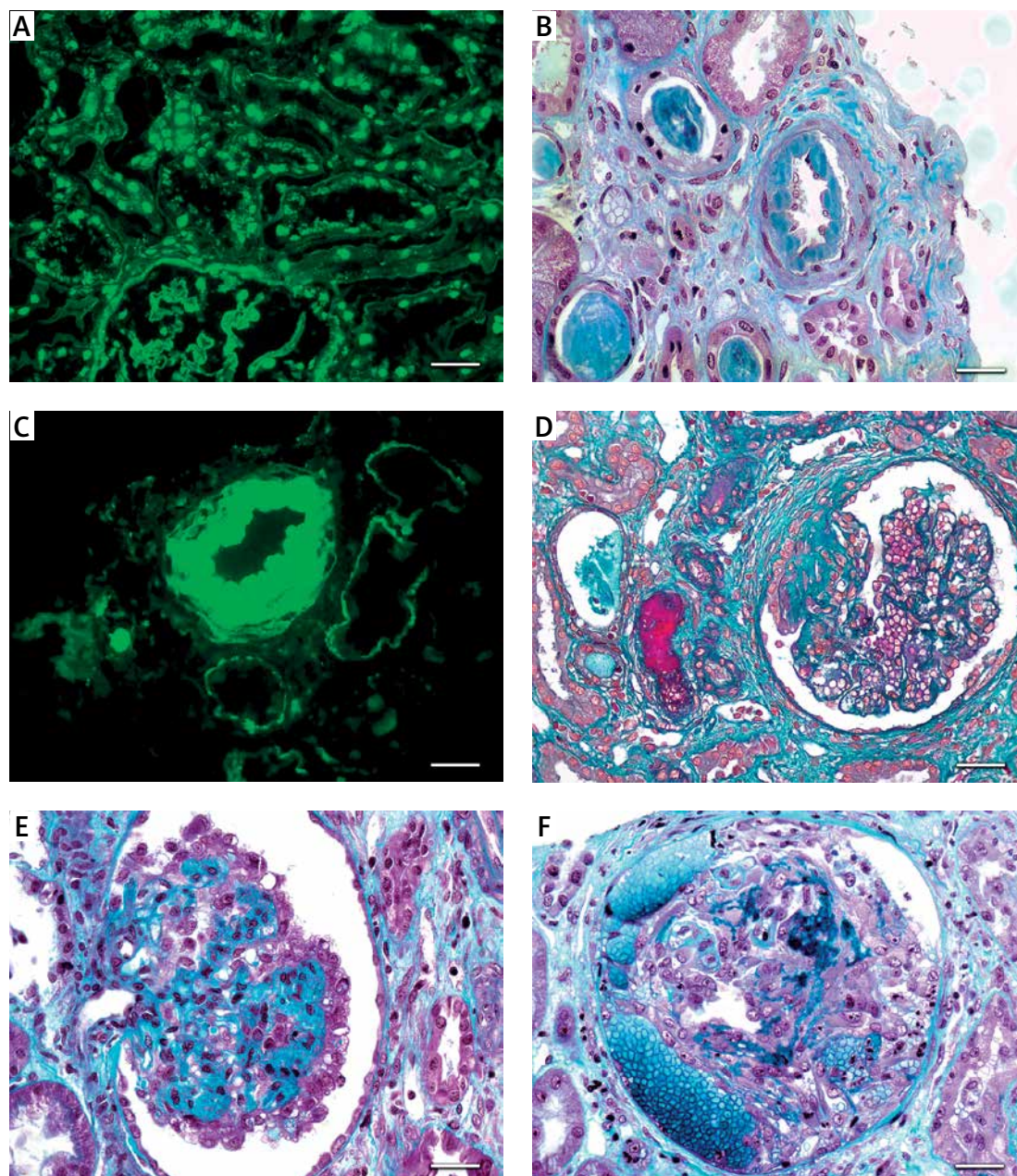


Figure 1. Lupus nephritis. **A** – Tissue antinuclear antibodies (ANA). The immunofluorescence micrograph shows tubular ANA reactivity in this cryostat section stained for IgG, referred to as “tissue ANA” (bar = 15 μ m). **B** – Non-inflammatory necrotising vasculopathy. The lumen of an arteriole is narrowed by intimal hyaline deposits without inflammation of the vessel wall (Masson’s trichrome; bar = 30 μ m). **C** – Non-inflammatory necrotising vasculopathy. The immunofluorescence micrograph shows intense staining for C1q within the intima and media of an arteriole (bar = 30 μ m). **D** – Thrombotic microangiopathy. The glomeruli show proliferative class changes, and the arteriole shows total occlusion by intraluminal accumulation of fibrin and erythrocytes (Masson’s trichrome; bar = 15 μ m). **E** – Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS; collapsing variant). In the collapsed tuft, the glomerular basement membranes are imploded without an appreciable increase in the matrix material. The podocytes overlying the collapsed tuft are markedly hyperplastic with enlarged vesicular nuclei (Masson’s trichrome; bar = 30 μ m). **F** – Lupus nephritis class IV with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated necrotising and crescentic glomerulonephritis. A glomerulus shows complete fibrinoid necrosis associated with a circumferential cellular crescent and haemorrhage (Masson’s trichrome; bar = 30 μ m)

fibrinoid necrosis and crescent formation occur. B cells and plasma cells are rare in glomeruli and are usually confined to the intravascular space [11].

However, although lupus glomerulonephritis is a manifestation of systemic autoimmunity, TII

is associated with local networks of adaptive immune cells *in situ* with predictive amplification of local inflammation and tissue damage. In addition, ill-defined networks of innate and effector immune cells probably contribute to the severity of local in-

inflammation. It has been demonstrated that tubulointerstitial infiltration by B and T lymphocytes is common in LN. In a cohort of 68 lupus nephritis biopsies, more than half of the samples showed that the tubulointerstitial infiltrate was organised into well-circumscribed T:B cell aggregates or germinal centres (GCs) containing follicular dendritic cells. Sampling of the *in situ*-expressed immunoglobulin repertoire revealed that both histological patterns were associated with intrarenal B cell clonal expansion and ongoing somatic hypermutation. However, in the GC histology, the proliferating cells were CD138-CD20+ centroblasts, whereas they were CD138+CD20low/- plasmablasts in T:B aggregates. The presence of GCs or T:B aggregates was strongly associated with tubular basement membrane immune complexes. These data implicate tertiary lymphoid neogenesis in the pathogenesis of lupus TII [17, 18].

The autoantigen driving *in situ* B-cell selection in TII seems to be vimentin, a major constituent of the intermediate filament family of proteins that might be expected to be very immunogenic. Vimentin is highly expressed in activated T cells and macrophages [19–21] and also in TII [19]. Moreover, vimentin can bind Dectin-1, a C-type lectin receptor expressed on dendritic cells, macrophages, and B cells [22]. Therefore, vimentin might be an immunodominant pattern of inflammation [11].

These observations suggest that, in addition to the systemic autoimmune processes that have been implicated in glomerulonephritis, the local immune responses *in situ* can be associated with interstitial nephritis; furthermore, it can be inferred that the assessment of interstitial inflammation captures an important pathological process that can be tissue-specific and independent of glomerular disease [11].

Proteinuria, immune complex deposition in the interstitium, proinflammatory molecules on renal tubular cells, rupture of the Bowman's capsule, and cryptic antigen presentation by juxtaglomerular cells are some of the insults resulting in interstitial infiltration by inflammatory cells and, ultimately, tubular atrophy, collectively constituting a strong rationale for inclusion of the tubulointerstitial compartment in classification sets, prognostic markers, and outcome measures [23]. Several studies in the immunosuppressive era of lupus nephritis treatment have indicated that tubulointerstitial inflammation is prognostically more meaningful than glomerular inflammation and more likely to be correlated with elevated creatinine at time of biopsy and with risk for subsequent renal failure [9, 24–26]. Many of these studies noted that more active TII tended to be associated with active GN. However, multivariate analysis demonstrated that TII was an indepen-

dent predictor of progression to renal failure [9] and correlated with serum creatinine at time of biopsy [9, 24].

According to current recommendations by ISN/RPS 2003, tubular atrophy, interstitial inflammation, and fibrosis have to be reported in the diagnostic line and graded as mild, moderate, or severe [1]. No cut-off values for this grading system are provided. It is also unclear if all three parameters should be graded separately or could be combined into one grade for tubulointerstitial damage, because interstitial fibrosis and tubular atrophy have been shown to correlate with tubulointerstitial inflammation in LN [9]. Thus, modifications to the vague points of the current classification are necessary, in order to systematise the evaluation of the tubulointerstitium so that better parameters can be evaluated to determine therapeutics and prognosis.

For this reason, a revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis was presented, with the intention of clarifying the definitions and modifying the National Institutes of Health activity and chronicity indices [4]. According to this review, this deficiency should be addressed by the development of a valid activity and chronicity index that scores the severity of tubulointerstitial injury. It proposed the gathering of data on interstitial fibrosis and tubular atrophy and interstitial infiltrates in a semiquantitative fashion in the future, rounding fibrosis to the nearest 10%, with minimal fibrosis stated as 5%. These values could then be translated into reproducible scoring categories (e.g. on a scale from 0 to 3+) based on cut-off values to be evaluated for prognostic significance, as currently done for the Banff and Oxford classifications. The review also highlighted that it is important to determine in the future whether interstitial fibrosis and tubular atrophy should be considered separately or combined into a single parameter and whether making a distinction between interstitial inflammation in areas with or without interstitial fibrosis has clinical significance.

Vascular lesions

Renal vascular complications are commonly found in SLE, and their occurrence can have a profound effect on the clinical course and choice of therapy. Although renal vascular complications have been described in several studies [27–35], they were not included in the activity and chronicity scores of the LN classification created by the National Institutes of Health. The ISN/RPS 2003 classification of LN suggests the inclusion of vascular disease only in the form of a descriptive report of the kidney biopsy results; therefore, it can be easily omitted by the pathologist [13].

This possibility of omission allowed by the ISN/RPS 2003 causes confusion for researchers of renal involvement in SLE, especially because they recognise the prognostic value of the vascular compartment in other renal pathologies, such as during the assessment of renal transplantation donors. For example, in cases of renal transplantation, the presence of vascular damage, mainly in the fibrous thickening of the arterial intima, is a reliable prognostic factor for the survival of the transplanted kidney [36, 37]. Therefore, it is still controversial whether renal vascular complications should be considered independent renal prognostic factors for SLE. A series of studies indicated that renal vascular complications are closely associated with clinical disease, disease activity, and renal outcomes, and that renal thrombotic microangiopathy (TMA) is an independent risk factor for the renal prognosis of patients with long-term LN [34, 38–41].

Renal vascular complications in LN were initially classified in 1994 by Appel *et al.* [27] and include the following:

1. Arterial sclerosis. This is defined as thickening of the intimal middle layers of the interstitial arteries and/or arteriolar hyalinosis. It is not specific for SLE and is common in patients with a history of chronic LN of any class. It is associated with aging, hypertension, and immunosuppressive drug use, and it is a relevant prognostic factor.
2. Uncomplicated vascular deposits of immune complexes. The most common renal vascular lesion in LN is the deposition of immune complexes in the walls of arterioles and small arteries. It is characteristic of class III and class IV, but it can also occur in class II and class V. On immunofluorescence, vascular deposits have a “full house” pattern and are positive for serum C1q. Unlike arterial sclerosis, the deposition occurs mainly in the subendothelial region. It is highly characteristic of LN (Figures 1 B, C).
3. Non-inflammatory necrotising vasculopathy. This is defined as necrotising alterations of the vessel wall associated with deposition in the immune complex, thus causing luminal narrowing or occlusion. It is mainly associated with class IV and primarily affects arterioles. The main characteristic is the deposition of fibrinoid material that expands the arterial intima and occludes the vascular lumen. Necrosis of myocytes and endothelium can occur; however, there is no inflammatory infiltrate. On immunofluorescence, IgG and fibrin deposits indicate the combination of immune complex deposits and intravascular coagulation. It presents clinically with severe hypertension and rapid loss of renal function, and it has a poor prognosis.
4. TMA. This is defined as vessel luminal narrowing caused by eosinophilic and fuscophilic deposits positive for fibrins according to staining and is associated with endothelial oedema and luminal thrombi (acute TMA) or intimal mucoid oedema and onion skin intimal fibrodysplasia (chronic TMA). It affects small arteries, arterioles, and glomerular capillaries, and it may occur in different scenarios, such as antiphospholipid antibody syndrome, haemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, scleroderma overlap syndrome, malignant hypertension, and the use of calcineurin inhibitors. It can also occur with any LN class or be an isolated finding (Figure 1 D).
5. True renal vasculitis. This is defined as fibrinoid necrosis of the arterial wall associated with infiltration of the vessel wall by inflammatory cells. It is rare in LN. It may occur in isolation or can be associated with systemic vasculitis and with any class of LN, regardless of glomerular activity.

Although the current ISN/RPS classification of LN does not evaluate vascular complications, a recent review suggested the importance of such an approach and of standardised terminology to distinguish arterial or common arteriolar sclerosis from lesions related to lupus, such as vasculopathy associated with the deposition of immune complexes, vasculitis, and TMA. Definitions of TMA and vasculitis in LN still need to be created because they may occur in an isolated manner with or without specific associated serological findings (antineutrophil cytoplasmic antibodies [ANCA], antiphospholipid antibodies, etc.), or they may coexist with glomerular injury mediated by immune complexes. Therefore, it has been proposed that lupus vasculopathy should be defined as the luminal narrowing of arterioles or interlobular arteries through intramural immune deposits typically associated with fibrinoid changes without inflammation of the vessel wall and confirmed by immunofluorescence through the presence of immunoglobulins and complement fractions in deposits [4].

TMA is associated with LN in 0.5% to 10% of the cases. The incidence of LN class IV with TMA varies from 5% to 9% in the literature [27, 42]. In some studies, the presentation and evolution of LN in these patients are worse than those in patients with LN without TMA [43, 44]; however, this has not been demonstrated in other studies [30, 44, 45].

TMA may be the glomerular manifestation of antiphospholipid antibody syndrome (APS), which is an autoimmune disease characterised by the occurrence of venous and/or arterial thrombosis and gestational morbidity in the presence of pathogenic autoantibodies known as antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin

antibodies) [46, 47]; APS is divided into primary and secondary. Furthermore, APS mainly occurs with cancer, infections, and autoimmune diseases, among which SLE stands out. The presence or absence of SLE may modify the clinical or serological expression of APS. In addition to the classic manifestations, patients with APS most commonly have arthralgia, arthritis, autoimmune haemolytic anaemia, livedo reticularis, epilepsy, myocardial infarction, and glomerular thrombosis [47].

APS nephropathy (APSN) is the result of thrombosis in renal arteries or veins, intraparenchymal arteries, and glomerular capillaries. Histologically, APSN is characterised by TMA, but chronic vaso-occlusive lesions are also commonly observed (fibrous intimal hyperplasia, focal cortical atrophy, fibrous occlusion of arteries) [48].

A 2002 study that retrospectively analysed renal biopsy samples from 114 patients with systemic lupus determined the following: APSN was present in 32% of renal biopsy samples in addition to and independently of the presence of NL, and it was statistically associated with the presence of lupus anticoagulant antibodies, but not with anticardiolipin antibodies; APSN is associated with extrarenal APS, mainly arterial thrombosis and obstetric foetal loss, but not with APS venous thrombosis; and APSN is an independent risk factor that contributes to a high prevalence of hypertension, elevated serum creatinine, and increased interstitial fibrosis. Therefore, it seems likely that APSN can worsen the prognosis of these patients [49].

In a recent retrospective analysis of 429 patients with lupus confirmed by biopsy, a total of 200 patients (46.6%) had no vascular complications according to the renal biopsy results, 89 (44.0%) had arterial sclerosis, 6 (1.4%) had non-inflammatory necrotising vasculopathy, 23 (5.4%) had TMA, and 11 (2.6%) had true renal vasculitis. Patients without renal vascular complications were younger and had better renal function. Patients with TMA and true renal vasculitis had worse renal function and higher blood pressure in the beginning of the study. The five-year kidney survival rates were 83% in the absence of renal vascular complications, 63% with arterial sclerosis, 67% with non-inflammatory necrotising vasculopathy, 31% for TMA, and 33% for true renal vasculitis. Non-inflammatory necrotising vasculopathy and true renal vasculitis were significantly correlated with activity scores, whereas chronic arterial sclerosis and TMA were correlated with chronicity scores. However, in this study, renal vascular complications were associated with worse renal outcomes but did not behave as independent factors [35].

Thus, it seems reasonable to include vascular lesions in the NIH activity and chronicity indexes. We suggest that TMA could be included in the activity index, while thickening of the intima of ar-

terioles could be included in a semi-quantitative way in the chronicity index: < 25% of the lumen (1+), 25–50% of the lumen (2+), or > 50% of the lumen (3+), because this would add better prognostic value to these indexes. However, studies to validate this inclusion are still needed.

Lupus podocytopathy

Nephrotic syndrome is a common sign of LN, which is usually associated with the deposition of immune complexes in the glomerular capillary wall. It is often accompanied by endocapillary proliferation or necrosis and is particularly characteristic of proliferative LN (classes III and IV) or membranous LN (class V) [50, 51]. However, it was observed some years ago that a subset of SLE patients who presented with nephrotic syndrome were found to have normal glomeruli or only mild glomerular mesangial. For these patients, the most prominent electron microscopy finding was diffuse effacement of the podocyte processes without immune deposits in the peripheral capillary wall, suggesting podocytopathy. With the exception of immune deposits in the mesangial region, glomerular podocytopathy in these patients shared similar characteristics with minimal change disease (MCD), which was previously classified as SLE with idiopathic MCD [52, 53]. Accumulated evidence from clinical and epidemiological studies suggested that MCD in these patients was indeed related to SLE rather than being concomitant with SLE [54–56].

Thus, lupus podocytopathy is currently defined as SLE patients clinically presenting with nephrotic syndrome, demonstrating minimal change disease (MLD), mesangial proliferation (MsP) or focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) on optic microscopy, while diffuse podocyte foot process effacement in the absence of subepithelial or sub-endothelial deposition is the only morphological feature on electronic microscopy [57]. However, the commonly used International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification of LN does not include lupus podocytopathy [1].

Hu *et al.* studied of 3750 biopsy samples from patients with LN in China [58] and identified 50 cases (1.33%) of lupus podocytopathy, including 13 cases of MCD, 28 cases with evidence of mesangial proliferation, and 9 cases of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Diffuse podocyte process effacement was evident in all 50 biopsy specimens, and electron dense deposits present exclusively in mesangial cells were evident in 47 biopsy specimens. All 50 patients had nephrotic syndrome and 34% had acute kidney injury (AKI). Most notably, patients with FSGS were at higher risk for AKI and severe tubulointerstitial injury and had lower rates of remission than patients with

MLD/mesangial proliferation, although no patient died or developed CKD over a mean follow-up period of 62 months. Based on differences in the incidence of AKI, severity of tubular injury, and treatment response, the researchers proposed that lupus podocytopathy be divided into two different subtypes: MLD/mesangial proliferation and FSGS.

For this reason, Hu *et al.* [58] proposed criteria for diagnosing lupus podocytopathy based on clinical presentation and hallmark biopsy findings on light microscopy, immunofluorescence microscopy, and electron microscopy. Lately, Bomback and Markowitz [59], based on a paper by Hu *et al.*, described fairly simple criteria to diagnose lupus podocytopathy: (1) clinical presentation of full nephrotic syndrome in a patient with SLE, (2) diffuse and severe foot process effacement, and (3) the absence of subendothelial or subepithelial immune deposits.

Their purpose was to separate the classic forms of immune complex-mediated LN from lupus podocytopathy, with a willingness to diagnose both in the appropriate situation [58, 59]. Thus, mesangial deposits and mesangial proliferation were excluded of the criteria and, if these findings are present, then the additional diagnosis of mesangial proliferative LN (LN class 2) is merited. If mesangial deposits are not accompanied by mesangial proliferation, the diagnosis of minimal mesangial LN (LN class 1) is rendered. They also subdivide lupus podocytopathy into patients who would otherwise meet criteria for MCD or FSGS, including the morphologic subtypes of FSGS (collapsing, tip lesion, etc.).

Also worthy of attention are the severe cases of nephrotic syndrome with rapid loss of renal function, usually associated with collapsing forms of FSGS (Figure 1 E), also known as collapsing glomerulosclerosis (CG). CG has a pattern of glomerular lesions and is characterised by severe podocytes injury, loss of cell differentiation markers, proliferation of podocyte cells and/or parietal epithelial cells filling the space of Bowman, and global or segmental collapse of the capillary tufts. These lesions are particularly unresponsive to standard therapies. Described for the first time as an idiopathic disorder or post-HIV infection, CG is now associated with a large group of diseases and different pathogenic mechanisms involved in podocyte injury and mitogenic stimulation that occur in LN [60–62].

In 2012, Salvatore *et al.* [63] reported a retrospective series of 19 LN patients with negative serology for HIV, hepatitis C, and parvovirus, who underwent renal biopsy due to proteinuria and, often, renal insufficiency, which showed CG with or without concomitant LN. These findings raised important questions about the pathogenesis of

CG in this clinical scenario, and about the relationship of these lesions with lupus podocytopathy. CG that occurs in the scenario of LN shares certain demographic, clinical, morphological, and immunohistological characteristics with idiopathic CG and HIV: strong association with people of African descent; typical clinical presentation includes significant proteinuria and, usually, renal insufficiency; frequent progression to chronic kidney disease, especially in the absence of remission induced by antiproteinuric therapy; frequent tubular lesions and tubulointerstitial fibrosis in addition to glomerular injury characteristic of CG; loss of certain podocyte differentiation markers, especially in clusters with CG injury; and proliferation of glomerular epithelial cells, as indicated by Ki67 staining. However, CG also has different characteristics, especially at the molecular level, suggesting unique pathogenic aspects of CG in LN.

The pathogenesis of the remaining cases of CG in LN described by Salvatore *et al.* and other authors [55–57, 63–67] is not yet clear; however, it should be noted that the majority of these patients presented active systemic disease, and that a significant number had LN concomitantly, although it was usually mild (mostly LN class II according to ISN/RPS 2003). This certainly suggests the involvement of humoral and/or cell-mediated immunity, both of which are implicated in the pathogenesis of podocytopathies and SLE. The relationship between lupus podocytopathy and CG lesions remains unclear, as is the case for collapsing and non-collapsing forms of idiopathic FSGS, although for all these lesions the primary target is probably the podocyte; in fact, CG may represent an extreme form of lupus podocytopathy [68].

We consider the report from Hu *et al.* [58] and Bomback and Markowitz [59] to be important contributions that bring us closer to recognising and understanding the entity of lupus podocytopathy. The process of developing consensus diagnostic criteria should be straightforward, and a goal for the future will be to connect MCD and FSGS with SLE in more than an observational manner, as it has been done so far. For now, we have reached the point that lupus podocytopathy should be considered a distinct and recognisable disease entity, whose recognition should be added to the next revision of the classification of LN.

Crescents

The term “crescent” is used for a lesion consisting of extracapillary hypercellularity, composed of a variable mixture of cells predominantly born from epithelial proliferation or predominantly of monocytes and/or macrophages (Figure 1 F). Fibrin and fibrous matrix may also be present [4].

Crescent formation is a commonly observed pathological finding in LN. Literature on the prognostic significance of crescents formation in LN is limited, and only a handful of studies have assessed the unfavourable outcomes of crescentic nephritis wherein the crescents occupy > 50% of the glomeruli [69–71]. Therefore, current views on the prognosis of crescentic LN are controversial.

A retrospective cohort study compared crescentic LN with non-crescentic LN (class IV–G) and revealed that patients with crescentic GN had higher prevalence of acute kidney injury, higher pathological activity and chronicity scores, and higher relapse rates. Over a mean follow-up of 4 years, patients with crescentic LN had a significantly poorer renal outcome compared to those with non-crescentic class IV LN (incidence of renal-endpoint events: 48.5% vs. 11.0%, $p < 0.001$), with no obvious difference in long-term patient survival [69]. Conversely, Tang *et al.* [71] followed up 79 crescentic LN patients for 56.1 ± 18.8 months and found that patients with diffuse crescent formation had similar clinical outcomes and renal survival to those with more severe LN (class IV), with 88.3% and 81.5% of patients preserving stable renal function at 5 and 8 years, respectively.

Given the heterogeneity of the disease itself, the investigated populations, treatment regimens, responsiveness to therapy, and follow-up duration, it is not surprising that the outcomes of crescentic LN patients have been incompatible. More recently, Zhang *et al.* [72] assessed the long-term prognosis of LN patients with different proportions of crescents. They showed that the LN patients with crescents were associated with much more severe baseline clinical status than those of LN patients without crescents. However, the long-term renal and patient survival appeared to be comparable, probably due to the fact that crescentic lesions usually occurred in class IV LN, implying that the intensive immunosuppression therapy might account for the overall comparable prognosis. Nevertheless, they observed that for LN patients with crescents, each increasing 10% proportion of crescents carried a higher risk for adverse outcomes of renal progression and mortality, and crescentic LN exhibited the worst patient survival.

The definition of extracapillary proliferation or a cellular crescent given in the ISN/RPS classification is “extracapillary cell proliferation of more than two cell layers occupying one fourth or more of the glomerular capsular circumference”. This definition only holds for a cellular crescent; fibrocellular and fibrous crescents lack a definition. Fibrocellular and fibrous crescents are only mentioned in Table 6 in the ISN/RPS classification paper, which states that both cellular and fibrocellular crescents are regarded as active lesions and that fibrous cres-

cents are regarded as chronic lesions [1], and how extracapillary proliferation contributes to determining whether a biopsy falls into either the IV-S or IV-G subcategory is a complicated issue. Regarding this matter, Wilhelmus *et al.* [3] defined that extracapillary proliferation can never contribute to the segmental or global nature of a class IV lesion. If we want to include extracapillary proliferation when assessing the segmental or global nature of the lesion, the area should be redefined in which both endocapillary and extracapillary lesions can occur, to establish whether we are dealing with segmentally or globally affected glomeruli. Finally, the term extracapillary proliferation holds some of the same objections as the term endocapillary proliferation. Therefore, one could consider using the term extracapillary hypercellularity rather than extracapillary proliferation.

The ISN/RPS criterion of a crescent involving 25% or more of the glomerular capsular circumference also was discussed by Bajema *et al.* in 2018 [4]. It was decided that this threshold should be 10% or more in accord with evidence from the Oxford Classification of IgA nephropathy and standard approaches used in clinical reporting of renal biopsy lesions. Crescents should be composed of more than two cell layers in order to distinguish them from apposition of the single layers of hypertrophied visceral and parietal cells. The group proposed definitions for the distinction of cellular, fibrous, and fibrocellular crescents, which were lacking in the ISN/RPS lupus nephritis classification, and also defined that extracapillary hypercellularity attributable to concurrent collapsing glomerulopathy lesions should not be designated as crescents [4].

Overlap syndromes

Although overlap syndromes are not necessarily linked to additional histopathological lesions in LN, their presence carries additional prognostic value to the patient with lupus. Therefore, their aspects will be summarised below.

SLE and related ANCA vasculitis

Although ANCA were initially associated with primary vasculitis, approximately 15% to 20% of patients with lupus have detectable ANCA. ANCA are most commonly found in SLE patients and are even more common in LN patients than in patients with other clinical manifestations of SLE, and, furthermore, they have been associated with diffuse proliferative LN, particularly class IV-S rather than class IV-G [73–75].

Pauci-immune glomerulonephritis in SLE was first described in 1983 in 4 patients with minimal serologic evidence of disease activity [76]. Since

then, the relevance of ANCA in the pathophysiology of SLE has been controversial and the association between ANCA positivity and LN activity, histological features, or prognosis remains debatable. Clinicians and renal pathologists often do not know how to interpret the discovery of clinically and serologically confirmed SLE and ANCA positivity [77].

ANCA seem to influence the histological pattern of LN and are associated with worse kidney function at baseline and more active lupus serology. In fact, a body of literature suggests that in patients with lupus nephritis, ANCA positivity may correlate with a specific clinical and histological subset: necrotising and crescentic glomerulonephritis and more severe renal disease [78–81].

Turner-Stokes *et al.* [79] retrospectively studied standardised reports of renal biopsies, which, combined with clinical data, support the notion that the positivity of ANCA in patients with LN is associated with an alleged phenotype of more active lupus diseases, as indicated by higher levels of antibodies to double-strand DNA, as well as more severe glomerular lesions, including glomerular crescents, reflecting worse activity index.

However, the majority of studies that correlated SLE to ANCA positivity are retrospective and have several limitations. Therefore, further studies are needed to examine whether ANCA positivity in patients with LN has a pathogenic role and is associated with the worst renal outcomes or is simply a marker of more severe condition, especially when comparing patients undergoing similar treatment modalities.

SLE and scleroderma

Overlap of systemic sclerosis (SSc) with SLE is a frequent presentation in clinical practice, although their co-occurrence does not get the attention it deserves in the literature, even when it is related in 1–27% of cases, depending on the study cohort [82–84].

The real challenge for diagnosis and treatment of SSc and SLE overlap syndrome arises among patients with renal involvement, with signs and symptoms that can be manifestations of lupus nephritis or, more rarely but just as importantly, a complication of SSc, such as scleroderma renal crisis (SRC), because both can progress with rapid loss of kidney function [85]. New-onset accelerated hypertension with progressive oliguric renal failure is the usual presentation of SRC [86], which is the result of endothelial cell damage and vasospasm culminating in fibrinoid necrosis of kidneys, featuring TMA. This causes activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension in these patients [87] and could progress to deterioration of kidney function with

non-nephrotic proteinuria and haematuria, microangiopathic haemolytic anaemia, and thrombocytopenia [88].

On the other hand, glomerular involvement with immune complex deposit, proteinuria, and haematuria with decline in kidney function, as well as concomitant hypertension and haemolytic anaemia are well-known findings in SLE [89]. The presence of rich urinary sediments with low complement level, Coombs test positivity, and absence of schistocytes in contrast to microangiopathic haemolytic anaemia can help in the differential diagnosis of SLE from SRC. In the meantime, laboratory evaluations cannot replace information that can be obtained only from renal biopsy in a patient with overlap serology, because serological markers are not always helpful in differential diagnosis [90].

Conclusions

Although the ISN/RPS 2003 classification of LN has gained international recognition, the reduced exploration of other mechanisms of renal injury in the pathogenesis of renal involvement by SLE has been the target of criticism. It is known that the presence of specific lesions may have therapeutic and prognostic implications. For example, interstitial inflammation is potentially reversible; the presence of interstitial nephritis is an important histological finding that may identify patients at high risk for progression to chronic kidney disease; the presence of lupus podocytopathy, especially in the form of collapsing glomerulosclerosis, may represent an extreme form of podocyte damage, indicating a worse prognosis; and data regarding the prognostic value of renal vascular complications are conflicting, thus necessitating increasingly concise descriptions and grading of these lesions. Therefore, it is suggested that renal involvement by SLE, in addition to lupus glomerulonephritis, should be studied further and that new knowledge regarding the pathogenesis of the disease should be incorporated into the current classification to improve the clinical value and help with therapeutic decision-making, thus allowing better outcomes for patients with LN.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–30.
2. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 483–95.

3. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, et al. The revisited classification of GN in SLE at 10 years: time to re-evaluate histopathologic lesions. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2938-46.
4. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification for Lupus Nephritis: clarification of definitions, and modified national institutes of health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93: 789-96.
5. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-91.
6. Daniel L, Sichez H, Giorgi R, et al. Tubular lesions and tubular cell adhesion molecules for the prognosis of lupus nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 2215-21.
7. Ferraccioli G, Romano G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors. *Lupus* 2008; 17: 533-40.
8. Yu F, Wu LH, Tan Y, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of nephrology and renal pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77: 820-9.
9. Hsieh C, Chang A, Brandt D, Guttikonda R, Utset TO, Clark MR. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 865-74.
10. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, et al. Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47: 545-51.
11. Clark MR, Trotter K, Chang A. The pathogenesis and therapeutic implications of tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *Semin. Nephrol* 2015; 35: 455-64.
12. Gur H, Kopolovic Y, Gross DJ. Chronic predominant interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: a follow up of three years and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 617-23.
13. Silva GE, Costa RS, Dantas M, Salgado-Filho N, de Araujo S. *Lupus Renal Involvement: a Case-Based Atlas*. Nova Biomedical, New York 2016.
14. Jennette JC. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
15. Dhingra S, Qureshi R, Abdellatif A, Gaber LW, Truong LD. Tubulointerstitial nephritis in systemic lupus erythematosus: innocent bystander or ominous presage. *Histol Histopathol* 2014; 29: 553-65.
16. Couser WG, Salant DJ, Madaio MP, Adler S, Groggel GC. Factors influencing glomerular and tubulointerstitial patterns of injury in SLE. *Am J Kidney Dis* 1982; 2 (Suppl 1): 126-34.
17. Chang A, Henderson SG, Brandt D, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011; 186: 1849-60.
18. Steinmetz OM, Velden J, Kneissler U, et al. Analysis and classification of B-cell infiltrates in lupus and ANCA-associated nephritis. *Kidney Int* 2008; 74: 448-57.
19. Kinloch AJ, Chang A, Ko K, et al. Vimentin is a dominant target of in situ humoral immunity in human lupus tubulointerstitial nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3359-70.
20. Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3033-46.
21. Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K, et al. Vimentin is secreted by activated macrophages. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 59-63.
22. Thiagarajan PS, Yakubenko VP, Elson DH, et al. Vimentin is an endogenous ligand for the pattern recognition receptor dectin-1. *Cardiovasc Res* 2013; 99: 494-504.
23. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2020; 7: e000389.
24. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int* 2000; 58: 1160-73.
25. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, et al. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med* 1989; 72: 779-833.
26. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschütz O, et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. *Pathol Res Pract* 1992; 188: 908-24.
27. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1499-515.
28. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine* 1997; 76: 355-68.
29. Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E, et al. Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 757-64.
30. Banfi G, Bertani T, Boeri V, 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). *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 240-8.
31. Chu H, Wu LH, Song D, Yu F, Zhao MH. Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus* 2014; 23: 20-30.
32. Chen S, Chen H, Liu Z, et al. Pathological spectrums and renal prognosis of severe lupus patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 709-17.
33. Grishman E, Venkatesh V. Vascular lesions in lupus nephritis. *Mod Pathol* 1988; 1: 235-41.
34. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS System for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013; 83: 715-23.
35. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus* 2017; 26: 1042-50.
36. Mazzucco G, Magnani C, Fortunato M, Todesco A, Monga G. The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (ptdb) in predicting the kidney state: a comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3401-8.
37. Bosmans JL, Woestenburg A, Ysebaert DK, et al. Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts. *Transplantation* 2000; 69: 2388-94.
38. Song D, Wu L, Wang F, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R12.
39. Yu F, Tan Y, Zhao MH. Lupus nephritis combined with renal injury due to thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 145-52.

40. Chu H, Wu LH, Song D, et al. Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 715-23.
41. Tan Y, Yu F, Liu G. Diverse vascular lesions in systemic lupus erythematosus and clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 218-23.
42. Hu WX, Liu ZZ, Chen HP, Zhang HT, Li LS, Liu ZH. Clinical characteristics and prognosis of diffuse proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Lupus* 2010; 19: 1591-8.
43. Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasuntorapoj R, Pattaragarn A, Parichatikanond P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology* 2007; 12: 474-80.
44. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyianopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2569-79.
45. Hernandez-Molina G, Garcia-Trejo LP, Uribe N, Cabral AR. Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 503-8.
46. Mazurek A, Gryga K, Bugala K, et al. Influence of statin therapy on antiphospholipid antibodies and endothelial dysfunction in young patients with coronary artery disease and systemic lupus erythematosus. *Arch Med Sci* 2020. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.90271>.
47. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2017; 76: 10-20.
48. de Azevedo FV, Maia DG, de Carvalho JF, Rodrigues CE. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 2018; 38: 1777-89.
49. Daugas E, Nochy D, Huong DLT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42-52.
50. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977; 62: 12-30.
51. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1357-66.
52. Horino T, Takao T, Morita T, Ito H, Hashimoto K. Minimal change nephrotic syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 230.
53. Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Appel GB, D'Agati VD. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 2002; 57: 120-6.
54. Hertig A, Droz D, Lesavre P, Grunfeld JP, Rieu P. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1179-84.
55. Wang YT, Chou HH, Chen FF, Chen MJ, Chiou YY. A case of minimal-change nephrotic syndrome in pediatric lupus erythematosus: just a coincidence? *Lupus* 2006; 15: 244-7.
56. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 175-9.
57. Chen D, Hu W. Lupus podocytopathy: a distinct entity of lupus nephritis. *J Nephrol* 2018; 31: 629-34.
58. Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 585-92.
59. Bomback AS, Markowitz GS. Lupus podocytopathy: a distinct entity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 547-8.
60. Laurinavicius A, Rennke HG. Collapsing glomerulopathy: a new pattern of renal injury. *Semin Diagn Pathol* 2002; 19: 106-15.
61. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-82.
62. Albuqumi M, Barisoni L. Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1276-81.
63. Salvatore SP, Barisoni LMC, Herzenberg AM, Chander PN, Nickleleit V, Seshan SV. Collapsing glomerulopathy in 19 patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 914-25.
64. Amoura Z, Georgin-Lavialle S, Haroche J, et al. Collapsing glomerulopathy in systemic autoimmune disorders: a case occurring in the course of full blown systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 277-8.
65. Tungekar MF, Waller S, Clothier JC. Collapsing glomerulopathy in a girl with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 809-13.
66. Abadeer K, Alsaad AA, Geiger XJ, Porter IE. Collapsing glomerulopathy in systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep* 2017; 2017: bcr2016217840.
67. Melo NC, Malheiros DM, Barros RT, Woronik V. Collapsing glomerulopathy associated with proliferative lupus nephritis: reversible acute kidney injury. *Lupus* 2011; 20: 98-101.
68. Haas M. Collapsing glomerulopathy in systemic lupus erythematosus: an extreme form of lupus podocytopathy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 878-80.
69. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009; 76: 307-17.
70. Sumethkul V, Chalermksanyakorn P, Changsirikulchai S, Radinahamed P. Lupus nephritis: a challenging cause of rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Lupus* 2000; 9: 424-8.
71. Tang Z, Wang Z, Zhang HT, et al. Clinical features and renal outcome in lupus patients with diffuse crescentic glomerulonephritis. *Rheumatol Int* 2009; 30: 45-9.
72. Zhang W, Yuan M, Hong L, et al. Clinical outcomes of lupus nephritis patients with different proportions of crescents. *Lupus* 2016; 25: 1532-41.
73. Sen D, Isenberg DA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 651-8.
74. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, 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. Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 541-6.
75. Chin HJ, Ahn C, Lim CS, et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2000; 20: 57-63.
76. Schwartz MM, Roberts JL, Lewis EJ. Necrotizing glomerulitis of systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1983; 14: 158-67.
77. Amann K. Do ANCAs make the difference in lupus nephritis? *Kidney Int* 2017; 92: 1048-50.
78. Jarrot PA, Chiche L, Hervier B, et al. Systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome in patients with biopsy-proven glomerulonephritis. *Medicine* 2016; 95: e3748.
79. Turner-Stokes T, Wilson HR, Morreale M, et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in pa-

- tients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. *Kidney Int* 2017; 92: 1223-31.
80. Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis and antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 682-90.
 81. Koenig KF, Kalbermatter SA, Menter T, Mayr M, Kiss D. Rapidly progressive lupus nephritis with extremely high levels of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Case Rep Nephrol Urol* 2014; 4: 5-11.
 82. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 14-20.
 83. Peoples C, Medsger TA Jr, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: Relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord* 2016; 1: 177-240.
 84. Foocharoen C, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, et al. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 913-23.
 85. Walker JG, Ahern MJ, Smith MD, et al. Scleroderma renal crisis: poor outcome despite aggressive antihypertensive treatment. *Intern Med J* 2003; 33: 216-20.
 86. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology* 2009; 48: iii32-5.
 87. Hudson M. Scleroderma renal crisis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 549-54.
 88. Shimizu T, Iwamoto N, Okamoto M, et al. Scleroderma renal crisis complicated with thrombotic microangiopathy triggered by influenza B virus infection. *Intern Med* 2019; 58: 441-5.
 89. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 649-57.
 90. Taylan A, Tekin E, Engin B. Glomerulonephritis and Coombs-positive hemolytic anemia mimicking scleroderma renal crisis in an overlap of systemic lupus erythematosus and diffuse systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2020; 40: 785-9.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências aqui apresentadas ampliam a compreensão sobre o papel das lesões vasculares renais como determinantes de prognóstico em pacientes com nefrite lúpica, tradicionalmente negligenciadas nos sistemas de classificação da ISN/RPS. O estudo reforça a importância de uma abordagem histopatológica integrada, que considere não apenas os glomérulos e o túbulo-interstício, mas também o compartimento vascular, como componentes dinâmicos da lesão renal no LES.

Do ponto de vista metodológico, a construção de modelos teóricos causais (DAG) para orientar os ajustes estatísticos mostrou-se uma ferramenta útil e reprodutível, contribuindo para maior robustez inferencial e transparência analítica. Essa estratégia pode servir como referência para outras investigações translacionais em glomerulopatias.

Embora o delineamento retrospectivo e a heterogeneidade interinstitucional representem limitações, o estudo revela a força da colaboração multicêntrica e aponta caminhos para padronização de laudos anatomopatológicos e uso de variáveis vasculares em escores prognósticos.

Por fim, espera-se que os achados contribuam para refinar o entendimento fisiopatológico da injúria renal no LES, fomentar novas linhas de pesquisa em dano endotelial e subsidiar políticas clínicas de vigilância e intervenção precoce, particularmente em países emergentes como o Brasil.

6. CONCLUSÃO

Neste estudo multicêntrico retrospectivo, demonstrou-se que as lesões vasculares renais (LVR) são achados frequentes e heterogêneos, abrangendo desde esclerose arterial, não exclusiva do LES, até vasculite renal verdadeira, manifestação grave e sombria da doença. A presença dessas lesões associou-se a marcadores de cronicidade histológica e redução da taxa de filtração glomerular tanto no momento da biópsia, quanto durante o seguimento, mesmo após ajuste multivariado orientado por modelo causal (DAG).

Os resultados reforçam que as LVR não devem ser interpretadas como achados incidentais, mas como marcadores de dano renal cumulativo, refletindo mecanismos distintos de injúria endotelial mediados por inflamação e deposição imune. Assim, a integração de parâmetros vasculares ao escore morfológico da nefrite lúpica pode oferecer melhor estratificação prognóstica, com potencial para otimizar abordagens terapêuticas e definir fenótipos de risco na população brasileira.

REFERÊNCIAS

- 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.
- ARINGER, Martin *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 71, n. 9, p. 1400–1412, set. 2019.
- ARINGER, Martin *et al.* European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 80, n. 6, p. 775–781, jun. 2021.
- ARINGER, Martin; PETRI, Michelle. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 32, n. 6, p. 590–596, nov. 2020.
- ARINGER, Martin; TORO-DOMÍNGUEZ, Daniel; ALARCÓN-RIQUELME, Marta E. Classification of systemic lupus erythematosus: From the development of classification criteria to a new taxonomy? **Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Systemic Lupus Erythematosus**. v. 37, n. 4, p. 101949, 1 dez. 2023.
- ATEHORTÚA, Laura *et al.* Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 9680729, 2017.
- BAJEMA, Ingeborg 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.
- BARBER, Claire *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.
- BAYER, Guillaume *et al.* Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 14, n. 4, p. 557–566, 5 abr. 2019.
- BORCHERS, Andrea T. *et al.* Lupus nephritis: a critical review. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 2, p. 174–194, dez. 2012.
- CHU, H. *et al.* Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. **Lupus**, v. 23, n. 1, p. 20–30, 2014a.
- CHU, H. *et al.* Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. **Lupus**, v. 23, n. 1, p. 20–30, jan. 2014b.

CLARK, Marcus R.; TROTTER, Kimberly; CHANG, Anthony. The Pathogenesis and Therapeutic Implications of Tubulointerstitial Inflammation in Human Lupus Nephritis. **Seminars in Nephrology**, v. 35, n. 5, p. 455–464, set. 2015.

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.

CROW, Mary K. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. 8, p. 999–1014, 1 ago. 2023.

DAI, Xiaofeng; FAN, Yuting; ZHAO, Xing. Systemic lupus erythematosus: updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, p. 102, 17 mar. 2025.

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

DING, Ying *et al.* Renal microvascular lesions in lupus nephritis. **Renal Failure**, v. 42, n. 1, p. 19–29, 1 jan. 2020.

FANOURIKIS, Antonis *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 83, n. 1, p. 15–29, 2 jan. 2024.

HOCAOĞLU, Mehmet *et al.* Incidence, Prevalence, and Mortality of Lupus Nephritis: A Population-Based Study Over Four Decades Using the Lupus Midwest Network. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 75, n. 4, p. 567–573, abr. 2023.

HOI, Alberta *et al.* Systemic lupus erythematosus. **Lancet (London, England)**, v. 403, n. 10441, p. 2326–2338, 25 maio 2024.

KAUL, Arvind *et al.* Systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 2, p. 16039, 16 jun. 2016.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) LUPUS NEPHRITIS WORK GROUP. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. **Kidney International**, v. 105, n. 1S, p. S1–S69, jan. 2024.

KOSTOPOULOU, Myrto *et al.* Management of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 83, n. 11, p. 1489–1501, 21 out. 2024.

MA, Xiuhua *et al.* The Relationship between Renal Interstitial Vasculopathy and Clinical and Prognosis of Patients with Lupus Nephritis. **Kidney Diseases**, v. 11, n. 1, p. 377–389, 2 maio 2025.

MARTYRES, Andreza *et al.* Mapping the spatial and temporal frequency of systemic lupus erythematosus in Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 28, p. e250030, 2025.

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

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

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

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.

MUNIZ, Monique Pereira Rêgo *et al.* Renal involvement in systemic lupus erythematosus: additional histopathological lesions. **Archives of medical science: AMS**, v. 19, n. 5, p. 1398–1409, 2023.

OMER, Mohamed H. *et al.* Urinary Biomarkers for Lupus Nephritis: A Systems Biology Approach. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 8, p. 2339, 18 abr. 2024.

PARODIS, Ioannis *et al.* Lupus nephritis. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 11, n. 1, p. 69, 25 set. 2025.

POLITO, Maria Goretti; DE MOURA, Luiz Antonio Ribeiro; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 25, n. 2, p. 490–496, fev. 2010.

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.

REIS-NETO, Edgard Torres dos *et al.* II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. **Advances in Rheumatology**, v. 64, n. 1, p. 48, 18 jun. 2024.

RODRÍGUEZ-ALMARAZ, Esther *et al.* Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review. **Lupus**, v. 30, n. 14, p. 2256–2267, dez. 2021.

RODRIGUEZ-RAMIREZ, Sonia; WIEGLEY, Nasim; MEJIA-VILET, Juan Manuel. Kidney Biopsy in Management of Lupus Nephritis: A Case-Based Narrative Review. **Kidney Medicine**, v. 6, n. 2, p. 100772, fev. 2024.

SIEGEL, Caroline H.; SAMMARITANO, Lisa R. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. **JAMA**, v. 331, n. 17, p. 1480–1491, 7 maio 2024.

SILVA ET AL. **Lupus Renal Involvement – A case-based atlas**. New York: Nova Biomedical, 2016.

STRUFALDI, Fernando Louzada *et al.* Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. **Journal of Nephrology**, v. 34, n. 4, p. 1147–1156, ago. 2021.

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.

TIAN, Jingru *et al.* Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. 3, p. 351–356, mar. 2023.

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

WU, Li-Hua *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, Chen *et al.* Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment. **Journal of Autoimmunity**, v. 132, p. 102871, out. 2022.

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

ANEXOS

Anexo A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa do HUUFMA



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO / HU - UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA INCLUSÃO DE LESÕES VASCULARES RENAIIS NO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DA ISN/RPS (2003) COMO FATOR PREDITOR DE PROGNÓSTICO NA NEFRITE LÚPICA

Pesquisador: MONIQUE PEREIRA REGO MUNIZ

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56800222.5.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.527.470

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1842852.V2 Datado de 04/07/2022).

INTRODUÇÃO:

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 considerável impacto individual e em termos de saúde pública, de etiologia exata ainda desconhecida e 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 (MOK; LAU, 2003). 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

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



associadas a diferentes características clínicas, respostas terapêuticas e desfechos em pacientes com esta complicação (D'AGATI, 2007; DOOLEY, 2003; APPEL; D'AGATI, 2008). A patogênese da NL envolve imunocomplexos, que podem se depositar em qualquer lugar no rim, e outros mecanismos, que incluem lesão endotelial, podocitopatia e lesão túbulo-intersticial (MOHAN; PUTTERMAN, 2015). Nela, a localização anatômica dos depósitos imunes provavelmente influencia tanto o mecanismo efetivo predominante quanto as manifestações clínicas e histológicas finais da doença (COUSER, 1998). 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), aqui resumida na Tabela 1, todas elas se baseando fortemente na patologia glomerular. Tabela 1. 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 Hiperplasia 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 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares (que envolvem menos da metade do tufo), e difusa global (IVG), na qual 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

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



combinação com as classes III ou IV. Classe VIEsclerose glomerular global em 90% sem atividade residual. Fonte: adaptado de Weening et al. (2004). NL – nefrite lúpica; MO – microscopia ótica; IF – imunofluorescência; ME – microscopia eletrônica; GN – glomerulonefrite. 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 2). Para fins de correlação clínico-patológica, os índices 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 ainda hoje são utilizados (AUSTIN et al., 1983; MOREL-MAROGER et al., 1976). Tabela 2. 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). 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). Porém, 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 sobre quais outras bases fisiopatológicas que influenciam na resposta terapêutica não estão sendo reconhecidos e/ou tratados pelos esquemas atualmente disponíveis. De fato, a relativa escassez de informações alusivas 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 às classificações atuais de NL (SILVA et al, 2016; YU et al., 2017). As complicações vasculares renais são comumente encontradas no LES e sua ocorrência pode ter um profundo efeito no curso clínico e na escolha da

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



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 NL do National Institutes of Health (NIH). A classificação da NL da ISN/RPS 2003 (WEENING et al., 2004) sugere que a doença vascular, quando presente, seja destacada apenas na forma de relato descritivo na biópsia renal e, por esta razão, pode ser facilmente omitida pelo patologista (SILVA et al, 2016). As lesões vasculares renais (LVR) na NL foram inicialmente classificadas em 1994 por Appel et al. (APPEL; PIRANI; D'AGATI, 1994), e são descritas como: 1) esclerose arterial (EA); 2) depósitos vasculares não complicados de imunocomplexos; 3) vasculopatia necrosante não inflamatória (VNNI); 4) microangiopatia trombótica (MAT); e 5) vasculite renal verdadeira (VRV). 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 NL (CHU et al., 2014; SONG et al., 2013; TAN; YU; LIU, 2014; WU et al., 2013; YU; TAN; ZHAO, 2010). Numa pesquisa recente que analisou retrospectivamente 429 pacientes com NL comprovada por biópsia, mostrou-se que, de um total de 200 pacientes, apenas 46,6% não apresentavam lesões vasculares à biópsia renal e que os pacientes sem lesões vasculares renais eram mais jovens e tinham melhor função renal. Além disso, os pacientes com MAT e VRV tinham 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 EA, 67% para VNNI, 31% para MAT e 33% para VRV. A VNNI e a VRV foram significativamente correlacionadas com os escores de atividade, enquanto EA e MAT crônica foram correlacionados com os escores de cronicidade. Porém, embora as lesões vasculares renais estivessem associadas a piores desfechos renais, elas não se comportaram como fatores prognósticos independentes (MEJIA-VILET et al., 2017). Assim, uma vez que as classificações atuais de NL não avaliam as lesões vasculares como fator prognóstico da doença renal no LES, este estudo se propõe a revisar a importância destas lesões pouco exploradas pela classificação da ISN/RPS (2003) neste contexto. A relevância desta abordagem é oportuna porque, cada vez mais, as lesões vasculares renais vêm sendo reconhecidas como importantes na patogênese da doença e no prognóstico de pacientes com NL. Além disso, o reconhecimento dessas lesões pode ajudar na tomada de decisão terapêutica, permitindo melhores resultados para pacientes com LES.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



METODOLOGIA PORPOSTA:

Trata-se de estudo observacional do tipo coorte dividido em dois momentos: 1) inicialmente, no período de maio de 2014 a junho de 2020, feito de forma retrospectiva, através do resgate de dados catalogados em prontuário; 2) num segundo momento, de junho de 2020 a junho de 2024, realizada de forma prospectiva, através do seguimento dos pacientes em suas consultas de rotina ambulatorial, completando um período total de seguimento de 10 anos. Neste estudo, os participantes serão os pacientes atendidos no Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (LIMEHUUFMA), que tiverem diagnóstico de nefrite lúpica comprovada por biópsia renal. O LIME-HUUFMA é o serviço de referência em Patologia Renal para a rede da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) de Hospitais Universitários do Norte e Nordeste do Brasil, e de outros hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS) locais, através de um acordo de cooperação que prevê a realização pelo hospital do Maranhão de avaliação de biópsias renais provenientes de outros estados, o que possibilita maior agilidade e precisão no tratamento de doenças renais dos usuários do SUS. Dessa forma, as biópsias analisadas pelo LIME-HUUFMA conseguem demonstrar de forma fidedigna o comportamento das patologias renais de grande parte do país. Atualmente, estão catalogados no banco de dados do LIMEHUUFMA todos os pacientes que têm como diagnóstico histopatológico nefrite lúpica atendidos pelos Hospitais Federais de São Luís (MA), Aracaju (SE), Campina Grande (PB), João Pessoa (PB), Maceió (AL), Natal (RN), Petrolina (PE), Sobral (CE), Teresina (PI) e Manaus (AM), além do Hospital Carlos Macieira, hospital estadual de alta complexidade do Maranhão. > Histopatologia renal As biópsias renais de pacientes com LES, realizadas conforme indicação clínica e avaliadas por imunofluorescência direta e microscopia óptica, são revisadas e pontuadas de forma semiquantitativa de acordo com características histopatológicas específicas, com base nos critérios já bem estabelecidos e revisados pela ISN/RPS de 2003 para NL (Tabela 1, acima) e classificadas conforme descrito por Austin (Tabela 2, acima), por um único patologista renal no período estudado. Nos casos em que o paciente tiver mais de uma biópsia renal, apenas a primeira será selecionada para análise. >> Lesões vasculares renais As lesões vasculares renais aqui analisadas foram definidas de acordo com a classificação descrita no trabalho de Appel et al. (APPEL; PIRANI; D'AGATI, 1994), como segue: 1) Esclerose arterial 2) Depósitos vasculares não complicados de imunocomplexos 3) Vasculopatia necrosante não inflamatória (VNNI) 4) Microangiopatia trombótica (MAT) 5) Vasculite renal verdadeira (VRV) 6) Ausência de lesões

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.527.470

vasculares (ALV).

Critério de Inclusão:

Para serem incluídos na análise, todos os pacientes devem preencher os critérios revisados de 1997 do American College of Rheumatology para o LES e terem sido submetidos a biópsia renal conforme indicação clínica no período da pesquisa.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos os pacientes cujas biópsias não possuíam vasos representados na amostra, assim como aqueles que não tiverem dados bioquímicos de creatinina sérica registrados em prontuário. Além disso, também serão excluídos os pacientes com menos de 15 anos no momento da biópsia renal e aqueles que tiverem menos de 30 dias de acompanhamento após a biópsia. Para os pacientes submetidos tratamento de indução, serão excluídos aqueles que tiverem menos de 6 meses de seguimento, tempo mínimo de tratamento estabelecido pelo NIH. Nos casos de pacientes submetidos a mais de uma biópsia renal, apenas a primeira biópsia será incluída no estudo

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto prognóstico na sobrevida renal das várias lesões vasculares renais em pacientes com nefrite lúpica provada por biópsia renal com base no sistema de classificação da ISN/RPS de 2003 e as suas associações com dados clínicos e histopatológicos

Objetivo Secundário:

- Descrever as características demográficas, clínicas e histopatológicas no momento da biópsia renal de pacientes com nefrite lúpica provada por biópsia renal;
- Descrever as características clínicas ao fim do período de seguimento do estudo de pacientes com nefrite lúpica provada por biópsia renal;
- Apresentar a distribuição das lesões vasculares documentadas nas biópsias renais de pacientes com nefrite lúpica;

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.527.470

- Comparar os dados clínicos e laboratoriais em pacientes com e sem lesões vasculares;
- Avaliar a associação entre a presença das lesões vasculares e o prognóstico renal de pacientes com nefrite lúpica;
- Verificar a relação entre a presença de lesões vasculares renais e as diferentes classes de nefrite lúpica de acordo com a classificação atual da ISN/RPS 2003;
- Correlacionar as lesões vasculares renais e as lesões glomerulares e tubulointersticiais descritas pelo sistema de avaliação do NIH (índices de atividade e cronicidade de Morel-Maroger e Austin);
- Analisar a etiopatogenia das lesões vasculares do lúpus através da análise laboratorial do sistema complemento e de anticorpos específicos da doença;
- Avaliar o impacto da presença das diversas lesões vasculares renais no tratamento escolhido e na mortalidade dos pacientes com lúpus.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

SEGUNDO O AUTOR:

Riscos:

No local da coleta de sangue, poderá aparecer um hematoma (mancha arroxeadada), o que será prevenido com a compressão local após a retirada da agulha. Há ainda a possibilidade de constrangimento com a realização de alguns questionamentos durante a entrevista.

Benefícios:

Possibilidade de diagnosticar lesões nas artérias intrarrenais, podendo tratá-las, evitando a ocorrência de sérias complicações, como a progressão para doença renal crônica terminal e necessidade de diálise

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este estudo se propõe a revisar a importância destas lesões pouco exploradas pela classificação da ISN/RPS (2003) neste contexto. A relevância desta abordagem é oportuna porque, cada vez mais, as lesões vasculares renais vêm sendo reconhecidas como importantes na patogênese da doença e no prognóstico de pacientes com NL. Além disso, o reconhecimento dessas lesões pode ajudar na tomada de decisão terapêutica, permitindo melhores resultados para pacientes com LES.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.527.470

sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou Termo de Dispensa do TCLE, Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3). O protocolo apresenta ainda a declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade.

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO não apresenta óbices éticos, portanto atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares. sendo considerado APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1842852.pdf	04/07/2022 09:53:03		Aceito
Outros	CartaRespostaCEP.pdf	04/07/2022	MONIQUE PEREIRA	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO / HU - UFMA



Continuação do Parecer: 5.527.470

Outros	CartaRespostaCEP.pdf	09:52:31	REGO MUNIZ	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoCEP.pdf	26/01/2022 08:26:22	MONIQUE PEREIRA REGO MUNIZ	Aceito
Declaração de concordância	CartaDeAnuencia.pdf	16/01/2022 16:58:22	MONIQUE PEREIRA REGO MUNIZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.docx	16/01/2022 16:49:59	MONIQUE PEREIRA REGO MUNIZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	16/01/2022 16:49:52	MONIQUE PEREIRA REGO MUNIZ	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	16/01/2022 16:44:45	MONIQUE PEREIRA REGO MUNIZ	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	16/01/2022 16:44:33	MONIQUE PEREIRA REGO MUNIZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDoutoradoCEP.docx	16/01/2022 16:43:25	MONIQUE PEREIRA REGO MUNIZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 14 de Julho de 2022

Assinado por:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@huufma.br