



LÚPUS ERITEMATOSO COMO CAUSADOR DE INSUFICIÊNCIA RENAL

THAIS MELO SOUZA; INA DOS SANTOS MARIN; ANA CECÍLIA MACHADO JUSTA; BIANCA MACHADO JUSTA; RAFAELLE CASTRO LOPES; DIANINHO RODRIGUES DOS SANTOS; VANDBERGUE SANTOS PEREIRA

RESUMO

Esta revisão integrativa aborda a relação entre o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a nefrite lúpica, com ênfase na fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da insuficiência renal associada a esta doença autoimune. O LES é uma condição complexa que afeta principalmente mulheres em idade fértil, mas pode ocorrer em homens e outros grupos étnicos. Os pacientes com LES podem apresentar uma ampla variedade de sintomas, com as manifestações renais sendo particularmente graves e frequentes. Biomarcadores desempenham um papel fundamental na detecção e monitoramento da atividade da nefrite lúpica. Proteínas como Lp(a), plasmina, IL-10 e anticorpos antifosfolípidos podem ajudar a identificar pacientes com nefrite lúpica e avaliar o risco de complicações renais. Além disso, alterações na expressão de genes como PTPN22 e IL10 foram observadas em pacientes com LES com envolvimento renal. O diagnóstico da nefrite lúpica é essencial para um tratamento eficaz. Os critérios diagnósticos, como os propostos pelo grupo SLICC, são úteis na identificação da doença, mas o acompanhamento clínico e exames laboratoriais específicos, como a análise do sedimento urinário e a relação proteína/creatinina na urina, são essenciais para avaliar o envolvimento renal. O tratamento da nefrite lúpica envolve uma combinação de abordagens farmacológicas e não farmacológicas. Drogas como glicocorticoides, ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e imunossuppressores desempenham um papel importante no controle da doença. Recomenda-se o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina para reduzir a proteinúria. Além disso, a terapia sequencial pode ser substituída pela terapia combinada, com a utilização de vários medicamentos em conjunto. Em resumo, o LES e a nefrite lúpica representam desafios significativos para pacientes e profissionais de saúde. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para reduzir o risco de insuficiência renal e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por esta condição auto-imune complexa.

Palavras-chave: Lúpus; eritematoso; nefrite; biomarcadores; tratamento.

ABSTRACT

This integrative review explores the relationship between Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and lupus nephritis, with an emphasis on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of renal failure associated with this autoimmune disease. SLE is a complex condition that primarily affects women of childbearing age but can occur in men and other ethnic groups.

Patients with SLE can present a wide range of symptoms, with renal manifestations being particularly severe and frequent. Biomarkers play a crucial role in the detection and monitoring of lupus nephritis activity. Proteins such as Lp(a), plasmin, IL-10, and antiphospholipid antibodies can help identify patients with lupus nephritis and assess the risk of renal complications. Additionally, changes in gene expression, such as PTPN22 and IL10, have been observed in patients with SLE with renal involvement. The diagnosis of lupus nephritis is essential for effective treatment. Diagnostic criteria, such as those proposed by the SLICC group, are useful in identifying the disease, but clinical monitoring and specific laboratory tests, such as urine sediment analysis and urine protein/creatinine ratio, are essential for evaluating renal involvement. The treatment of lupus nephritis involves a combination of pharmacological and non-pharmacological approaches. Drugs such as glucocorticoids, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, and immunosuppressants play an important role in disease control. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers is recommended to reduce proteinuria. Furthermore, sequential therapy can be replaced by combination therapy involving the use of multiple drugs together. In summary, SLE and lupus nephritis pose significant challenges to both patients and healthcare professionals. Early diagnosis and proper treatment are essential to reduce the risk of renal failure and improve the quality of life of patients affected by this complex autoimmune condition.

Key-words: Lupus; erythematosus; nephritis; biomarkers; treatment.

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas e uma ampla gama de produção de autoanticorpos. Os principais fatores que contribuem para o dano tecidual no LES são os autoanticorpos e a deposição de complexos imunes. (Fischer, Katarzyna et al., 2022) causando inflamação sistêmica ou localizada, lesão renal, hipertensão e doença cardiovascular. (Dent, Elena L et al., 2020). A doença ocorre quando o sistema imunológico do corpo começa a atacar tecidos saudáveis, ao confundi-los com antígenos invasores. O LES é uma doença complexa e que pode variar muito entre os pacientes e ao longo do tempo, tornando o seu manejo um desafio para os profissionais de saúde (Mahajan *et al.*, 2020).

O termo lúpus foi criado no século XVIII, que caracteriza uma diversidade de doenças cutâneas, definida pelo surgimento erosivo de lesões de pele, sendo parecidos com a mordida de lobo. A palavra lúpus significa lobo, e a eritematosa é vermelho (ZERBINI; FIDELIX, 1989 apud ARAÚJO; TRAVERSO-YÉPEZ, 2007), (MOREIRA, CARVALHO, 1996; apud CAPALBO, 1999).

No ano de 1851, o médico francês Pierre Lazenave, começou a estudar pessoas que tinham pequenas feridas na pele, descritas como mordidas de lobo. No ano de 1895 o médico canadense Sir William Osler, descreveu essas feridas como um envolvimento de várias partes do corpo, por causa desse envolvimento ele incluiu a palavra “sistêmico” na caracterização da doença (LÚPUS, 2022).

Segundo Kon (2022), o LES acomete principalmente em mulheres que estão em idade fértil, com uma incidência que se aproxima de 90% nesse sexo. Ribeiro (2020), afirma que apesar da incidência em mulheres ser maior, quando esta doença afeta os homens, se torna mais grave, a proporção de acometimento pode variar entre 7 mulheres para 1 homem e 15 mulheres para 1 homem. Além disso, relata ser mais comum em negros e asiáticos de ambos os sexos.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune complexa com um comportamento clínico muito heterogêneo entre os indivíduos afetados. (Román-Fernández,

2022). De acordo com Ribeiro (2020) o paciente que possui LES, pode apresentar inicialmente queixas referentes a apenas um sistema do corpo ou queixas multissistêmicas. Portanto por ser uma doença em que os tecidos sofrem danos de auto-anticorpos e complexos imunes, pode apresentar diversas manifestações constitucionais, tais como, febre, fadiga, astenia, anorexia, perda de peso e mal-estar e/ou complicações mais específicas, como manifestações osteoarticulares, renais, comprometimento muscular, vascular, da pele e fâneros, do sistema nervoso, cardíaco, pleuropulmonar, do sistema digestivo, hematológicas e do sistema reticuloendotelial, oculares, entre outras (Jameson, 2021).

O diagnóstico do LES deve ser feito de forma minuciosa, uma vez que suas manifestações clínicas são inespecíficas na maioria das vezes, levando a um retardo no diagnóstico. O exame clínico da doença pode apresentar uma vasta variedade de sintomas, como articulações edemaciadas e dolorosas, lesões na pele e na cavidade oral, febre, desgaste muscular e arritmias. Os exames laboratoriais atuam de forma complementar com a finalidade de auxiliar no diagnóstico preciso da doença. Os principais marcadores para LES são os auto anticorpos nucleares (ANA) e o FAN (Fator antinuclear) realizados por imunofluorescência indireta ou teste de ELISA. Outros exames podem ser sugeridos para a identificação da inflamação que pode ser desencadeada pelo LES, entre estes exames são citados o VHS (Velocidade de Hemossedimentação) e a proteína C reativa (Nazaré et al, 2021).

O tratamento do LES abrange diversas abordagens terapêuticas, incluindo o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), medicamentos antimaláricos, corticosteróides, agentes imunossupressores e terapias com agentes biológicos. No entanto, é importante destacar que os AINEs não são recomendados para pacientes que apresentam nefrite lúpica (NL). Posteriormente, é comum um regime de manutenção que inclui MMF ou azatioprina (MAHAJAN *et al.*, 2020).

O envolvimento renal denominado clinicamente como NL ocorre em até 60% dos pacientes com LES e constitui uma causa significativa de morbidade e mortalidade (CONNOLLY *et al.*, 2022). Exibem a presença de autoanticorpos, especificamente C1q e C3b, cujos níveis tendem a aumentar com o tempo, levando a episódios de crises renais (MAHAJAN *et al.*, 2020). É crucial que pacientes com acometimento renal recebam um diagnóstico precoce e iniciem o tratamento imediatamente (Necmi *et al.*, 2020). Cerca de 10 a 20% desses pacientes ainda desenvolvem insuficiência renal em estágio terminal, mesmo com tratamento adequado (CONNOLLY *et al.*, 2022). O tratamento da nefrite lúpica pode envolver a administração de medicamentos como azatioprina, micofenolato de mofetil e ciclofosfamida (Petri *et al.*, 2020).

Esse projeto tem como objetivo fazer uma revisão de literatura reunindo informações de artigos que relacionam lúpus eritematoso sistêmico com a insuficiência renal, compreendendo sua fisiopatologia, manejo e tratamento.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, em que faz uso de dados da literatura, acerca da relação entre a fisiopatologia do LES e o desenvolvimento de síndrome nefrítica.

Para construção desta revisão, foram selecionadas publicações disponíveis nas bases de dados do PubMed, Scielo e Medline, utilizando os descritores “lupus erythematosus” e “renal” com presença no título das publicações. Foram selecionados artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2019 a 2023. As referências adicionais foram retiradas das bases de dados do Ministério da Saúde (MS), Organização Mundial de Saúde (OMS), Guidelines e livros teóricos que abordam as temáticas sobre Reumatologia e Nefrologia.

A partir das buscas realizadas foram excluídas as publicações que não estavam

disponíveis na íntegra, ou que não possuíam acesso aberto. Das selecionadas, após leitura dos títulos e resumos, foram ainda removidas do estudo as publicações que não possuíam correlação direta sobre relação entre o LES e o desenvolvimento de síndrome nefrítica, com o prognóstico de uma insuficiência renal.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

Foram encontradas 133 publicações nas bases de dados no período de 2019 a 2023. Após leitura dos títulos, 78 trabalhos foram removidos do estudo. Após leitura de resumo, outros 21 artigos foram removidos e por último, após leitura da publicação na íntegra, mais 20 foram removidos, restando 16 trabalhos para compor esta revisão de literatura. Além disso, utilizou-se guidelines, livros e manuais de recomendações do Ministério da Saúde do Brasil como embasamento e leitura complementar.

3.1 BIOMARCADORES DE ENVOLVIMENTO RENAL

A ativação descontrolada de células T e B pode resultar na produção excessiva de autoanticorpos, na formação de complexos imunológicos, na liberação de citocinas inflamatórias e, em última instância, em danos aos órgãos. Pacientes com LES experimentam períodos de remissão intercalados com surtos leves a graves da doença, causando danos progressivos nos órgãos. Embora não seja completamente compreendido, sabe-se que o LES é uma doença complexa e multifatorial que envolve predisposição genética, influências ambientais e fatores hormonais em seu desenvolvimento. (Fernández et al 2022).

A presença de proteinúria no primeiro ano após o diagnóstico de LES é um dos indicadores mais significativos de uma possível evolução para doença renal crônica. Portanto, identificar fatores que possam prever a ocorrência de nefrite lúpica é crucial para prevenir a acumulação de danos e a progressão da doença (CONNOLLY *et al.*, 2022).

A lipoproteína (a) (Lp[a]) é uma lipoproteína geneticamente herdada com efeitos pró-trombóticos e pró-ateroscleróticos. Elevados níveis de Lp(a) estão associados à insuficiência renal e à doença renal crônica (DRC), enquanto níveis mais baixos indicam menor risco de DRC. Altos níveis de Lp(a) estão ligados à proteinúria e à piora da função renal. A Lp(a) é vista como um potencial biomarcador não invasivo para a detecção precoce de problemas renais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), justificando mais pesquisas prospectivas (CONNOLLY *et al.*, 2022)..

Estudos destacam o papel fundamental da via de sinalização mTOR na patogênese do LES. Essa via regula o crescimento e o metabolismo das células, influenciando as respostas imunológicas. O medicamento rapamicina, que atua na via mTOR, demonstrou capacidade de aumentar as células T reguladoras, inibindo a ativação de células T autorreativas e reduzindo a atividade do LES (Koh et al., 2022).

Além disso, a via mTOR também está envolvida na patogênese do complexo da esclerose tuberosa (CET), que resulta de mutações nos genes TSC1 e TSC2. O CET é uma doença autossômica dominante que afeta vários sistemas, incluindo cérebro, pele, rins, olhos, coração e pulmões. Portanto, pacientes com LES podem estar em risco de desenvolver CET, uma vez que ambas as condições envolvem a via mTOR (Koh et al., 2022).

O nível urinário de plasmina, uma proteína sanguínea que auxilia na resposta pró-inflamatória, é elevado em casos de LES, especialmente quando a nefrite lúpica (NL) está ativa. A plasmina desempenha um papel na dissolução de coágulos sanguíneos e na eliminação de detritos por fagócitos. A associação significativa entre os níveis de plasmina urinária e os estados de atividade sugere que a plasmina urinária pode ser um marcador útil para monitorar o agravamento da NL (Fawzy et al 2022).

Foi identificada uma alteração na expressão dos genes PTPN22 e IL10 em pacientes

com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Isso está alinhado com relatórios anteriores que consistentemente observaram níveis reduzidos de PTPN22 e um aumento na expressão de IL10 em pacientes com LES. A avaliação da expressão gênica dos mRNA de IL10 e PTPN22 pode ser uma ferramenta útil para monitorar pacientes com LES que apresentam atividade grave da doença e algum grau de dano renal (Fernández et al 2022).

Evidências crescentes sugerem uma relação entre as manifestações clínicas da síndrome antifosfolípide (SAF) e a presença de anticorpos direcionados contra fosfatidiletanolamina (aPE) e fosfatidilserina (aPS) em pacientes com SAF. Estudos também revelaram uma correlação significativa entre a presença de aPE e lesões renais em pacientes com LES que têm envolvimento renal, destacando a alta frequência de anticorpos não-cardiolipina, incluindo aPE, aPS e anti-fosfatidilinositol nesses pacientes. Esses achados ressaltam a importância dos diversos antifosfolípidos (aPL) na identificação de pacientes com nefrite lúpica. Além disso, é relevante observar que a presença de aPE pode ser usada como um marcador de atividade da doença e do risco de desenvolvimento de lesões renais em pacientes com LES (Fisher et al., 2022).

O LES e suas manifestações clínicas estão ligados às células B, com destaque para um subconjunto conhecido como ABCs que expressam T-bet. Embora as ABCs tenham aumentado em pacientes com nefrite lúpica (NL), elas não parecem ser a principal causa da doença renal. Em vez disso, as não-células CD11c + T-bet + CD21 hi demonstraram alterações mais significativas quando as manifestações renais ocorreram. A frequência de ABCs aumentou em pacientes com NL, e um subconjunto de células B CD21 hi reduziu notavelmente e parece ser específico para a NL. Essas descobertas destacam a importância da análise de subconjuntos de células B na compreensão da nefrite lúpica (Hernández et al., 2022).

Biomarcadores no LES podem ser indicativos da ativação inicial de células inflamatórias e residentes, incluindo citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, bem como danos em células residentes. Pacientes com LES ativo demonstraram níveis elevados de citocinas, como IL8, MIP1 α e MIP1 β , em comparação com pacientes com LES inativo. Além disso, níveis elevados de IL6 e IL8, juntamente com a presença de β 2-microglobulina e glicoproteína Tamm-Horsfall na urina, foram associados à atividade inflamatória renal, incluindo nefrite tubulointersticial lúpica e glomerulonefrite lúpica (Joonhong et al., 2020).

Os níveis séricos aumentados de IL18 e IFN γ correlacionaram-se com a atividade da doença e com doença renal ativa, sugerindo a participação de mediadores inflamatórios na lesão renal, especialmente a família de citocinas IL1, como a IL18. A alta atividade da doença também se relacionou à regulação positiva de IFN λ 1 e IFN α , ou à regulação positiva de CXCL10 independentemente. Além disso, os níveis séricos de IFN λ 1 estiveram correlacionados com as citocinas do tipo T-helper 17, identificando um subgrupo de pacientes com danos renais mais significativos. Esses achados destacam a importância dos biomarcadores na avaliação da atividade do LES e dos danos renais (Joonhong et al., 2020).

As MPs são liberadas por células que passaram por apoptose ou foram ativadas por vários estímulos. Elas são enriquecidas em proteínas com funções específicas e são liberadas por várias células epiteliais do trato urinário. O aumento de MPs na urina de pacientes com LES provavelmente está relacionado a uma ativação celular anormal, apoptose e à remoção inadequada de MPs. Esses mecanismos estão relacionados à patogênese subjacente do LES. Embora haja poucos estudos que investiguem as MPs urinárias como biomarcadores, esses resultados sugerem que elas podem ser importantes na compreensão e diagnóstico da doença (Lu et al., 2019).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 74% dos pacientes com LES, apresentam alguma manifestação renal, com gravidade associada ao padrão histopatológico (Shinjo et al, 2021). A nefrite lúpica é uma complicação comum no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Cerca de 50% dos pacientes com LES podem desenvolvê-la (Cuello et al., 2023).

Os rins desempenham um papel crucial nas recaídas do LES, com uma incidência de recidiva renal variando de 27% a 67%. Alcançar uma remissão sustentada da atividade renal é um dos principais objetivos no tratamento da nefrite lúpica. No entanto, aproximadamente 38% dos pacientes que alcançam uma remissão renal ainda enfrentam pelo menos uma recaída renal significativa nos próximos 5 anos (Jimenez et al., 2020).

Fatores como o gênero masculino, etnia afro-americana e diagnóstico de LES antes dos 40 anos de idade são preditores estatisticamente significativos de insuficiência renal (Petri et al., 2020). Alguns pesquisadores relataram que os homens têm doença mais grave, com apresentação clínica mais frequente de síndrome nefrótica ou disfunção renal, índice de atividade renal mais elevado na biópsia renal e progressão mais frequente para insuficiência renal. A idade jovem no início da doença está associada a NL mais grave e o início juvenil do LES pode resultar em maior risco de recidivas da doença, dano aos órgãos e mortalidade. A etnia também desempenha um papel na gravidade da doença, com pacientes negros, hispânicos e asiáticos frequentemente apresentando doença mais ativa e piores resultados. Baixo status socioeconômico e pobreza estão associados a mais recidivas da doença, menor qualidade de vida e maior morbidade e mortalidade em pacientes com LES (Moroni, 2022). A incidência global de insuficiência renal em 20 anos após o diagnóstico de LES é de 8,4%, sendo muito maior (20,0%) entre aqueles que apresentaram proteinúria no primeiro ano de diagnóstico (Petri et al., 2020).

3.3 DIAGNÓSTICO

Segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2022) o diagnóstico de LES é feito a partir das manifestações clínicas e laboratoriais, a utilização de critérios diagnósticos ajuda nesse processo. De acordo com os critérios do grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), descritos na tabela 1, o paciente pode ser diagnosticado com LES quando apresentar no mínimo 4 critérios clínicos e 1 imunológico, ou se tiver acometimento renal, visto na biópsia, seja com FAN positivo ou anticorpo anti-dsDNA (SLICC, 2019).

Tabela 1.

Trombocitopenia: contagem de plaquetas $<100.000/mm^3$ em pelo menos uma ocasião (na ausência de outras causas, tais como medicamentos, hipertensão portal ou púrpura trombocitopênica trombótica).
Crítérios imunológicos
Fator Antinuclear: fator antinuclear acima do valor de referência.
Anti-DNA nativo: anti-DNA nativo acima do valor de referência ou 2 vezes acima do valor de referência quando testado por ELISA.
Anti-Sm: anticorpo anti-Sm positivo.
Antifosfolípidos: qualquer um dos seguintes: anticoagulante lúpico positivo; VDRL falso-positivo; anticardiolipinas (IgA, IgG ou IgM) em títulos moderados ou altos ou anti-beta 2-glicoproteína 1 (IgA, IgG ou IgM) positivo.
Complementos reduzidos (abaixo do limite inferior da normalidade de acordo com a técnica do laboratório): frações C3, C4 ou CH50.
Coombs direto: Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).
Crítérios clínicos
Lúpus cutâneo agudo: eritema malar (não é contabilizado se for lesão discoide), lúpus bolhoso, variante com necrose epidérmica tóxica, eritema maculopapular, eritema fotossensível (na ausência de dermatomiosite) ou lúpus cutâneo subagudo (anular policíclico ou psoriasiforme não cicatricial, apesar de poder evoluir com alteração de pigmentação ou teleangiectasias).
Lúpus cutâneo crônico: eritema discóide localizado (acima do pescoço) ou generalizado (acima e abaixo do pescoço), lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite (lúpus profundus), lúpus mucoso, lúpus eritematoso tumidus, eritema pérmio ou sobreposição de lúpus discoide e líquen plano.
Alopecia não cicatricial: afinamento difuso ou fragilidade capilar com quebra visível de cabelos (na ausência de outras causas, tais como alopecia areata, alopecia androgênica, medicamentos, deficiências vitamínicas ou ferropenia).
Úlceras orais ou nasais: úlceras geralmente pouco dolorosas localizadas no palato, boca e língua ou úlceras nasais (na ausência de outras causas, tais como vasculites, doença de Behçet, infecções – herpes vírus, doença intestinal inflamatória, artrite reativa, medicamentos ou comidas ácidas).
Alterações articulares: sinovite em duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular ou artralgia em duas ou mais articulações e rigidez matinal maior que 30 minutos.
Serosites: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural ou dor pericárdica típica por mais de um dia ou derrame pericárdico ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite (na ausência de outras causas, tais como infecção, uremia ou síndrome de Dressler).
Alterações renais: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) representando mais de 500 mg de proteínas nas 24 horas ou presença de cilindros hemáticos.
Alterações neurológicas: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana ou estado confusional agudo (na ausência de vasculites primárias, infecções, distúrbios hidroeletrólitos, distúrbios metabólicos, uremia, medicamentos, intoxicações ou diabetes melito).
Anemia hemolítica: presença de anemia hemolítica.
Leucopenia ou linfopenia: contagem de leucócitos $<4.000/mm^3$ ou linfopenia $<1.000/mm^3$, em pelo menos uma ocasião (na ausência de outras causas, tais como síndrome de Felty, medicamentos ou hipertensão portal).

FONTE: SLICC, 2019.

Um dos critérios diagnósticos é a presença de lesão renal, visto o grande acometimento desses órgãos. Logo, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (2020) recomenda que a solicitações de exames para busca de doença renal em pacientes com LES deve ser sempre realizada mesmo que o paciente esteja assintomático. Achados como hematúria, leucocitúria e a presença de cilindros, na análise do sedimento urinário são indicativos para o diagnóstico de

glomerulonefrite, além disso deve ser avaliado a proteinúria em 24 horas ou a relação proteína/creatinina na urina isolada. Segundo os critérios diagnósticos da SLICC a nefrite considerada para tal fim consiste nos achados de proteinúria > 500mg em 24 horas ou a relação proteína/creatinina (P/R) na urina > 0,5 e a presença de cilindro eritrocitário. Além disso, de acordo com Ribeiro (2020), a biópsia renal também é recomendada quando os valores de proteinúria ou a relação P/C estiverem elevado, a fim de determinar o acometimento histológico, e quando não for possível a realização, o tratamento deve ser iniciado da mesma forma.

3.4 TRATAMENTO

O tratamento da nefrite lúpica é tanto farmacológico, como com o uso de imunossuppressores e antiproteinuricos, como não farmacológico, com mudanças no estilo de vida de acordo com o Ministério da Saúde (Brasil, 2022). A SBR (2020) recomenda o uso de antiproteinuricos (inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina) para todos os pacientes, assim como o Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) do ano de 2021 recomenda o bloqueio do sistema-renina-angiotensina, feito por estes fármacos, e o de outros agravantes da nefrite lúpica, como visto na tabela 2.

Segundo o KDIGO (2021) os paciente com padrão de acometimento renal classe I ou II identificadas na biópsia, devem ser tratadas com glicocorticoide e imunossupressor, caso apresentem síndrome nefrótica.

Já os paciente que se enquadram nas classes proliferativas ativa (III e IV) ou membranosa (V) devem ser realizadas medidas como a iniciação de glicocorticoide intravenoso, as literaturas diferem quanto às doses necessárias, a SBR (2020) afirma que deve ser iniciado metilprednisolona 0,5 - 1 g/dia por 3 dias, enquanto o KDIGO (2021) refere uma dose de 0,25 - 0,5 g/dia, ou seja, pode chegar a menos da metade da dose preconizada pela SBR. Após os 3 dias dessa pulsoterapia ambas as referências afirmam que deve ser iniciado por via oral a prednisona, as literaturas trazem doses com limites variados, o recomendado pelo SBR (Klumb E et al., 2015) é de 0,5 - 0,8 mg/Kg/dia, já o KDIGO (2021) indica 0,6 - 1 mg/Kg/dia, ambas indicam a duração de 3-4 semanas e a diminuição posterior para doses de manutenção. A European League Against Rheumatism (EULAR) recomenda o uso de uma dose mínima de glicocorticoide (≤ 5 mg/dia) para a manutenção do tratamento.

Tabela 2.

Risco	Avaliação de risco
Risco cardiovascular	• Modificações no estilo de vida – cessação do tabagismo, otimização do peso corporal, exercícios □ Gerenciamento da dislipidemia • Aspirina em baixas doses durante a gravidez
Proteinúria (Capítulo 1)	• Evitar dieta rica em sódio • Controle da pressão arterial □ Bloqueio RAS
Risco de infecção	• Avaliar o histórico médico de herpes zoster e tuberculose • Triagem para HBV, HCV, HIV e vacinação contra HBV • Pacientes com Penicilina (Amox) (questão de possível reação adversa ao medicamento (sensibilização)) • Vacinação contra gripe e pneumococo: • Consideração individualizada para vacinas atenuadas/recombinantes □ Consideração individualizada para outros organismos infecciosos, conforme citado pelas premissões de saúde pública no momento do tratamento
Lesão óssea	□ Densidade mineral óssea e avaliação de risco de fratura □ Suplementação de cálcio e vitamina D • Bisfosfonatos quando apropriado
Exposição à luz ultravioleta	• Proteger solar de amplo espectro • Limitar a exposição à luz ultravioleta
Infertilidade masculina/ginecologia	• Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (ou seja, leuprolide) • Otopreservação de espermatozoides
Gravidez não planejada	• Avaliação individual e aconselhamento sobre tipo de contracepção (pílula, DIU, etc.)
Câncer	• Avaliar fatores de risco individuais para malignidades • Triagem de malignidade específica para a idade • Limitar a exposição vitalícia a ciclofosfamida a <36 g

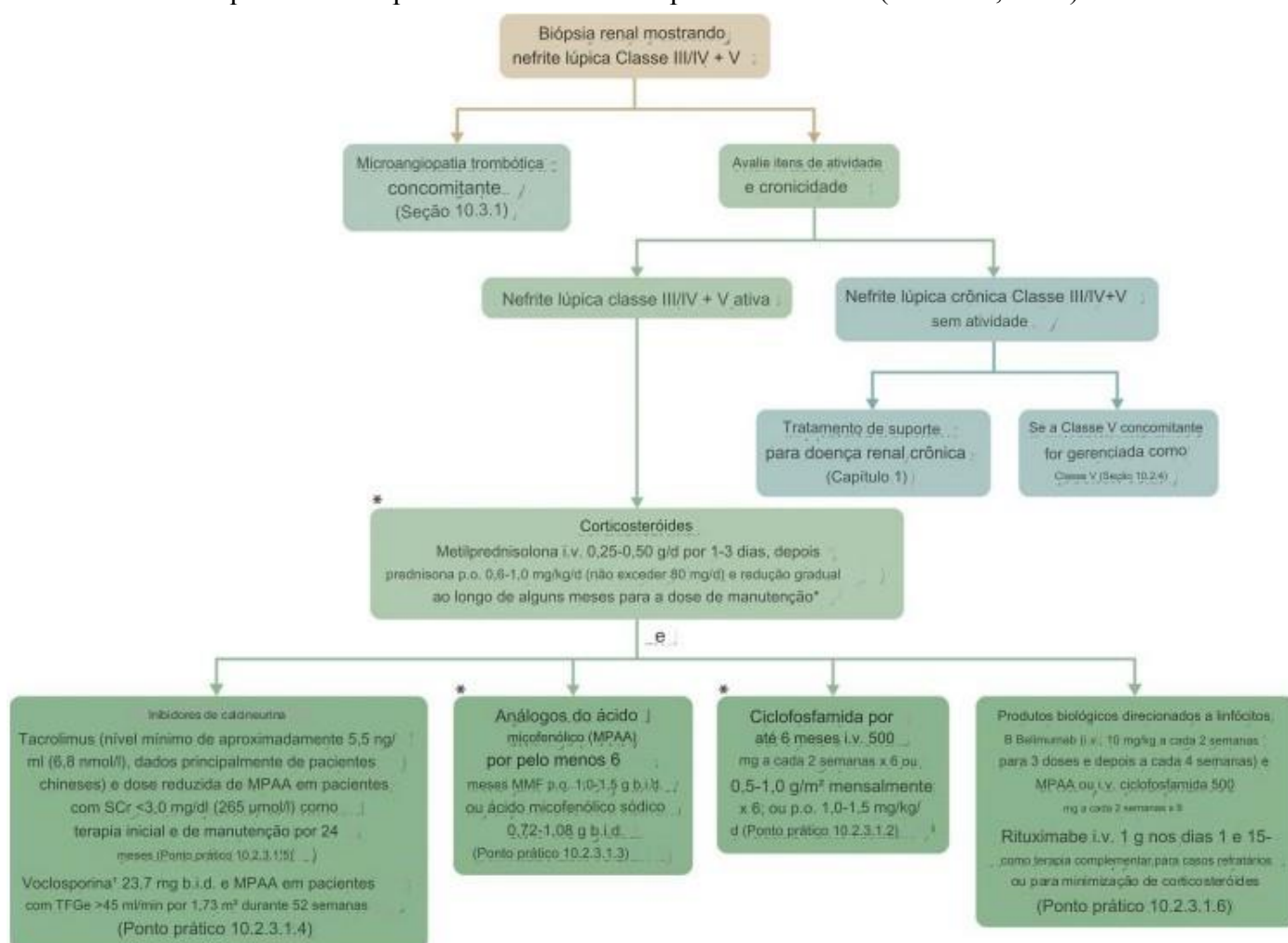
Fonte: KDIGO, 2021

De acordo com o KDIGO (2021), a hidroxicloroquina é recomendada para todos os pacientes com nefrite lúpica, a SBR (2020) aborda que entre os seus benefícios estão a diminuição da necessidade de corticosteróides, que a longo prazo está associado a diminuição de osteoporose, catarata e aterosclerose nesses pacientes. Além disso, o uso de imunossuppressores citotóxicos (Azatioprina, Ciclofosfamida e Micofenolato Mofetil) é recomendado no tratamento de glomerulonefrite proliferativa. Iniciando a pulsoterapia mensal, por seis meses com Ciclofosfamida (CYC) intravenosa (IV), ou doses menores (500mg) a cada 15 dias por 3 meses, utilizando a azatioprina na terapia de manutenção (Brasil, 2022). Já o KDIGO (2021) afirma que o uso de CYC IV é recomendado para aqueles pacientes que não consigam fazer uso do tratamento oral (1 - 1,5 mg/Kg/dia por 2 a 6 meses). Além disso, salienta que o micofenolato de mofetila (MMF) é para aqueles pacientes que já usaram altas doses de CYC, que tenham risco de infertilidade ou que sejam de etnias asiática, hispânica ou africana.

A EULAR e o Colégio Americano de Reumatologia indicam o uso do micofenolato de mofetila na primeira escolha (2-3 g/dia), não só na falha ou impossibilidade terapêutica de CYC, como o preconizado pelo KDIGO, além disso sugere que altas doses de ciclofosfamida devem ser utilizadas apenas em casos mais graves e selecionados (Henderson L et al., 2012). Outra alternativa ao uso de CYC, é um inibidor da calcineurina, o Tacrolimo, que assim como o MMF mostrou-se mais eficaz e seguro (Zhang X et al., 2016).

FONTE: KDIGO, 2021

A imunoadsorção de DNA é um método eficaz para tratar o LES, eliminando fatores prejudiciais do sangue e promovendo a remissão da doença. Quando combinado com medicamentos como glicocorticóides e ciclofosfamida, a imunoadsorção de DNA demonstrou melhorar a função renal, a função imunológica e os níveis de complemento nos pacientes com LES, além de reduzir a atividade da doença. No entanto, é importante ressaltar que a eficácia precisa ser confirmada por mais estudos (Bai et al., 2023).



Os podócitos desempenham um papel crucial na filtração seletiva no rim e são componentes celulares não renováveis na barreira de filtração glomerular. Quando essas células são lesionadas, ocorre um agravamento da proteinúria (presença de proteína na urina) e insuficiência renal. No lúpus eritematoso sistêmico, uma complicação comum é o envolvimento dos podócitos, caracterizado por proliferação das células mesangiais, diminuição da densidade dos podócitos,

fusão dos processos dos pés dos podócitos e alterações no seu fenótipo (lu et al., 2019).

A lesão dos podócitos no LES pode ser dividida em dois padrões: lesões proliferativas relacionadas à deposição de complexos imunes que causam dano estrutural aos podócitos, e lesões não proliferativas caracterizadas por danos difusos nos processos dos pés dos podócitos. Foi visto que em pacientes com LES, especialmente aqueles com lesões renais ativas (caracterizadas por proteinúria), a presença de micropartículas (MPs) derivadas de podócitos na urina estava aumentada em comparação com indivíduos saudáveis (lu et al., 2019).

4 CONCLUSÃO

Ante o exposto, no decorrer da pesquisa, buscou-se compreender a relação entre o LES e a NL com o desenvolvimento de insuficiência renal, explorando sua fisiopatologia, métodos de diagnóstico e opções de tratamento. Ao longo desta análise, diversos aspectos cruciais foram destacados.

Primeiramente, a revisão identificou que a nefrite lúpica é uma complicação comum no LES, com uma significativa porcentagem de pacientes desenvolvendo essa condição ao longo do curso da doença. Os fatores de risco para a insuficiência renal no contexto do LES incluem gênero masculino, idade jovem no início da doença e etnia, com pacientes negros, hispânicos e asiáticos enfrentando maiores riscos.

Os biomarcadores desempenham um papel importante na detecção e monitoramento da atividade da doença renal no LES. Proteínas como Lp(a), plasmina, IL-10 e a presença de anticorpos antifosfolípidos podem servir como indicadores úteis para identificar pacientes com nefrite lúpica e avaliar o risco de desenvolvimento de lesões e complicações renais.

O diagnóstico preciso da nefrite lúpica é essencial para um tratamento eficaz. Os critérios diagnósticos, como os propostos pelo grupo SLICC, são úteis na identificação da doença, mas o acompanhamento clínico e exames laboratoriais específicos, como proteinúria, relação proteína/creatinina na urina e biópsia renal, são frequentemente necessários para confirmar o diagnóstico e adequar o manejo.

O tratamento precisa ser farmacológico e não farmacológico e a depender do protocolo pode haver variações das doses das medicações ou até mesmo sua ordem de manejo, mas todos citados nessa revisão visam preservar a integridade da função renal, evitando a deterioração dos néfrons e, conseqüentemente, o desenvolvimento de doença renal crônica, prevenir recorrências da condição e proteger outros órgãos, gerenciar condições médicas coexistentes e lidar com as implicações do uso prolongado de medicamentos, enquanto aprimora a qualidade de vida. Isso envolve a implementação de uma fase inicial de imunossupressão intensa, realizada pelas pulsoterapias, seguida de um período prolongado de terapia menos agressiva.

Em resumo, esta revisão destaca a complexidade do LES e da NL, uma das principais complicações que afetam os indivíduos com essa condição de saúde. Evidenciando que essa glomerulopatia quando possui o diagnóstico precoce, o acompanhamento cuidadoso dos biomarcadores, os exames de rotina e a seleção adequada de terapias resulta em um impacto positivo no prognóstico do indivíduo, e por ser uma relação com algumas lacunas em sua compreensão, principalmente biomolecular, faz-se necessária e de extrema importância essa revisão de literatura, porém vale salientar que essa temática necessita de constante revisão e atualização, principalmente pelas divergências que seus principais protocolos possuem, podendo levar a possíveis mudanças nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus

Eritematoso Sistêmico. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

BAI, L.; SUN, M.; WU, G.; WANG, J.; WANG, Y.; SHI, J.; ZHANG, L. Effects of DNA Immunoabsorption Combined with Medication on Immune Function and Renal Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Environmental and Public Health**, 2023, p. 1-7.

CAPALBO, C. Manual de Orientações Sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico. Faculdade de Fisioterapia de Guarulhos, Guarulhos, 1999. 125 p.

CHEN, Y.; ZHANG, L.; XUE, Q.; WANG, N. Infection profile and risk factors for mortality in patients with end-stage renal disease attributable to systemic lupus erythematosus: a two-center integrated study. **Journal of International Medical Research**, v. 50, n. 8, 2022.

CONNOLLY, C. M.; LI, J.; GOLDMAN, D.; FAVA, A.; MAGDER, L.; PETRI, M. Lipoprotein(a) in systemic lupus erythematosus is associated with history of proteinuria and reduced renal function. **Lupus**, v. 31, n. 11, p. 1367-1372, 2022.

CUELLO, L. N.; PERDOMO, W.; WALGAMAGE, T.; WALGAMAGE, M.; RAUT, R. Unmasking Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Beyond Lupus Nephritis. **Cureus**, v. 15, n. 8, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/CUREUS.43091>.

FAWZY, R.; SERAG, M.; SOLIMAN, A.; ELWIA, S.; MOJAHED, S. The association of urinary plasmin level with renal involvement and disease flare among systemic lupus erythematosus patients. **Archives of Rheumatology**, v. 37, n. 4, p. 527-535, 2022.

FISCHER, K.; PRZEPIERA-BĘDZAK, H.; BRZOSKO, I.; SAWICKI, M.; WALECKA, A.; BRZOSKO, M. Anti-Phosphatidylethanolamine and Anti-Phosphatidylserine Antibodies-Association with Renal Involvement, Atherosclerosis, Cardiovascular Manifestations, Raynaud Phenomenon and Disease Activity in Polish Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Biomolecules**, v. 12, n. 10, 2022.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) GLOMERULAR DISEASES WORK GROUP. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. **Kidney International**, v. 100, n. 4S, p. S1–S276, 2021.

KOH, J. S.; OH, S.; CHUNG, C. Pulmonary lymphangiomyomatosis and renal angiomyolipoma in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report. **Medicine**, v. 101, n. 38, 2022..

LU, J.; HU, Z. B.; CHEN, P. P.; LU, C. C.; ZHANG, J. X.; LI, X. Q.; YUAN, B. Y.; HUANG, S. J.; MA, K. L. Urinary podocyte microparticles are associated with disease activity and renal injury in systemic lupus erythematosus. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 2019.

MAHAJAN, A.; AMELIO, J.; GAIRY, K.; KAUR, G.; LEVY, R. A.; ROTH, D.; BASS, D. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. **Lupus**, v. 29, n. 9, p. 1011-1020, 2020.

MORONI, G.; CALATRONI, M.; PONTICELLI, C. Severe lupus nephritis in the present

days. **Frontiers in Nephrology**, v. 2, 2022.

PARK, J.; JANG, W.; PARK, H. S.; PARK, K. H.; KWOK, S. K.; PARK, S. H.; OH, E. J. Cytokine clusters as potential diagnostic markers of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 6, 2020.

PETRI, M.; BARR, E.; MAGDER, L. S. Risk of Renal Failure within Ten or Twenty Years of SLE Diagnosis. **The Journal of Rheumatology**, v. 48, n. 2, 2021.

RODOVALHO, HOP.; COSTA, AJ, LOPES, EFS, FEITOZA, FTM, & MONTEIRO, GCF (2023). Atualização no manejo da nefrite lúpica: uma revisão integrativa. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, 6 (3), 8980–8996, 2023.

ROMÁN-FERNÁNDEZ, I. V.; MACHADO-CONTRERAS, J. R.; MUÑOZ-VALLE, J. F.; CRUZ, A.; SALAZAR-CAMARENA, D. C.; PALAFOX-SÁNCHEZ, C. A. Altered PTPN22 and IL10 mRNA Expression Is Associated with Disease Activity and Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. **Diagnostics**, v. 12, n. 11, 2022.

SHINJO, Samuel K.; MOREIRA, Caio. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2ª edição. [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555763379. Disponível em: [URL]. Acesso em: 06 nov. 2023

SOSA-HERNÁNDEZ, V. A. et al. CD11c+ T-bet+ CD21hi B Cells Are Negatively Associated With Renal Impairment in Systemic Lupus Erythematosus and Act as a Marker for Nephritis Remission. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 892241, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.892241>.

WARDOWSKA, A.; KOMORNICZAK, M.; SKONIECKA, A.; BUŁŁO-PIONTECKA, B.; LISOWSKA, K. A.; DĘBSKA-ŚLIZIEN, M. A.; PIKUŁA, M. Alterations in peripheral blood B cells in systemic lupus erythematosus patients with renal insufficiency. **International Immunopharmacology**, v. 83, 2020.