

**CATARINA JULIANA DA VILA-INDA**

**Estudo retrospectivo de 240 biópsias de Nefrite Lúpica, avaliando  
doença renal dialítica e morte como desfechos.**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola  
Paulista de Medicina, para  
obtenção do Título de Doutor em  
Medicina Translacional.

**Orientação:** Prof. Dr. Nestor Schor  
Divisão de Nefrologia  
Universidade Federal de São Paulo

**Co-orientação:** Prof. Irene Blanco, MD, MS  
Professora Assistente  
Diretora do Programa de Residência Médica  
Divisão de Reumatologia  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, NY/USA

**São Paulo**

**2016**

Vila-Inda, Catarina Juliana

**Estudo retrospectivo de 240 biópsias de Nefrite Lúpica, avaliando Doença renal dialítica e morte como desfechos./**

Catarina Juliana Vila-Inda. – São Paulo, 2016.

xix, 57 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo.  
Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em  
Medicina Translacional.

Título em inglês: A Retrospective Study of 240 LN biopsies  
looking at CRD and Death as Outcomes.

1. Nefrite Lúpica. 2. Histologia. 3. Desfechos.

## DADOS DO AUTOR

**Nome:** Catarina J da Vila-Inda

**Nome para publicação:** da Vila-Inda, Catarina J.

**Endereço residencial:** CCSW 3 Lote 3 APT 302. Brasília, DF – 70680 350

**Telefones:** (61) 3747-9173, (61) 99987-0212

**E-mail:** [catarinavila@yahoo.fr](mailto:catarinavila@yahoo.fr)

## FORMAÇÃO

|  |             |
|--|-------------|
| Mestrado em Saúde Pública (MPH)<br>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY – USA<br><i>Monografia:</i> “Applying RE-AIM Framework to Multi-ethnic Populations –<br>Lessons Learned from a Chinese Immigrant Population in NYC”. | 2012 – 2014 |
| Curso de Extensão em Reumatologia<br>Université Renée Descartes, Hôpital Cochin, Paris – France  | 1996        |
| Residência Médica em Medicina Interna e Reumatologia<br>Fundação Hospitalar do Distrito Federal, Brasília, DF  | 1992 - 1995 |
| Graduação em Medicina<br>UnB – Universidade de Brasília, DF  | 1985 – 1991 |

## ATUAÇÃO PROFISSIONAL

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| Fundação Hospitalar do DF, Brasília – DF<br>- Médica Reumatologista concursada<br>- Médica Reumatologista em contrato temporário                  | 2001 até o presente<br>1999 – 2000 |
| Universidade do Planalto Central, Gama – DF<br>- Professora do 4º semestre do curso de graduação em medicina.                                     | 2006 – 2011                        |
| Universidade Católica de Brasília, Taguatinga - DF<br>- Professora do 7º semestre do curso de graduação em medicina                               | 2004 – 2006                        |
| Hospital das Forças Armadas, Brasília – DF<br>- Médica Reumatologista em contrato temporário.<br>- Segundo-tenente médica do Exército Brasileiro. | 1998 – 1999<br>1997                |

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL**

**Chefe do Departamento de Medicina**

- Profa. Dra. Maria Tereza Zanella

**Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Medicina Translacional**

- Profa. Dulce Elena Casarini

CONFLITO DE INTERESSES: A aluna Catarina J da Vila Inda recebeu bolsa de estudos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior)

**Estudo retrospectivo de 240 biópsias de Nefrite Lúpica, avaliando  
Doença renal dialítica e morte como desfechos.**

**PRESIDENTE DA BANCA**

Prof. Dr. Nestor Schor

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn

Prof. Dr. Luis Yu

Profa. Dra. Denise M.A.C. Malheiros

Profa. Dra. Emília I. Sato

**SUPLENTES**

Prof. Dr. Luiz Antônio Ribeiro de Moura

Profa. Dra. Maria Almerinda R.F.V. Alves

## DEDICATÓRIA

*Pelo apoio incondicional a este projeto, pelo exemplo de profissional correto e incansável para com seus pacientes, é com orgulho que dedico este projeto ao Prof. Dr. Antonio José de Almeida In da Filho.*

*Pelo sorriso e atitudes humildemente continententes diante das mais cruéis imposições da vida, dedico este trabalho ao José, simplesmente. Meu adorado marido. Bravíssimo guerreiro pela vida! Para mim, seu mais valioso título.*

*Em segunda intenção, dedico a “casa do doutorado” à Antônia, Bicó, Budu, Lola, Pretinha, Marrom, Paco, ILAV e CJ. Agora todos temos paz.*

## AGRADECIMENTOS

A JC – o começo, meio e fim de tudo em minha vida.

Aos meus amados pais, Angelo e Laura, esteios de tudo em mim. Não há palavras. A vocês, minha reverência de corpo e alma, com muito amor e gratidão eternos.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Nestor Schor, pela imensa oportunidade deste trabalho. Pelo carinho e apoio durante todo o nosso percurso. Pela tolerância aos meus erros e dificuldades. Uma riquíssima experiência profissional e de vida. Muito obrigada!!!

A minha co-orientadora, Dra. Irene Blanco e ao Departamento de Reumatologia do *Albert Einstein College of Medicine* pelo acolhimento e oportunidade de utilizar dados da tão preciosa coorte de pacientes lúpicos.

Aos professores que participaram da Banca de Qualificação: Professores Doutores Luiz Moura, Waldemar Almeida, Dulce Casarini e Nestor Schor que me nortearam para apresentar este estudo de forma mais consistente.

Antecipadamente agradeço aos professores componentes desta Banca Examinadora da apresentação de tese: Professores Doutores Nestor Schor, Luiz Moura, Luis Yu, Denise Malheiros, Gianna Kirsztajn, Emília Sato e Maria Almerinda Alves. Obrigada pelas críticas e sugestões que virão. Será fundamental para a melhor finalização deste trabalho.

Dr. Francisco Aires, querido professor da UnB, o senhor foi minha grande inspiração para seguir carreira na Reumatologia. Dr. Mário Soares, Dra. Helenice Gonçalves, Dra. Sandra Oliveira, Dr. Franklin Tormin, meu *staff* no Hospital de Base do DF, a vocês todos que me formaram Reumatologista, muito obrigada pelos ensinamentos e exemplos de profissionais e seres humanos que são!



Prof. Dr. Elias Abdalla, a ética de sua especialidade permite quando muito um aperto de mão, mas meu coração lhe abraça pelo equilíbrio bioquímico que me dá a sua maestria em orquestrar meus neurotransmissores e me ajudar a ser uma pessoa melhor.

A Dra. Maira Lins. Ahhhh, que palavras “mairavilhosas” devo usar? Que cores e flores devo escolher? Sua profissão não é Arquitetura ou Desenho de Interiores, mas lhe devo tanto, tanto, tanto pela imensa reforma e decoração do meu interior durante esses longos anos que você vem me acolhendo com tanto carinho. Obrigada! E feliz aniversário hoje, 04 de Agosto de 2016!

Profa. Dra. Heloisa Zalberg, adoraria ter sido sua aluna mais cedo. Obrigada pelos seus prestimosos *insights*.

Aos meus irmãos, Ana e Guilherme, pelas três estrelas-guia que vocês me deram para iluminar meu caminho.

A minha amiga-irmã, Dra. Ana Lúcia da Silva Néto, pela amizade sincera de 25 anos! Por aceitar e compreender minhas ausências físicas e muitas vezes afetivas. Por ter dormido de mãos dadas comigo naquele dia tão difícil.

A vocês, Tadeu e Olívia. Nunca os vi, sempre os amei. Amém.

## EPÍGRAFE

*“... Ansiedade não resolve os problemas...*

*Faça sua parte calmamente que a solução dos problemas acontecerá.  
Compare com a natureza das plantas. Diz o ditado que na Natureza não  
existem saltos, pois que tudo se resolve no seu devido tempo...*

*Calma!”*

*Angelo da Vila  
14/03/2016, 10am*

## RESUMO

### Resumo/Objetivo:

A Nefrite Lúpica (NL) afeta até 60% dos pacientes com LES e é pior em comunidades desfavorecidas. Tradicionalmente a NL Proliferativa é mais grave. Muitos pacientes com NL Membranosa e Mista desenvolvem doença renal dialítica (DRD). Para avaliar que fatores estão possivelmente associados ao desenvolvimento de DRD e/ou morte e para identificar se a classe da NL pode estar associada ao desenvolvimento de DRD e/ou morte, estudamos uma coorte de afro-americanos e hispânicos com NL em um grande centro acadêmico em Nova Iorque/EUA.

### Métodos:

Todas as biópsias renais de Jan/1997 a Dez/2011 foram analisadas. Foram selecionados 199 pacientes com  $\geq 4/11$  critérios diagnósticos de LES, com biópsia comprovada de NL classes III  $\pm$  V, IV  $\pm$  V, e V. Pacientes com uma segunda biópsia, independentemente da classe, foram selecionados. Identificação, laboratório e regimes de tratamento foram coletados no momento da biópsia, 6 e 12 meses após. Variáveis demográficas e clínicas sofreram análise bivariada. Análise multivariada foi aplicada sobre as variáveis de interesse. Curvas de Kaplan-Meier analisaram o risco de desenvolver DRD ou morte relacionado à classe.

### Resultados:

Dos 199 pacientes incluídos, 82,5% eram mulheres com idade mediana de 33 anos, predominante negras e hispânicas (47,5% e 42,5%, respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade, gênero ou duração da doença. 120 (60,5%) tinham NL Proliferativa (Classe III ou IV, P), 54 (27%) tinham NL Membranosa (Classe V, M), e 25 (12,5%) apresentaram doença Mista na primeira biópsia. Pacientes negros apresentaram mais classe V (73,5%) quando comparados aos hispânicos (24,5%) ( $p=0,02$ ). Não foram encontradas correlações entre os grupos considerando idade, sexo ou duração da doença. A doença Proliferativa apresentou aumento de creatinina ( $p<0,01$ ) e baixa Taxa de Filtração

Glomerular (TGF) ( $p < 0,001$ ); mas não houve diferença entre Membranosa ou Mista em ambos os parâmetros. A NL Proliferativa também apresentou mais células brancas na urina ( $p < 0,001$ ) e menor taxas dos complementos C3 ( $p < 0,001$ ) e C4 ( $p = 0,03$ ). Anti-dsDNA aumentado foi encontrado em ambas as lesões Proliferativa e Mista ( $p < 0,001$ ), bem como a pressão arterial (PA) ( $p = 0,001$ ). Não houve diferença na relação proteína/creatinina urinária, albumina sérica, C4 e PA entre os grupos. Ambas as estimativas de DRD e morte foram significativamente piores para NL Proliferativa e Mista ( $p = 0,003$  e  $p = 0,01$ , respectivamente). Classe ( $p < 0,002$ ) e fatores relacionados à gravidade da doença, especificamente GFR ( $p < 0,001$ ), creatinina ( $p < 0,001$ ), e relação proteína/creatinina ( $p = 0,01$ ), foram significativamente associados com risco de DRD e morte ao longo do tempo. DRD ( $p = 0,002$ ) foi exclusivamente relacionada com morte. 41 pacientes (21%) tiveram segunda biópsia. Biópsia repetida aparece significativa ( $p = 0,04$ ) como fator de associação com DRD.

#### Conclusão:

Nessa população específica LES, classe foi fator independente de associação aos desfechos de morte e/ou DRD. A gravidade da doença em si é o que parece definir o prognóstico. TFG e relação proteína/creatinina estão mais provavelmente associadas com DRD. Idade, TFG e DRD são mais associados à morte. Biópsia repetida mostrou associação com menor mortalidade. Novos estudos sobre atenção precoce em pacientes com doença renal agressiva e sobre as diferenças entre raças são importantes para tratamento e desfechos de DRD e/ou morte em pacientes com NL.

## **ABSTRACT**

### **Background/Purpose:**

Lupus nephritis (LN) affects up to 60% of SLE patients and is worse in minority communities. Traditionally proliferative LN is clinically more severe and confers worse outcomes. However, a significant number of patients with membranous and mixed LN do develop renal failure. To evaluate what factors can possibly be associated to the development of end stage renal disease (ESRD) and/or death, and to identify whether class on biopsy can be associated to ESRD and/or death we studied a cohort of African Americans and Hispanics with LN in a large academic center in New York/USA.

### **Methods:**

All renal biopsies from January 1997-December 2011 were analyzed. 199 patients with  $\geq 4/11$  ACR SLE criteria and biopsy proven LN classes III $\pm$ V, IV $\pm$ V and V were selected. Patients with a second biopsy, regardless of class type, were also selected. Baseline demographic, laboratory information, and treatment regimens were collected at the time of biopsy, 6 and 12 months after. Demographic and clinical characteristics underwent bivariate analysis. A multivariate analysis was applied on variables of interest. Kaplan-Meier curves were used to analyze the risk of developing ESRD or death based on class.

### **Results:**

Of the total of 199 subjects included, 82.5% were female at median age of 33y, predominantly Black and Hispanic (47.5% and 42.5%, respectively). 120 (60.5%) had Proliferative LN (Class III or IV, P), 54 (27%) had Membranous LN (Class V, M), and 25 (12.5%) had Mixed disease (P+M) on first biopsy. Black patients were more likely to have class V (73.5%) as compared to Hispanics (24.5%). No correlations were found among groups considering age, gender or disease duration. Proliferative LN showed higher creatinine ( $p < 0.01$ ) and lower Glomerular Filtration Rate (GFR) ( $p < 0.001$ ); but there was no difference between M or P+M on both parameters. Proliferative LN also

had significantly higher urine white blood cells ( $p < 0.001$ ) and lower Complement C3 ( $p < 0.001$ ) and C4 ( $p = 0.03$ ). Increased dsDNA was found in both P and M lesions ( $p < 0.001$ ) as well as median blood pressure (BP) ( $p = 0.001$ ). There was no difference in median protein/creatinine ratios and serum albumin among groups. Both ESRD and survival estimates were significantly worse for Proliferative LN ( $p = 0.003$  and  $p = 0.01$ , respectively). Class ( $p < 0.002$ ), and factors related to the disease severity, specifically GFR ( $p < 0.001$ ), serum creatinine ( $p < 0.001$ ), and protein/creatinine ratio ( $p = 0.01$ ), were significantly associated with the risk of developing ESRD over time and with death. The development of ESRD ( $p = 0.002$ ) was solely associated with death. Forty-one patients (21%) underwent a second biopsy. Repeat biopsy appears significantly ( $p = 0.04$ ) associated with ESDR.

#### Conclusion:

In this specific SLE population, class was an independent factor of association with death and/or ESRD. It is most likely that the disease severity itself is what drives the prognosis. GFR and protein to creatinine ratio are associated with ESRD. Age, GFR and ESRD are associated with death. Repeat biopsy was found to be associated with less mortality. Further studies looking into early attention with patients presenting more aggressive renal disease and differences among races would be important in both treatment and DRD and/or death as outcomes in lupus patients.

## FIGURAS

Figura 1. Curvas Kaplan-Meier para o desenvolvimento de IRC na coorte.

Figura 2. Curvas Kaplan-Meier por classe relacionada à MORTE

Figura 3. Curvas Kaplan-Meier relativas à MORTE comparando NL Proliferativa *versus* Membranosa

Figura 4. Curvas Kaplan-Meier relativas à MORTE comparando NL Membranosa *versus* Mista

## TABELAS

Tabela 1. Critérios Revisados de Classificação de LES (ACR 1997)

Tabela 2. Classificação das NL segundo a OMS 1995

Tabela 3. Classificação das NL segundo a ISN/RPS 2003

Tabela 4. Características demográficas de base

Tabela 5. Valores clínicos de base

Tabela 6. Associação simples de fatores e DRD ou morte em toda a coorte

Tabela 7. Análise univariada da taxa de risco para DRD

Tabela 8. Análise multivariada para DRD

Tabela 9. Taxas de risco para morte

Tabela 10. Taxas de risco para morte sem o fator TFG

Tabela 11. Histopatologia renal

Tabela 12. Creatinina *versus* histopatologia renal

Tabela 13. Raça e sexo *versus* histopatologia renal

Tabela 14. Características demográfica dos pacientes com mudança de classe.

Tabela 15. Tipo de mudança de classe

Tabela 16. Análise bivariada para mudança de classe

Tabela 17. Desfechos por classe

Tabela 18. Comparação de estudos similares anteriores



## ABREVIATURAS

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

NL: Nefrite Lúpica

ACR: American College of Rheumatology

DRD: Doença Renal Dialítica

EUA: Estados Unidos da América

CLG: *Clinical Looking Glass*

OMS: Organização Mundial de Saúde

ISN/RPS: *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*

PA: Pressão Arterial

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

dsDNA: anticorpo *double-stranded* DNA

urbc: células vermelhas na urina

uwbc: células brancas na urina

uprospt: proteína macroscópica na urina

Cyc: Ciclofosfamida

MMF: Micofenolato Mofetil

HCLQ: Hidroxicloroquina

ARB: Bloqueador de Renina/Angiotensina

IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

USRDS: Sistema de Dados de Doenças Renais dos Estados Unidos

IP: Investigador Principal

IRB: *Institutional Review Board*

## SUMÁRIO

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| Capa                                  | i    |
| Ficha Cartográfica                    | ii   |
| <i>Curriculum Vitae</i> da Autora     | iii  |
| Folha de Identificação                | iv   |
| Conflito de Interesses                | v    |
| Banca Examinadora                     | vi   |
| Dedicatória                           | vii  |
| Agradecimentos                        | viii |
| Epígrafe                              | x    |
| Resumo em Português                   | xi   |
| Resumo em Inglês                      | xiii |
| Listas                                |      |
| Figuras                               | xv   |
| Tabelas                               | xvi  |
| Abreviaturas                          | xvii |
| <br>                                  |      |
| 1 – Introdução                        | 1    |
| 2 – Objetivos e desfechos             | 4    |
| 2.1 – Desfecho primário               | 4    |
| 2.2 – Desfecho secundário             | 4    |
| Hipótese                              | 4    |
| 3 – Metodologia                       | 5    |
| 3.1 – Desenho e População da pesquisa | 5    |
| 3.2 – Critérios de inclusão           | 5    |
| 3.3 – Critérios de exclusão           | 5    |
| 3.4 – Métodos de estudo               | 6    |
| 3.5 – Definições                      | 8    |
| 3.6 – Análise de dados                | 9    |
| 3.7 – Aspectos éticos                 | 10   |
| 4 – Resultados                        | 12   |
| 5 – Discussão                         | 24   |
| 6 – Resumo                            | 38   |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 7 – Conclusões            | 39 |
| 8 – Referências           | 40 |
| 9 – Apêndice              | 45 |
| Figura 1                  | 45 |
| Figura 2                  | 46 |
| Figura 3                  | 47 |
| Figura 4                  | 48 |
| Tabela 1                  | 49 |
| Tabela 2                  | 50 |
| Tabela 3                  | 51 |
| Tabela 4                  | 52 |
| Tabela 5                  | 53 |
| Tabela 6                  | 54 |
| Tabela 7                  | 55 |
| Tabela 8                  | 56 |
| Tabela 9                  | 57 |
| Tabela 10                 | 58 |
| Tabela 11                 | 59 |
| Tabela 12                 | 60 |
| Tabela 13                 | 61 |
| Tabela 14                 | 62 |
| Tabela 15                 | 63 |
| Tabela 16                 | 64 |
| Tabela 17                 | 65 |
| Tabela 18                 | 66 |
| 10 – Artigo               | 67 |
| 10.1 – Introdução         | 67 |
| 10.2 – Objetivos          | 67 |
| 10.3 – Material e Métodos | 67 |
| 10.4 – Discussão          | 68 |
| 10.5 – Artigo publicado   | 71 |
| Abstract                  | 71 |
| Introduction              | 72 |
| Methods                   | 73 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| Results            | 74 |
| Discussion         | 77 |
| Limitations        | 81 |
| Conclusion         | 81 |
| References         | 81 |
| Tables and Figures | 84 |
| 10.6 – Conclusão   | 86 |

## 1 – INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica grave que não poupa nenhum órgão, cuja patogênese imunológica é bastante complexa, sendo ainda uma questão de considerável debate [1]. Populações não brancas ao redor do mundo são de 2 a 4 vezes mais afetadas; pacientes mais gravemente comprometidos desenvolvem mais danos ao longo do tempo e em um ritmo mais rápido [2]. Apesar de tanto homens como mulheres poderem ser afetados, 90% ou mais dos doentes são mulheres [2].

O rim é um dos principais órgãos-alvo em até 60% dos pacientes com LES. O envolvimento renal no momento do diagnóstico ocorre em 25-50% dos pacientes, sendo que em 50-60% o desenvolvimento de nefrite ocorre durante os primeiros 10 anos de doença [3, 4]. Não obstante a expectativa de vida para pacientes portadores de LES ter melhorado muito com o novo arsenal terapêutico, a presença de nefrite lúpica (NL) impacta significativa e negativamente sobre a sobrevida renal e do paciente, reduzindo as taxas de sobrevida em cerca de 88% em 10 anos [4]. A NL é mais comum e grave em mulheres afro-americanas, que apresentam maior incidência de progressão para a fase final da doença renal. Além disso, é bem conhecido que a população hispânica tem início mais precoce da doença renal [5] e taxas de sobrevida inferiores [6]. As razões para as disparidades raciais não são claras, mas parece ser devido a fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos [7].

A presença de vários auto-anticorpos induz à formação de imunocomplexos cuja deposição nos rins contribui significativamente para a patogênese da NL. Os complementos auxiliam na opsonização de imunocomplexos para sua degradação por células imunitárias efetoras, e a deficiência de componentes iniciais da cascata do complemento está associada à doença ativa.

A depuração ineficiente do material apoptótico pode permitir que

moléculas normalmente intracelulares tornem-se acessíveis a auto-anticorpos e pode ocorrer quebra de tolerância. O sistema imune inato pode induzir o sistema imunitário adaptativo por meio de receptores *toll-like* por ativação de células B auto-reativas e instigar uma resposta de células T. Os produtos da resposta imune adaptativa podem servir como marcadores para a atividade da doença e bloquear a ativação de componentes específicos da imunidade adaptativa e podem ter efeitos terapêuticos no controle da inflamação. A cascata do complemento, o significado de auto-anticorpos, a quebra da tolerância, e as implicações do clareamento ineficaz do material apoptótico para quebrar a tolerância; a contribuição da imunidade adaptativa e *cross-talk* para com o sistema imune inato são mecanismos envolvidos na condução de dano renal [8].

As alterações morfológicas em uma biópsia renal de um paciente com lúpus eritematoso sistêmico compreendem um espectro de lesões vasculares, glomerulares e túbulo-intersticiais. Está bem estabelecido que os padrões glomerulares da lesão mediada por complexos imunes estão relacionados com o local da acumulação de imunoglobulina, a sua especificidade para o antígeno, a sua capacidade para se ligar e ativar o complemento e outras proteases do soro, e a sua capacidade para evocar uma resposta inflamatória celular. Estes padrões de lesão podem ser divididos em três grupos: mesangial, endotelial e epitelial, cujas manifestações clínicas podem ser previstas com base na topografia e na natureza das lesões glomerulares [9].

A biópsia renal é considerada como padrão-ouro para avaliar a diversidade de alterações histopatológicas renais possíveis na NL, determinando não só o diagnóstico e prognóstico, mas também orientando substancialmente a terapia [3, 10]. Os critérios da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) de 2003 distinguem seis classes patológicas da NL [4], cada uma com diferentes manifestações clínicas e até mesmo mecanismos imunopatogênicos provavelmente diferentes [4, 10-12]. Esses critérios de classificação são limitados à lesão glomerular.

Outras estruturas renais como o túbulo-interstício e os vasos são comumente envolvidas na NL, mas esta relação não é bem definida. A inflamação túbulo-intersticial é um excelente indicador da função renal e do prognóstico. A importância das lesões vasculares parece ser muito relevante, mesmo que seja extremamente difícil provar seu valor prognóstico. Estas alterações vasculares são muitas vezes mais óbvias em associação com envolvimento glomerular mais grave [13].

Historicamente, as classes III e IV da NL (lesões proliferativas) têm sido amplamente aceitas como as clinicamente mais graves e requerendo terapia imunossupressora mais agressiva [14-16]. No entanto, para pacientes que têm a doença renal classe V pura, não está claro qual é o melhor regime de tratamento capaz de impedi-los de desenvolver doença renal dialítica (DRD) [17].

Biópsias repetidas em pacientes com LES têm sido amplamente investigadas, mas pouco se relatou sobre biópsias em série, mudança de classe de NL e os fatores que podem estar relacionados. Mudança de classe de NL foi descrita numa variação de 26-75% de pacientes lúpicos, mas este fenômeno não tem sido previsível pelos parâmetros iniciais clínicos, bioquímicos ou histológicos [18-21].

Estudos recentes têm descrito ligações genéticas específicas para o desenvolvimento de doença renal no LES em determinados grupos raciais (incluindo populações afro-americanas, americanas e europeias), algumas das quais podem determinar a gravidade da doença glomerular [7].

Este estudo propõe-se a identificar fatores associados à progressão para Doença renal dialítica em uma coorte predominantemente de pacientes negros e hispânicos de uma comunidade carente nos Estados Unidos (EUA), e, portanto, identificar os fatores específicos que podem ser abordados para evitar que pacientes desenvolvam insuficiência renal.

## 2 – OBJETIVOS e DESFECHOS:

Este estudo tem como objetivo principal investigar se a classe de NL determinada pela biópsia renal, especialmente se lesões proliferativas coexistentes pioram o prognóstico da doença membranosa levando-se em consideração o desenvolvimento de doença renal dialítica (DRD) e/ou morte.

2.1 – Desfecho primário: avaliar quais fatores (clínicos, bioquímicos, histopatológicos em glomérulos, túbulo-interstício e vasos) contribuem para o desenvolvimento de insuficiência renal ou morte em pacientes com biópsia comprovada de NL, comparando classe proliferativa *versus* membranosa *versus* doença mista.

2.2 – Desfecho secundário: identificar se a classe da biópsia tem associação com o desenvolvimento de doença renal dialítica ou morte.

HIPÓTESE: Nossa hipótese é que a classe na biópsia está associada com o desenvolvimento de DRD ou morte em uma coorte de afro-americanos e hispânicos com NL.



## 3 – METODOLOGIA

### 3.1 – Desenho e população da pesquisa

Este foi um estudo de caso-controle utilizando o *Clinical Looking Glass* (CLG), um banco de dados de registros médicos do Centro Médico do Hospital *Montefiore* (Bronx, NY – EUA), bem como a revisão independente de prontuários de todos os pacientes que tiveram uma biópsia renal para a indicação de pesquisar NL no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2011.

### 3.2 – Critérios de inclusão

Os pacientes incluídos tinham que satisfazer aos critérios do ACR de 1997 para o diagnóstico de LES (Tabela 1) [22] com envolvimento renal comprovado por biópsia renal mostrando nefrite lúpica segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1995 (Tabela 2) [11] ou a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal de 2003 (ISN/RPS) para NL (Tabela 3) [11].

Homens e mulheres adultos (idade > 18 anos), incluindo as mulheres que estavam ou não grávidas foram incluídos. Nenhum indivíduo foi excluído com base na sua raça, religião, raça, gênero ou por ser portador do vírus da imunodeficiência HIV.

### 3.3 - Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos sem relatório da biópsia renal disponível, ou aqueles que não preencheram os critérios diagnósticos para LES, ou se não havia informações suficientes sobre a doença na revisão de prontuários, independentemente da biópsia comprovada de NL.

### 3.4 – Métodos do estudo:

O CLG foi usado para obter todos os pacientes com biópsia renal com indicação de NL. Não houve recrutamento pessoal.

As classes III, IV e V, bem como classes mistas III+V e IV+V da NL foram incluídas. O diagnóstico foi confirmado através do relatório de biópsia e verificação independente dos prontuários médicos para checar os dados clínicos e adquirir informações que não poderiam ser obtidos a partir CLG, tais como medicamentos. Também procuramos os pacientes de nossa coorte que foram submetidos a uma segunda biópsia, independentemente do tipo de classe.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos: NL Proliferativa (classe III ou IV), NL Membranosa (classe V), NL Mista (classe III+V ou IV+V). Classes de NL proliferativas III e IV foram estudadas juntas para superar as diferenças das análises histopatológicas entre a OMS e ISN/RPS, e entre os diferentes patologistas.

As seguintes informações foram coletadas:

- Demográficas:
  - Idade
  - Gênero
  - Raça
  - Plano de Saúde
  - Língua primária
  - Idade no diagnóstico
  - *Status* socioeconômico
- Critérios diagnósticos para LES (ACR 1997)
- Informações da biópsia:
  - Idade à biópsia (anos)
  - Peso (quilos)
  - Altura (centímetros)
  - Pressão Arterial (PA) (mm/Hg)

- Classe da NL na biópsia (Tabelas 2 e 3)
  - Tempo até falência renal ou morte (anos)
  - Razão para uma eventual segunda biópsia
- Laboratório pré-biópsia, 6 e 12 meses após cada biópsia, incluindo função renal e nível de proteinúria:
  - Sangue:
    - Contagem de células (hematócrito, hemoglobina, leucócitos, linfócitos, plaquetas)
    - Ureia, creatinina, e taxa estimada de filtração glomerular (TFG)
    - Complementos C3, C4,
    - Anti-dsDNA
    - Albumina
  - Urina
    - Pesquisa de hemácias na urina (urbc)
    - Pesquisa de células brancas na urina (uwbc)
    - Pesquisa de proteína macroscópica na urina (uprospot)
    - Pesquisa de creatinina na urina (ucrspot)
    - Relação proteína/creatinina na urina
- Tratamentos
  - Indução e manutenção com imunossupressores
    - Ciclofosfamida (Cyc)
    - Micofenolato Mofetil (MMF)
    - Azatioprina (Aza)
  - Corticóide oral ou intravenoso
  - Uso de Hidroxicloroquina (HCLQ)
  - Uso de anti-hipertensivos
    - Bloqueador de receptor de Angiotensina (ARB) e/ou
    - Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA)
- Achados histopatológicos à microscopia ótica de cada biópsia
  - Número total de glomérulos examinados
  - Presença/a de glomérulos esclerosados

- Presença/ausência de lesões segmentares e/ou proliferativas
- Presença/ausência de crescentes
- Presença/ausência de atrofia tubular e/ou fibrose intersticial
- Severidade da atrofia tubular e/ou fibrose intersticial (leve, moderada, severa).

Foram acessados o Sistema de Dados de Doenças Renais dos Estados Unidos (USRDS) e o Sistema Nacional de Seguridade Social e Mortalidade para obter informações sobre hemodiálise ou transplante renal para os pacientes com evolução para doença renal dialítica (DRD) e/ou morte.

O acesso ao CLG foi concedido ao Investigador Principal (IP) e ao pessoal-chave da Divisão de Reumatologia do *Montefiore Medical Center*, bem como do seu Departamento de Saúde. Todos os dados foram armazenados no escritório do Investigador Principal.

A coleta de dados foi contínua durante o tempo do estudo para obter o maior número de pacientes na amostra. Estes dados foram então codificados e de-identificados, e entraram em um banco de dados eletrônico para análise, garantindo a privacidade e a confidencialidade da investigação.

### 3.5 – Definições

Hipertensão arterial: pressão diastólica na posição supino >90mmHg e/ou pressão sistólica >140mmHg em 3 medidas consecutivas, com ou sem o uso de anti-hipertensivos.

As biópsias renais datadas até 2001 foram classificadas de acordo com a OMS (Tabela 2) [11]. Após essa data, foi utilizada a classificação atual da ISN/RPS (Tabela 3) [11].

Achados no sumário de urina simples: presença ou ausência de hematúria ( $\geq 5000$  hemácias por campo); leucocitúria ( $\geq 5000$  leucócitos por campo), proteinúria macroscópica.

A depuração estimada da creatinina foi calculada de acordo com Cockcroft e Gault.

Insuficiência renal: creatinina sérica  $>1,2\text{mg/dL}$  e depuração estimada de creatinina  $< 60\text{mL/min/m}^2$  de superfície corporal.

Insuficiência renal crônica: creatinina sérica  $\geq 1,2\text{mg/L}$  e depuração estimada de creatinina  $< 60\text{mL/min/m}^2$ , com duração de pelo menos 6 meses, sem melhora no período.

Achados à microscopia óptica: presença/ausência de glomérulos esclerosados, lesões segmentares e/ou proliferativas, crescentes, atrofia tubular, fibrose intersticial. Grau de severidade da atrofia tubular e/ou fibrose intersticial.

### 3.6 – Análise de Dados

As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado, e adicionalmente testes clássicos e não-paramétricos foram aplicados para as variáveis contínuas, dependendo de sua normalidade. As curvas de Kaplan-Meier foram usadas para analisar risco de desenvolver Doença renal dialítica ou morte com base na classe da NL. Todas as variáveis com um valor de  $p$  significativo nas análises bivariadas foram consideradas para indicar significância estatística e foram incluídos em nossos modelos multivariados. As análises multivariadas foram feitas usando o modelo Cox de riscos proporcionais. Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico STATA 10.1 (Estatísticas / Análise de Dados, Texas, TX, EUA). Para significado estatístico foi considerado um intervalo de confiança de 95% e um valor de  $p < 0,05$ .

### 3.7 - Aspectos Éticos

Foram solicitadas dispensas de autorização da identificação e triagem pré-inscrição dos pacientes, dispensa da autorização de inscrição, e o consentimento informado de cada paciente.

Este estudo teve riscos mínimos para os pacientes envolvidos. Informações relacionadas aos paciente inicialmente continham identificadores, a fim de recolher todos os dados de ambos os prontuários eletrônico e de papel. A fim de minimizar o risco de exposição das informações pessoais que estes identificadores iniciais podem sempre oferecer, os pacientes foram de-identificados logo após as informações terem sido obtidas e ter sido atribuído um número de código a cada paciente. Estes códigos e a chave-mestre foram utilizados para todas as análises de dados, e todas as informações foram mantidas em um local seguro, onde apenas o IP e o pessoal-chave tinham acesso. A versão eletrônica da chave foi mantida em um computador protegido por senha e sob criptografia usando Arquivo *Warden* – software programado pelo CLG. Todos os registros que contêm identificadores diretos dos sujeitos (por exemplo, nome, número do prontuário) foram armazenados em um arquivo trancado em separado no escritório do coordenador do estudo.

Um plano de segurança e monitoramento dos dados foi implementado para garantir que não houvesse alterações na relação benefício/risco durante o estudo e que a confidencialidade dos dados da pesquisa fosse mantida. O investigador e pessoal do estudo faziam discussões semanais sobre o trabalho (por exemplo, metas de estudo, progresso, modificações, documentação, recrutamento, retenção, análise de dados e confidencialidade) e solucionaram todos os problemas ou preocupações do momento. O Comitê de Ética e Pesquisa (*Institutional Review Board* – IRB) do *Albert Einstein College of Medicine*, e o conselho de revisão local do *Montefiore Medical Center*, aprovaram este estudo.

Não houve benefício direto para os participantes deste estudo. Os benefícios potenciais para todos os pacientes com NL incluíram a possibilidade de identificar características clínicas específicas de NL classe V que afetam a progressão para a Doença renal dialítica. Ao identificar esses fatores, os pacientes com NL poderiam ter melhores resultados no futuro porque os médicos seriam capazes de ajustar o tratamento com base em dados científicos confiáveis.

## 4 – RESULTADOS

Cento e noventa e nove pacientes foram incluídos neste estudo: 82,4% de mulheres em idade média de 33 anos, com predominância da raça negra (47,5%), seguido por hispânicos (42,5%) e outra raça (10%). 120 (60,5%) pacientes apresentavam NL Proliferativa (classe III ou IV), 54 (27%) tinham NL Membranosa (classe V), e 25 (12,5%) tinham doença Mista (Proliferativa + Membranosa).

Houve significância para raças em geral ( $p=0,017$ ), embora esse fato não seja realmente representativo haja vista que negros e hispânicos juntos, são a maioria maciça desta coorte (90%). Entre as raças, os pacientes negros são mais propensos a ter classe V (73,5%) quando comparado com os hispânicos (24,5%) (Tabela 4). Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à idade, gênero ou duração da doença (Tabela 4).

**Tabela 4. Características demográficas de base**

|  | Proliferativa<br>(n = 120) | Mista<br>(n = 25) | Membranosa<br>(n = 54) | Valor<br>"p" |
|--|----------------------------|-------------------|------------------------|--------------|
| Idade<br>Mediana de anos (média ± DP)    | 32.9 ± 13.9                | 34.2 ± 15.0       | 30.7 ± 14.2            | 0.60         |
| % Mulheres                               | 82.5                       | 88.0              | 79.6                   | 0.71         |
| Raça                                     |                            |                   |                        | 0.017        |
| % Negros                                 | 47.5                       | 52.0              | 73,6                   |              |
| % Hispânicos                             | 42.4                       | 44.0              | 24,5                   |              |
| % Brancos / Outros                       | 10,1                       | 4.0               | 1.9                    |              |
| Plano de Saúde                           |                            |                   |                        | 0.15         |
| % <i>Self-pay</i> / <i>Medicaid</i>      | 53.8                       | 48.0              | 37.7                   |              |
| % <i>Private</i> / <i>Medicare</i>       | 46.1                       | 52.0              | 62.3                   |              |
| Duração da doença<br>Média em anos (IQR) | 4.5<br>(0-6)               | 5.2<br>(0-8)      | 3.6<br>(0-4)           | 0.59         |
| Idioma primário                          |                            |                   |                        | 0.36         |
| % Inglês                                 | 95.2                       | 90.0              | 90.4                   |              |
| % Espanhol / Outros                      | 4.8                        | 10.0              | 9.6                    |              |

\*IQR: Intervalo Interquartil

A NL Proliferativa apresentou maior valor de creatinina sérica ( $p<0,001$ ) e menor Taxa de Filtração Glomerular (TFG) ( $p<0,001$ ), mas não houve diferenças entre a NL Membranosa ou doença Mista em ambos os



parâmetros. As lesões Proliferativas também tiveram glóbulos brancos significativamente maiores na urina ( $p < 0,001$ ) e menores valores de Complementos C3 ( $p < 0,001$ ) e C4 ( $p = 0,03$ ). Aumento de dsDNA foi encontrado em ambas as lesões Proliferativa e Mista ( $p < 0,001$ ), bem como níveis mais elevados de Pressão Arterial (PA) ( $p = 0,001$ ). Não houve diferença na relação proteína/creatinina, e albumina sérica entre os grupos (Tabela 5).

**Tabela 5. Valores clínicos de base**

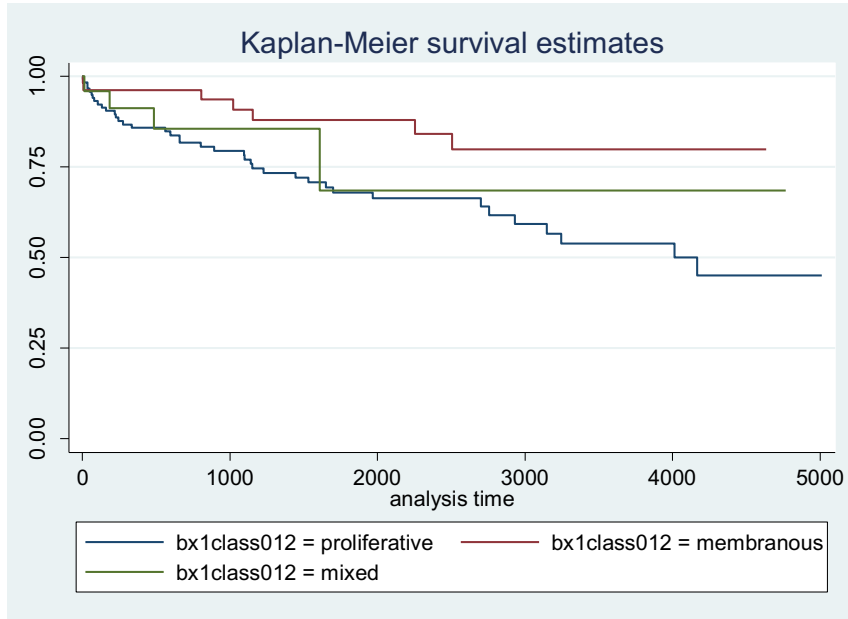
|  | Proliferativa<br>(n = 120) | Mista<br>(n = 25) | Membranosa<br>(n = 54) | Valor<br>"p"    |
|--|----------------------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| Creatinina sérica (mg/dL)<br>Mediana (IQR)                   | 1.3<br>(0.8-2.2)           | 0.9<br>(0.7-1.1)  | 0.8<br>(0.6-1.1)       | <0.001          |
| TFG Calculada<br>Média (IQR)                                 | 70.6 ± 59.1                | 83.0 ± 45.1       | 115.3 ± 66.0           | <0.001          |
| Razão Proteína/Creatinina<br>Mediana (IQR)                   | 2.4<br>(1.2-5.3)           | 3.1<br>(1.6-5.2)  | 1.8<br>(1.1-4.1)       | 0.19            |
| Albumina Sérica<br>Média ± DP                                | 2.8 ± 0.78                 | 3.0 ± 0.69        | 2.8 ± 0.87             | 0.81            |
| Análise Urinária<br>% células brancas<br>% células vermelhas | 77.6<br>82.7               | 80.0<br>72.0      | 46.1<br>67.3           | <0.001<br>0.067 |
| C3<br>Média ± DP   | 63.5 ± 32.3                | 67.3 ± 38.5       | 90.8 ± 39.6            | <0.001          |
| C4<br>Média ± DP   | 13.3 ± 9.9                 | 12.6 ± 9.7        | 17.5 ± 11.0            | 0.03            |
| Anti-dsDNA<br>Média ± DP                                     | 202.9 ± 161.8              | 307.3 ± 285.2     | 90.7 ± 151.0           | <0.001          |
| PA Sistólica<br>Média ± DP                                   | 133.2 ± 19.5               | 130.3 ± 21.1      | 121.1 ± 16.9           | 0.001           |

\*IQR: Intervalo interquartil; \*DP: Desvio Padrão; \*dsDNA: DNA dupla hélice; \*PA: Pressão Arterial

Curvas de Kaplan-Meier por classes relacionadas ao desenvolvimento de doença renal dialítica na coorte mostraram que a sobrevida foi significativamente pior para NL proliferativa em comparação com Membranosa e doença Mista ( $p = 0,003$ ), mas não foi observada diferença entre Membranosa e Mista (Figura 1). As estimativas de sobrevivência por classe na coorte mostraram que NL Proliferativa tem o pior prognóstico ( $p = 0,01$ ) (Figura 2). Quando comparado com Membranosa, tanto NL

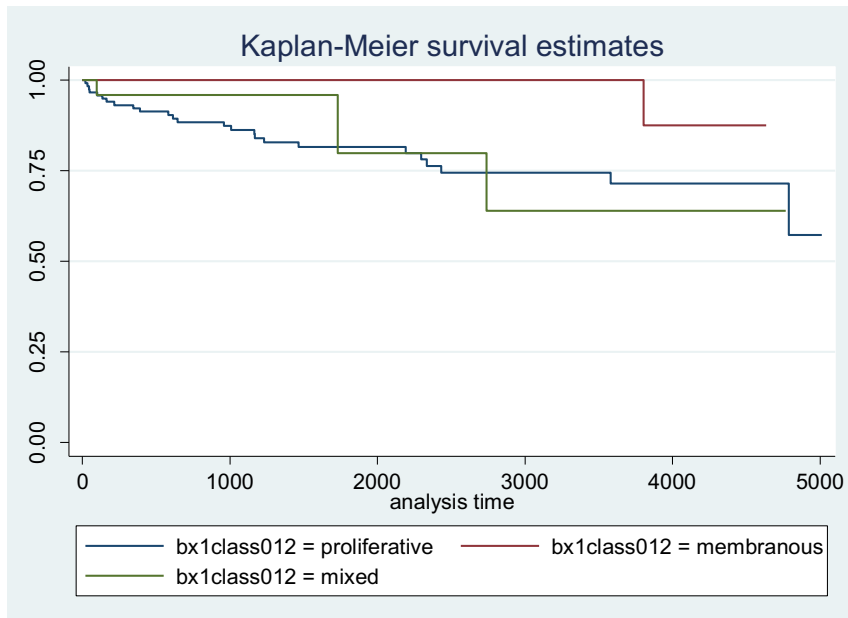
Proliferativa quanto Mista tinham piores taxas de sobrevivência ( $p=0,003$  e  $p=0,01$ , respectivamente) (Figura 3) (Figura 4).

**Figura 1. Curva de Kaplan Meier para o desenvolvimento de DRD na coorte.**



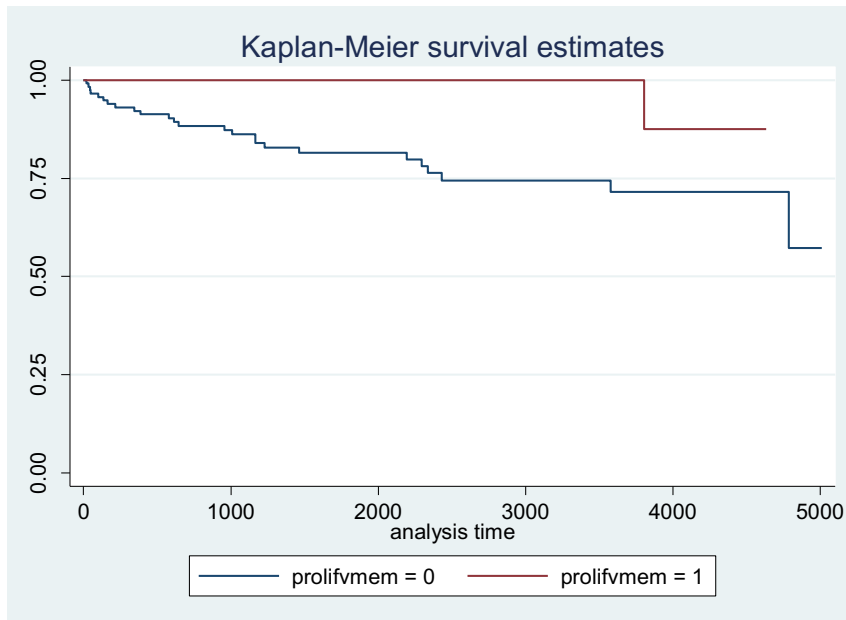
log rank  $p=0.003$

**Figura 2. Curva de Kaplan Meier por classe relacionada à MORTE**



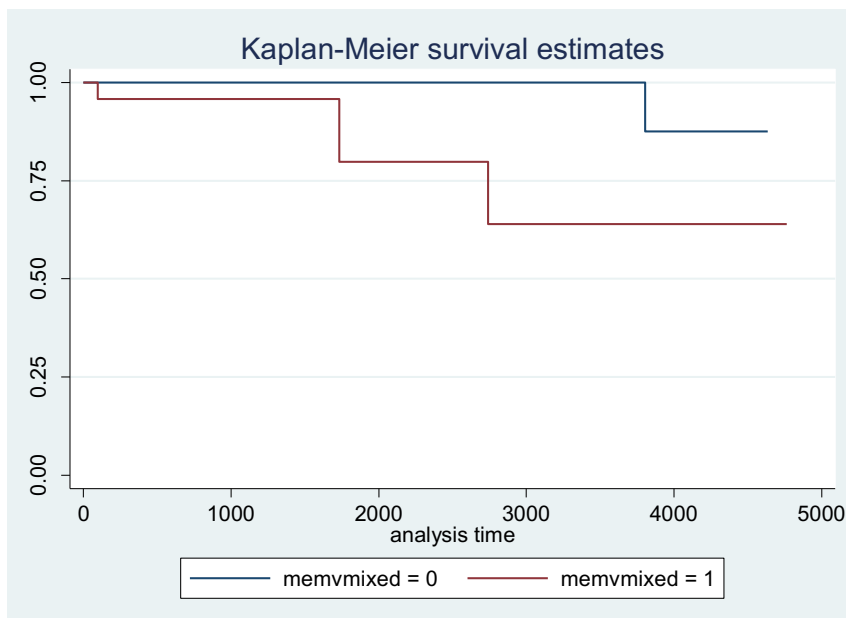
Log rank  $p=0.01$

**Figura 3. Curvas de Kaplan Meier relativas à MORTE comparando NL Proliferativa versus Membranosa**



Log rank:  $p=0.003$

**Figura 4. Curvas de Kaplan Meier relativas à MORTE comparando NL Membranosa versus Mista.**



Log rank:  $p=0.01$

Em uma análise simples, classe de NL ( $p<0,002$ ), creatinina ( $p<0,001$ ), TFG ( $p<0,001$ ), e relação proteína/creatinina na urina ( $p<0,04$ ) foram fatores associados a ambos os desfechos de morte e Doença renal dialítica (Tabela 6). Pulsos com esteroides ( $p<0,013$ ), tratamento de manutenção com Ciclofosfamida (Cyc) versus Micofenolato Mofetil (MMF) ( $p=0,005$ ), C3 basal

pré-biópsia ( $p < 0,011$ ), e biópsia repetida ( $p = 0,02$ ) foram fatores associados ao desenvolvimento de doença renal dialítica, mas não à morte. Doença renal dialítica ( $p < 0,01$ ) foi associada unicamente com morte (Tabela 6).

**Tabela 6. Associação simples de fatores com DRD e/ou MORTE em toda a coorte**

|  | DRD              | MORTE            |
|--|------------------|------------------|
| Classe                                       | SIM, $p = 0,018$ | SIM, $p = 0,002$ |
| Gênero                                       | Não, $p = 0,27$  | Não, $p = 0,36$  |
| Raça   | Não, $p = 0,21$  | Não, $p = 0,51$  |
| Plano de Saúde                               | Não, $p = 0,75$  | Não, $p = 0,13$  |
| Idioma                                       | Não, $p = 0,73$  | Não, $p = 0,67$  |
| Idade à biópsia                              | Não, $p = 0,42$  | Não, $p = 0,83$  |
| Pulso com esteroides** (n=165)               | SIM, $p = 0,013$ | Não, $p = 0,46$  |
| Esteroides orais à biópsia                   | Não, $p = 0,65$  | Não, $p = 0,27$  |
| Indução com Ciclofosfamida vs MMF            | Não, $p = 0,12$  | Não, $p = 0,10$  |
| Manutenção com Ciclofosfamida vs MMF (n=138) | SIM, $p = 0,005$ | Não, $p = 0,28$  |
| IECA ou BRA à biópsia                        | Não, $p = 0,52$  | Não, $p = 0,40$  |
| Hidroxicloroquina à biópsia                  | Não, $p = 0,44$  | Não, $p = 0,14$  |
| Creatinina                                   | SIM, $p < 0,001$ | SIM, $p < 0,001$ |
| TFG  | SIM, $p < 0,001$ | SIM, $p < 0,001$ |
| Presença de células brancas na urina         | Não, $p = 0,33$  | Não, $p = 0,32$  |
| Presença de células vermelhas na urina       | Não, $p = 0,47$  | Não, $p = 0,53$  |
| Razão proteína/creatinina de base            | SIM, $p < 0,001$ | SIM, $p = 0,040$ |
| Albumina sérica de base                      | Não, $p = 0,68$  | Não, $p = 0,8$   |
| C3 à biópsia                                 | SIM, $p < 0,001$ | Não, $p = 0,46$  |
| C4 à biópsia                                 | Não, $p = 0,73$  | Não, $p = 0,45$  |
| dsDNA à biópsia                              | Não, $p = 0,055$ | Não, $p = 0,16$  |
| Desenvolvimento de DRD                       | -                | SIM, $p < 0,001$ |
| Repetida biópsia                             | SIM, $p = 0,02$  | Não, $p = 0,12$  |
| Mudança de classe                            | -                | Não, $p = 0,93$  |

\*DRD: Doença renal dialítica; \*MMF: Micofenolato Mofetil; \*IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina; \*BRA: Bloqueador Angiotensina/Renina; \*TGF: Glomerular Filtração Glomerular; \*dsDNA: DNA de dupla hélice

Cada uma das variáveis que mostraram associação com risco de desenvolvimento de Doença renal dialítica foi estudada individualmente quanto ao seu risco de causar insuficiência renal levando-se o tempo em consideração. Na análise univariada, pacientes com doença proliferativa apresentaram maior risco de desenvolver Doença renal dialítica ao longo do tempo quando comparados com pacientes com doença membranosas ( $p=0,01$ ). Este risco não existia para LN mista. Pulso de esteroides ( $p<0,001$ ), TFG ( $p<0,001$ ) e a relação proteína/creatinina na urina ( $p<0,001$ ) foram fatores associados com risco de doença renal dialítica quando o tempo foi considerado. Não houve associação com tratamento de indução com a ciclofosfamida ( $p=0,2$ ) ou Micofenolato Mofetil ( $p=0,34$ ), tratamento de manutenção com ciclofosfamida ( $p=0,4$ ) ou MMF ( $p=0,7$ ), biópsia repetida ( $p=0,6$ ) ou os níveis de dsDNA ( $p=0,2$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7. Análise univariada da taxa de risco para DRD**

|                                 | Taxa de Risco (HR) | 95% IC          | Valor "p" |
|---------------------------------|--------------------|-----------------|-----------|
| Classe:                         |                    |                 |           |
| - Proliferativa                 | 2,84               | (1,27 ; 6,37)   | 0,011     |
| - Mista                         | 1,79               | (0,52 ; 6,15)   | 0,35      |
| - Membranosa                    | -                  | -               | -         |
| Pulso com esteroides            | 3,83               | (1,83 ; 8,04)   | <0,001    |
| Indução:                        |                    |                 |           |
| - Ciclofosfamida                | 3,65               | (0,49 ; 27,11)  | 0,20      |
| - MMF                           | 2,72               | (0,35 ; 21,18)  | 0,34      |
| - AZA                           | -                  | -               | -         |
| Manutenção:                     |                    |                 |           |
| - Ciclofosfamida                | 1,61               | (0,54 ; 4,84)   | 0,39      |
| - MMF                           | 0,8                | (0,26 ; 2,40)   | 0,69      |
| - AZA                           | -                  | -               | -         |
| TFG                             | 0,97               | (0,96 ; 0,98)   | <0,001    |
| Razão proteína/creatinina urina | 1,00               | (1,002 ; 1,008) | <0,001    |
| Títulos dsDNA                   | 1,00               | (0,99 ; 1,002)  | 0,20      |
| Repetida biópsia                | 1,17               | (0,64 ; 2,15)   | 0,60      |
| Mudança de classe               | 0,7                | (0,22 ; 2,18)   | 0,53      |

\*IC: Intervalo de Confiança; \*MMF: Micofenolato Mofetil; \*AZA: Azatioprina; \*TFG: Taxa de Filtração Glomerular; \*dsDNA: DNA dupla hélice

A análise multivariada não mostrou qualquer associação entre a classe e o desenvolvimento de doença renal dialítica. No entanto, os resultados sugerem fortemente que os fatores relacionados com a gravidade da doença, especificamente TFG ( $p < 0,001$ ) e a relação proteína/creatinina ( $p < 0,001$ ), estejam significativamente associados com o risco de desenvolver Doença renal dialítica ao longo do tempo. Pulso de esteroides novamente foi significativo para o desenvolvimento de doença renal dialítica ao longo do tempo ( $p = 0,006$ ) (Tabela 8).

**Tabela 8. Análise multivariada para DRD**

|                           | Taxa de Risco | 95% IC          | Valor "p" |
|---------------------------|---------------|-----------------|-----------|
| Classe:                   |               |                 |           |
| - Proliferativa           | 1,64          | (0,36 ; 7,35)   | 0,51      |
| - Mista                   | 0,91          | (0,07 ; 10,6)   | 0,94      |
| - Membranosa              | -             | -               | -         |
| Raça                      |               |                 |           |
| Negros                    | 2,9           | (0,38 ; 22,07)  | 0,30      |
| Hispanicos                | 1,88          | 0,23 ; 15,11)   | 0,55      |
| Pulso de esteroides       | 3,13          | (1,37 ; 7,12)   | 0,006     |
| TFG                       | 0,97          | (0,96 ; 0,98)   | <0,001    |
| Razão proteína/creatinina | 1,004         | (1,000 ; 1,007) | <0,001    |

\*IC: Intervalo de Confiança; \*TFG: Taxa de Filtração Glomerular

No modelo de regressão multivariada avaliando-se o risco de morte, a classe proliferativa de NL foi novamente associada a um maior risco de morte ( $p = 0,02$ ) quando comparado às outras classes. Idade ( $p < 0,001$ ), creatinina ( $p < 0,001$ ), TFG ( $p < 0,001$ ) e desenvolvimento de DRD ( $p = 0,002$ ) foram fatores relacionados ao óbito (Tabela 9). Biópsia repetida mostra significância ( $p = 0,04$ ) (Tabela 10).

Como TFG e DRD são colineares e ambos significam a mesma coisa, ou seja, falência renal, uma nova análise foi realizada sem um dos fatores e escolhemos retirar o fator TFG. Novamente a NL proliferativa estava associada com um risco aumentado de morte ao longo do tempo ( $p = 0,03$ ), com menores intervalos de confiança, especialmente quando a idade ( $p = 0,008$ ) e o desenvolvimento de Doença renal dialítica ( $p = 0,008$ ) são

considerados. Novamente a repetição de biópsia (p=0,03) apresenta-se representativa como fator associado a menor mortalidade (Tabela 10).

**Tabela 9. Taxas de risco para MORTE**

|                           | Taxa de Risco | 95%IC          | Valor "p" |
|---------------------------|---------------|----------------|-----------|
| Classe:                   |               |                |           |
| - Proliferativa           | 11,13         | (1,50 ; 82,50) | 0,018     |
| - Mista                   | 8,85          | (0,92 ; 85,40) | 0,06      |
| - Membranosa              |               | -              | -         |
| Idade à biópsia           | 1,04          | (1,01 ; 1,07)  | 0,001     |
| Creatinina                | 1,27          | (1,14 ; 1,42)  | <0,001    |
| TFG                       | 0,97          | (0,96 ; 0,98)  | <0,001    |
| Razão proteína/creatinina | 1,00          | (0,99 ; 1,01)  | 0,87      |
| Desenvolvimento de DRD    | 3,35          | (1,58 ; 7,09)  | 0,002     |
| Repetida biópsia          | 0,27          | (0,07 ; 0,94)  | 0,040     |
| Mudança de classe         | 0,90          | (0,08 ; 10,31) | 0,93      |

\*IC: Intervalo de Confiança; \*TFG: Taxa de Filtração Glomerular; \*DRD: Doença Renal Dialítica

**Tabela 10. Taxas de risco para MORTE sem o fator TFG**

|                        | Taxa de Risco | 95% IC         | Valor "p" |
|------------------------|---------------|----------------|-----------|
| Classe:                |               |                |           |
| - Proliferativa        | 8,73          | (1,16 ; 65,52) | 0,03      |
| - Mista                | 7,07          | (0,72 ; 67,72) | 0,09      |
| - Membranosa           | -             | -              | -         |
| Idade á biópsia        | 1,03          | (1,001 ; 1,06) | 0,008     |
| Desenvolvimento de DRD | 2,79          | (1,30 ; 5,6)   | 0,008     |
| Repetida biópsia       | 0,25          | (0,07 ; 0,87)  | 0,03      |

\*TFG: Taxa de Filtração Glomerular; \*IC: Intervalo de Confiança; \*DRD: Doença Renal Dialítica

Numa análise simples, a presença de esclerose glomerular (p=0,003) e de crescentes (p=0,026), de atrofia tubular (p=0,026) e de fibrose intersticial (p=0,02) foram achados histopatológicos associados com DRD, mas não com morte (Tabela 11). Os mesmos parâmetros renais foram igualmente associados com níveis elevados de creatinina sérica com esclerose glomerular (p=0,002), crescentes (p=0,002), atrofia tubular (p=0,04) e atrofia tubular (p<0,001) (Tabela 12). Não foi encontrada associação com raça ou gênero (Tabela 13).

**Tabela 11. Histopatologia Renal relacionada DRD e/ou MORTE**

|                      | Presença (%) | Ausência (%) | DRD (%) | Valor "p" | MORTE (%) | Valor "p" |
|----------------------|--------------|--------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| Glomérulos           | 71           | 29           |         |           |           |           |
| - Esclerose          | 52           | 48           | 70      | 0,003     | 64        | 0,153     |
| - Crescentes         | 42           | 52           | 56      | 0,026     | 50        | 0,343     |
| Atrofia Tubular      | 74,2         | 25,8         | 86      | 0,026     | 88        | 0,06      |
| - Leve               | 80,3         |              |         |           |           |           |
| - Moderada           | 13,4         |              |         |           |           |           |
| - Severa             | 6,3          |              |         |           |           |           |
| Fibrose Intersticial | 76           | 24           | 88      | 0,020     | 88,4      | 0,108     |

\*DRD: Doença renal dialítica

**Tabela 12. Creatinina versus histopatologia renal**

|                      | Presença (%) | Creatinina (média DP) | Ausência (%) | Creatinina (média DP) | Valor "p" |
|----------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|-----------|
| Glomérulos           | 71           |                       | 29           |                       |           |
| - Esclerose          | 52           | 1,1<br>(0,8 ; 2,2)    | 48           | 0,9<br>(0,6 ; 1,4)    | 0,002     |
| - Crescentes         | 42           | 1,7<br>(0,9 ; 2,9)    | 52           | 1,0<br>(0,7 ; 1,6)    | 0,002     |
| Atrofia Tubular      | 74,2         | 1,1<br>(0,8 ; 1,9)    | 25,8         | 0,8<br>(0,6 ; 1,1)    | 0,039     |
| Leve                 | 80,3         |                       |              |                       |           |
| Moderada             | 13,4         |                       |              |                       |           |
| Severa               | 6,3          |                       |              |                       |           |
| Fibrose Intersticial | 76           | 0,95<br>(0,85 ; 1,55) | 24           | 0,8<br>(0,6 ; 0,9)    | <0,001    |

\*DP: Desvio Padrão

**Tabela 13. Raça e gênero versus histopatologia renal**

|                      | Raça   |            |        | Valor "p" | Gênero |        | Valor "p" |
|----------------------|--------|------------|--------|-----------|--------|--------|-----------|
|                      | Negros | Hispânicos | Outros |           | Homem  | Mulher |           |
| Glomérulo esclerose  |        |            |        | 0,290     |        |        | 0,324     |
| % Presença (52)      | 53,5   | 46,5       | 69     |           | 44     | 53,4   |           |
| % Ausência (48)      | 46,3   | 53,4       | 31     |           | 56     | 46,6   |           |
| Crescentes           |        |            |        | 0,843     |        |        | 0,782     |
| % Presença (42)      | 41     | 40,6       | 50     |           | 39     | 42     |           |
| % Ausência (52)      | 59     | 59,4       | 50     |           | 61     | 58     |           |
| Atrofia tubular      |        |            |        | 0,867     |        |        | 0,920     |
| % Presença (74,2)    | 74,7   | 73         | 69     |           | 73,5   | 74,3   |           |
| % Ausência (25,8)    | 25,3   | 27         | 31     |           | 26,6   | 25,7   |           |
| Fibrose intersticial |        |            |        | 0,492     |        |        | 0,495     |
| Presença (76)        | 76,5   | 76,7       | 61,5   |           | 71,4   | 77     |           |
| Ausência (24)        | 23,5   | 23,3       | 38,8   |           | 28,6   | 23     |           |



Quarenta e um pacientes (20,6%) da coorte foram submetidos a uma segunda biópsia dentro de um prazo médio de 5 anos. Gênero, raça, plano de saúde, duração da doença ou idioma principal não tiveram significância (Tabela 14). Das 41 biópsias repetidas, 27 (65,8%) não mudaram de sua classe inicial proliferativa (67,8%), enquanto 14 (34%) mudaram principalmente de Membranosa para Proliferativa (37,5%) (Tabela 15).

**Tabela 14. Características demográficas dos pacientes COM mudança de classe.**

| <b>Mudança De Classe</b>              | <b>SIM (n=14)</b> | <b>NÃO (n = 27)</b> | <b>Valor "p"</b> |
|---------------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|
| Mulheres (34)                         | 13 (92,86%)       | 21 (77,8%)          | 0,39             |
| Homens (7)                            | 1 (7,14%)         | 6 (22,2%)           |                  |
| Raça                                  |                   |                     | 0,83             |
| % Negra                               | 7 (50%)           | 15 (55,5%)          |                  |
| % Hispânica                           | 7 (50%)           | 11 (40,74)          |                  |
| % Branca / Outra                      | 0 (0%)            | 1 (3,7%)            |                  |
| Plano de Saúde                        |                   |                     | 0,5              |
| % <i>Self-pay / Medicaid</i>          | 7 (50%)           | 15 (55,6%)          |                  |
| % <i>Private / Medicare</i>           | 7 (50%)           | 12 (44,4%)          |                  |
| Duração da doença mediana, anos (IQR) | 4,5               | 5,2                 | 0,59             |
| Idioma primário                       |                   |                     | 0,36             |
| % Inglês                              | 13 (100%)         | 26 (100%)           |                  |
| % Espanhol / Outro                    | 1                 | 1                   |                  |

**Tabela 15. Tipo de mudança de classe**

|                               | <b>Proliferativa (n=28)</b> | <b>Mista (n=5)</b> | <b>Membranosa (n=8)</b> |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------|
| Sem mudança (n=27)            | 19 (67,8%)                  | 3 (60%)            | 5 (62,5%)               |
| Proliferativa para Mista      | 3 (10,7%)                   | -                  | -                       |
| Proliferativa para Membranosa | 5 (17,8%)                   | -                  | -                       |
| Mista para Proliferativa      | -                           | 1 (20%)            | -                       |
| Mista para Membranosa         | -                           | 1 (20%)            | -                       |
| Membranosa para Proliferativa | -                           | -                  | 2 (25%)                 |
| Membranosa para Mista         | -                           | -                  | 1 (12,5%)               |
| Proliferativa para Classe 6   | 1 (3,5%)                    | -                  | -                       |

Foi realizada uma análise bivariada observando-se mudança de classe. Gênero, idade na época da biópsia, raça, seguro-saúde, idioma principal, duração da doença, creatinina sérica, C3, C4, anti-dsDNA, albumina sérica, relação proteína/creatinina, presença de glóbulos brancos e vermelhos na urina, DRD e morte, não foram associados (Tabela 16).

**Tabela 16. Análise bivariada para mudança de classe**

| <b>Mudança de Classe</b>                     | <b>NÃO (n=27)</b>   | <b>SIM (n=14)</b>     | <b>Valor "p"</b> |
|--|---------------------|-----------------------|------------------|
| % Mulheres                                   | 77,8                | 92,8                  | 0,39             |
| Idade à biópsia (média)                      | 30                  | 27,7                  | 0,27             |
| Raça:  |                     |                       | 0,83             |
| - % Negra                                    | 55,6                | 50                    |                  |
| - % Hispânica                                | 40,7                | 50                    |                  |
| - % Outra                                    | 3,7                 | 0                     |                  |
| % Medicare / Privado                         | 44,4                | 50                    | 0,49             |
| % Inglês                                     | 100                 | 100                   | -                |
| Duração da doença (média, anos)              | 3,3                 | 4,5                   | 0,59             |
| Creatinina (mediana)<br>(IQR)                | 1,5<br>(0,7-2,7)    | 1,8<br>(0,7-2,7)      | 0,83             |
| C3 (mediana)<br>(IQR)                        | 69,5<br>(51-107)    | 64,5<br>(55,5-79,5)   | 0,63             |
| C4 (mediana)<br>(IQR)                        | 15<br>(10-27)       | 13,5<br>(11,6-16,5)   | 0,40             |
| dsDNA (mediana)<br>(IQR)                     | 168,8<br>(10,9-220) | 132,6<br>(68,9-194,2) | 0,72             |
| Albumina (mediana)<br>(IQR)                  | 3,1<br>(2,5-3,5)    | 3,3<br>(2,2-3,5)      | 0,85             |
| Razão proteína/creatinina (mediana)<br>(IQR) | 3,15<br>(1,53-4,98) | 2,21<br>(1,15-3,66)   | 0,41             |
| % Células brancas na urina                   | 67,9                | 32,1                  | 0,69             |
| % Células vermelhas na urina                 | 60                  | 40                    | 0,28             |
| % DRD  | 68,8                | 31,2                  | 0,82             |
| % MORTE                                      | 75 (n=3)            | 25 (n=1)              | 1,0              |

\*IQR: Intervalo Interquartil; \*dsDNA: DNA dupla hélice; \*DRD: Doença Renal Dialítica

Observando-se os resultados por classe de NL, 51 (25,6%) do total de 199 pacientes desenvolveram DRD e 76,5% (n=39) tiveram manifestação proliferativa (p=0,018). Vinte e oito (14%) pacientes morreram ao longo de seguimento e, do mesmo modo, a grande maioria (85,7%, n=24) tinha NL proliferativa (p=0,002). Não foi encontrada associação com a repetição da biópsia ou mudança de classe (Tabela 17).

**Tabela 17. Desfechos por classe**

|  | Proliferativa<br>(n=120) | Mista<br>(n=25) | Membranosa<br>(n=54) | Valor<br>"p" |
|--|--------------------------|-----------------|----------------------|--------------|
| % DRD (n=51)   | 76,5 (n=39)              | 9,8 (n=5)       | 13,7 (n=7)           | 0,018        |
| % MORTE durante <i>follow up</i><br>(n=28)               | 85,7<br>(n=24)           | 10,7<br>(n=3)   | 3,6<br>(n=1)         | 0,002        |
| % Biópsia repetida (n=41)<br>(P = 28, M = 8, Mista = 5)  | 68,3<br>(n=28)           | 12,2<br>(n=5)   | 19,5<br>(n=8)        | 0,43         |
| % Mudança de classe (n=14)<br>(P = 28, M = 8, Mista = 5) | 70,8<br>(n=17)           | 16,6<br>(n=4)   | 12,5<br>(n=3)        | 0,33         |

\*P: Proliferativa; \*M: Membranosa

## 5 – DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo analisamos uma grande coorte de NL com seguimento de 14 anos – um dos mais longos períodos de acompanhamento até o presente, conforme literatura.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos (NL Proliferativa pura, Mista, e Membranosa pura) com o objetivo de comparar as diferentes apresentações clínicas, evolução e prognóstico a longo prazo. No entanto, muitas avaliações foram realizadas incluindo-se as classes Proliferativa e Mista. Nossa tentativa foi de identificar fatores de possível associação com o desenvolvimento de DRD e/ou morte relacionados à classe, e verificar se a classe em si está relacionada ao pior prognóstico.

Há poucos estudos com uma coorte tão homogênea de pacientes negros e hispânicos de uma comunidade desfavorecida e com alto risco de desenvolver desfechos desfavoráveis. Portanto, nenhuma generalização é possível.

A incidência do LES varia de cerca de 1 a 10 por 100.000 pessoas-ano, e a prevalência geralmente varia de 20 a 70 casos por 100.000 habitantes [2].

Nos Estados Unidos (EUA), a taxa de prevalência global é de 52,2 por 100.000 habitantes. Os afro-americanos e hispânicos representam 19,5/100.000 e 18,0/1000.000, respectivamente [23]. Não-caucasianos americanos também têm maior atividade da doença e danos consequenciais [24].

O status socioeconômico tem um extenso efeito sobre o LES, uma vez que está associado a maior atividade da doença, maiores taxas de acúmulo de danos e taxas de mortalidade mais elevadas [25]. O aumento da atividade da doença, enquanto associado com raça também está associada com

menor educação formal e pobreza [26]. Para os afro-americanos, a pobreza foi associada com maiores taxas de lesão de órgãos [27], bem como com maiores taxas de comorbidades como renal, cardiovascular, musculoesquelética, pele e presença de diabetes [28]. No entanto, vários estudos têm sugerido ser a pobreza como fator mais importante do que a raça na associação com mortalidade em pacientes com LES [29-32].

Na época do estudo (2012-2013), a população estimada do Bronx era 1.418.733 habitantes, composta por 52,8% do sexo feminino, 43,3% de negros ou afro-americano, e 54,8% de hispânicos. Setenta por cento da população tinha diploma de ensino médio, com uma renda média anual per capita de US \$ 18,171, e 29,8% de pessoas estavam abaixo do nível da pobreza (<http://quickfacts.census.gov/qfd/states/36/36005.html>).

Além do fator predisposição genética já estabelecida, fatores imunorregulatórios alterados ou estímulos ambientais podem desencadear fenômenos autoimunes em determinadas populações. Estudos recentes têm atribuído ligações genéticas específicas ao desenvolvimento de doença renal no LES em determinados grupos étnicos, incluindo populações afro-americanas e euro-americanos, algumas das quais podem determinar a gravidade da doença glomerular. A NL é mais comum e grave em mulheres afro-americanas. Apesar de terapias imunossupressoras agressivas empregadas na NL, os afro-americanos têm uma maior incidência de progressão para a fase final da doença renal.

As razões para as disparidades raciais não são claras, mas parece ser devido a fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos. Hipertensão e proteinúria são fatores prognósticos bem definidos e que impactam significativamente no curso da progressão da doença renal para a maioria das formas de doença renal. No entanto, os ensaios clínicos em pacientes com NL até o momento, não foi avaliado o papel das terapias anti-hipertensivas ou antiproteinúricas agressivas para retardar a progressão da doença renal. Assim, estudos adicionais são necessários para melhor

elucidar a história natural da NL em afro-americanos e otimizar estratégias terapêuticas para aqueles que são identificados como sendo de alto risco [7].

Nossos pacientes vêm de uma coorte predominantemente de pacientes negros e hispânicos do Bronx, um bairro conhecidamente carente do estado americano de Nova Iorque. Assumimos, portanto, o nosso grupo como pertencente a uma população desfavorecida, onde o status socioeconômico, mais que o gênero ou raça, é um fator de forte associação a resultados desfavoráveis.

Embora tenhamos 67 do total de 240 biópsias com corte de glomérulos não representativo (<10 por campo), todas foram aceitas uma vez que o diagnóstico foi baseado no contexto de toda a apresentação clínica do paciente, incluindo resultados sorológicos e achados de imunofluorescência nestas biópsias, o que não deixou dúvida sobre o diagnóstico.

Há poucos estudos correlacionando biomarcadores séricos com a histologia renal, o padrão-ouro para a atividade renal na NL. Um estudo recente testou um painel de auto-anticorpos e complementos no momento da biópsia renal e após o tratamento. Anti-dsDNA, anti-nucleossoma, anti-P ribossomal, anticorpos anti-C1q, Complementos C3 e C4 foram que medidos em 107 pacientes com NL no momento da biópsia renal e após 6-12 meses sendo correlacionados com os parâmetros clínicos e histológicos. Na análise multivariada, altos títulos de anticorpos anti-C1q ou de anticorpos anti-dsDNA ( $p=0,005$ ) foram os fatores independentes que discriminaram a NL proliferativa da não proliferativa. Todos os parâmetros imunológicos, exceto anti-P ribossomal, mostraram uma correlação significativa com o índice de atividade, mas não com o índice de cronicidade. Apenas anti-C1q mostrou uma correlação significativa com a quantidade de proteinúria ( $p=0,03$ ). Nenhum dos parâmetros imunológicos mostrou associação com remissão aos 6 e 12 meses. Verificamos que anti-C1q, isoladamente ou em combinação com anticorpos anti-dsDNA emergiu como o teste mais confiável na diferenciação entre as lesões proliferativa e não proliferativa. Anti-C1q foi o único teste correlacionado com a apresentação clínica da NL. Após o

tratamento, o título dos anticorpos foi significativamente reduzido, mas nenhum foi associado à remissão [33].

Nosso estudo tem um projeto similar, mas abrangendo uma maior amostra. No presente estudo foram testados anti-dsDNA, Complementos C3 e C4, em 199 pacientes com NL no momento da biópsia renal e após 6-12 meses, e os resultados foram correlacionados com os parâmetros clínicos e histológicos. Em nossos achados, títulos menores de C3 ( $p=0,001$ ) e C4 ( $p=0,03$ ), bem como o aumento de anti-dsDNA ( $p<0,001$ ) foram, de igual modo, fatores independentes para discriminar a NL proliferativa da não-proliferativa. Infelizmente não dispomos de todo o painel imunológico para avaliação, haja vista que nosso período de revisão teve início em 1997, quando ainda não se falava em anticorpo anti-Pribossomal ou, mais importante, em anti-C1q.

Dentre as diferentes classes de NL, a membranosa representa 8-20% de todas as biópsias renais de pacientes com LES [34-37]. É geralmente aceito que o prognóstico da NL membranosa é, de longe, menos comprometedor que as formas proliferativas difusas, mesmo que em apenas um estudo a NL membranosa tenha tido o pior prognóstico de todas as classes de NL estudadas [34].

Existem poucos estudos sobre resultados de NL membranosa em longo prazo em contraste com outras formas de NL. A sobrevida desses pacientes varia de 55-100% em 10 anos e a sobrevida renal desses pacientes varia de 47-90%[21, 36, 38-44]. Essa ampla variação pode ser explicada por vários fatores. Em geral, os resultados em longo prazo foram piores nos estudos que incluíram ambas as formas Membranosa pura e Mista. Entretanto, a maioria dos estudos [21, 36, 42, 45, 46], mas não todos [38], sugere que pacientes com NL Proliferativa têm pior sobrevida pessoal e renal em 10 anos quando comparados com aqueles portadores de lesão membranosa pura. Têm sido identificados poucos fatores prognósticos com relação à sobrevida do paciente lúpico e à sobrevida renal desses pacientes [21, 37, 40].

A classe proliferativa é conhecidamente um fator de risco para desenvolver Doença renal dialítica quando em comparação com as outras classes de NL [14-16]. Ao quadro histopatológico mais grave das nefrites proliferativas corresponde o quadro clínico igualmente mais grave, caracteristicamente: baixa depuração de creatinina, aumento da proteinúria e mais frequente em níveis nefróticos, reduzidos C3 e C4, positividade em altos títulos do anticorpo anti-dsDNA. Essas diferenças de apresentação clínica dos grupos proliferativos e não proliferativos estão em concordância com a descrição de alguns autores [21, 38], mas não de outros [45, 46].

São poucos os artigos que reportam sobre a sobrevida de pacientes e a sobrevida renal de pacientes portadores de NL contrastando as lesões membranosa e proliferativa. As taxas de sobrevida dos pacientes variaram entre 55-100% e a sobrevida renal dos pacientes variou entre 72-100% em 10 anos para as lesões membranosas, e entre 47-81% para as lesões proliferativas (Tabela 18).

Em nossa coorte, apesar da pior apresentação clínica dos pacientes com lesões proliferativas (aqui incluímos as proliferativas puras e as mistas), nossas taxas de sobrevida dos pacientes com NL proliferativa e da sobrevida renal foram boas (94,4% e 80,8%), e não muito diferentes dos pacientes com lesão membranosa. Ao final de 14 anos de acompanhamento, nossos pacientes com lesão membranosa tiveram 98% de sobrevida e 87% tiveram função renal preservada, sem necessidade de terapia renal substitutiva. A taxa de mortalidade em nossa coorte foi de 13,5% entre os pacientes com lesões proliferativas puras ou mistas (27/199) e apenas 1 paciente com NL membranosa foi a óbito (0,5%). Quarenta e quatro pacientes com lesão proliferativa (22,1%) evoluíram para Doença renal dialítica, enquanto apenas 7 (3,5%) pacientes com lesão membranosa tiveram falência renal. Vale a observação que, à estratificação dos valores encontrados tanto para óbito como para Doença renal dialítica no grupo das doenças proliferativas, nota-se claramente que as lesões puramente proliferativas evoluíram significativamente pior. Ao passo que as lesões com componente membranoso tiveram melhor evolução.



Em 2007 *Moroni* e colaboradores [47] publicaram um estudo de avaliação durante 15 anos em 93 pacientes com NL proliferativa. Em 15 anos de evolução a taxa de sobrevida do paciente com NL puramente membranosa foi 92% e 87% no grupo das NL mistas. Em 2012, os mesmos autores [48] mostraram números não muito diferentes quando estudaram retrospectivamente 103 pacientes do norte da Itália, também durante 15 anos, onde 67 tinham NL membranosa pura e 36 tinham NL mista. Os autores encontraram 94,5% de sobrevida entre pacientes com NL puramente membranosa e 87% entre aqueles com lesão mista. Dentre os pacientes com NL membranosa 21% desenvolveram falência renal e 83% tiveram boa sobrevida renal durante o período do estudo. Em comparação, houve 5,5% de DRD no grupo das NL mistas e 86% de boa sobrevida renal sem necessidade de hemodiálise. E apenas 5% dos pacientes com NL membranosa necessitaram de terapia renal substitutiva. Contudo, considerando o número relativamente pequeno de pacientes com NL mista (n=36), é possível que uma diferença estatística seja alcançada em estudos maiores ou com maior tempo de acompanhamento.

De fato, a maioria dos estudos reporta pior prognóstico para a classe mista em comparação com a membranosa pura [21, 36, 45, 46], assim com o quando comparam-se as formas proliferativas focais e difusas [49]. *Sloan* e colaboradores [21] acompanharam uma coorte de 79 pacientes por 4,3 anos e reportaram uma taxa de sobrevida de 10 anos relativa a óbito ou DRD de 72% em pacientes com NL membranosa pura contra 39% para classe mista III+V e 20% para mista IV+V. *Adler* e colaboradores [45] encontraram progressão para DRD em 1 dos 7 pacientes com NL puramente membranosa e em 7 dos 11 com NL mista em 6 anos de *follow-up*. Em outros dois estudos a sobrevida renal de pacientes com doença renal mista foi pior que naqueles com lesão membranosa pura [36, 46]. Em contraste, um artigo recente reportou que crianças chinesas com NL mista têm melhor prognóstico que aquelas com NL de formas puras [50] e outro estudo mostrou igual sobrevida, sem óbito ou DRD, entre as lesões mista e membranosa pura [38].

Em consonância com a literatura, nossos pacientes com NL proliferativa tiveram um risco aumentado para Doença renal dialítica ( $p < 0,081$ ) e morte ( $p < 0,002$ ). Vale a pena lembrar que quase 14% do nosso grupo de NL Membranosa desenvolveu DRD, o que é clinicamente significativo e pode estar sugerindo que este é também um grupo de pacientes potencialmente doentes. Na verdade, um estudo de 2002 apresenta uma estimativa da taxa de progressão de nefrites membranosas para insuficiência renal entre 4-25% [40].

Mesmo sabendo que indivíduos da raça negra e com lesão renal proliferativa pura e mista são mais severamente comprometidos [51], interessantemente nossos bons resultados em longo prazo para sobrevida em ambos os grupos de doença proliferativa e não proliferativa comparam-se aos de outros estudos que abordam pacientes majoritariamente brancos. Alguns fatores podem ter contribuído para isso. Um deles foi o baixo número de pacientes com insuficiência renal no início do estudo.

Outro aspecto que talvez deva ser levado em consideração, é o grande número de reumatologistas e o trabalho em parceria estreita com a Nefrologia do *Montefiore Medical Center*. Como foi demonstrado recentemente, pacientes lúpicos tendem a ter melhores resultados quando acompanhados por médicos clínicos com significativa experiência em LES [52]. Com efeito, a Divisão de Reumatologia do *Albert Einstein College of Medicine* em Nova Iorque é reconhecidamente especializada em pacientes portadores de LES, coletando uma das maiores coortes americanas de pacientes especificamente com NL e conta com um time de profissionais altamente qualificados e dedicados ao estreito acompanhamento e controle desses pacientes.

Outra razão a se considerar é o tratamento agressivo dado aos pacientes com NL proliferativa. Nosso esquema terapêutico não pôde ser padronizado devido ao longo tempo de duração do estudo, mas nossas condutas estão de acordo com as reportadas em artigos de referência para o tratamento das NL. Faltam recomendações sólidas baseadas em evidência

para o tratamento das nefrites membranosas. Nos artigos disponíveis constam os esteroides isoladamente ou em associação com clorambucil [53], ciclofosfamida intravenosa [54, 55] ou oral [56, 57], azatioprina [58, 59], ciclosporina [60], e, mais recentemente, micofenolato mofetil [55, 61, 62] como medicações que têm sido utilizadas para o tratamento da NL membranosa, embora resultados em longo prazo tenham sido avaliados apenas com ciclofosfamida e azatioprina. No único estudo controlado [63], o tratamento endovenoso com ciclofosfamida ou ciclosporina foi mais efetivo do que o tratamento apenas com prednisona para induzir remissão da proteinúria em 12 meses, e, ainda assim, a recorrência de síndrome nefrótica ocorreu com maior frequência nos pacientes tratados com ciclosporina. Uma recente metanálise de estudos clínicos sobre NL membranosa [64] confirmou a superioridade do tratamento associado de esteroides e drogas imunossupressoras sobre o uso isolado de esteroides para induzir a remissão de síndrome nefrótica, mas não houve superioridade de um imunossupressor sobre outro ou de uma via de administração sobre outra. Enfim, os dados sobre NL classe V são limitados e conflitantes, pesquisas adicionais dirigidas a esta classe V são necessária para ampliar o conhecimento desta doença.

Sabidamente a predisposição genética, o meio ambiente e o nível socioeconômico influenciem os resultados no LES, no entanto é provável que outros fatores também afetem a atividade da doença. A falta de aderência ao tratamento pode ajudar a explicar as diferenças da atividade do lúpus que não são explicadas de outra forma. As taxas de adesão à medicação para os pacientes com LES variam amplamente de 54-93%. Enquanto fatores de risco tradicionais, como raça, estão associados à doença renal, esta associação pode ser mediada pelo correto seguimento dos regimes de tratamento. Alguns autores, no entanto, sugerem que a baixa adesão ao tratamento está associada tanto com a raça quanto com os resultados [65]

Poucos fatores prognósticos de sobrevida renal e do paciente foram identificados em indivíduos portadores de NL. *Sloan* e colaboradores [21] mostraram que a creatinina sérica no início do quadro foi um fator independente associado à morte e/ou DRD em pacientes com NL proliferativa

e não-proliferativa considerados em conjunto, mas não em pacientes com doença membranosa pura. *Mercadal* e colaboradores [40], em contraste com outros estudos [21, 37], demonstraram na análise univariada que a presença de proteinúria nefrótica em qualquer momento do acompanhamento está relacionada com maior risco de DRD; mas na análise multivariada, o nível de hemoglobina foi o único preditor de DRD em doenças puramente membranosas, enquanto que a transição de NL membranosa para doença proliferativa e a ocorrência de trombose durante o *follow-up* foram fatores independentes de risco associados com a creatinina sérica em números dobrados. Um estudo chinês reportou que a persistência de proteinúria em níveis nefróticos e a presença de lesões intersticiais severas foram fatores independentes de DRD em NL membranosas [44]. Outro recente estudo randomizado e controlado sobre tratamento de NL membranosas mostrou que proteinúria acima de 5g/d e tratamento com prednisona isoladamente foram associados com redução da probabilidade de remissão [63].

Em nosso estudo, igualmente tentamos identificar fatores de associação com a sobrevida renal e dos pacientes de toda a nossa coorte, estratificando nos dois grupos anteriormente descritos: proliferativos (NL classe III, IV, III+V, IV+V) e não proliferativos (NL classe V).

Dentre as características clínicas no início do quadro, a classe de NL, a creatinina, a TFG, e a relação proteína/creatinina na urina foram fatores independentes associados a ambos os desfechos de morte e Doença renal dialítica. Pulsos com esteroides, tratamento de manutenção com Ciclofosfamida *versus* Micofenolato Mofetil, C3 basal pré-biópsia e biópsia repetida foram fatores independentes associados ao desenvolvimento de doença renal dialítica, mas não à morte. DRD foi fator independente associado unicamente com morte.

A classe da NL, TFG, pulso com esteroides, e relação proteína/creatinina urinária foram fatores de risco tempo-dependentes para o desenvolvimento de DRD. Como demonstrado em alguns estudos [66-70], a não remissão com terapia de indução e o desenvolvimento de *flares* renais

são os fatores de risco tempo-dependentes mais significativos para o desenvolvimento de DRD.

Nenhuma medicação (imunossupressores para indução ou manutenção; ARB, iECA, Hidroxicloroquina) foi associada com a prevenção de DRD, independentemente da relação com o tempo. A propósito, em nosso estudo tivemos uma ressalva importante sobre o tratamento, e não temos argumentos plausíveis para justificar. Obtivemos muitos dados incompletos sobre as medicações. Com dados reduzidos sobre o tratamento, os intervalos de confiança foram amplos e não muito precisos. Esperaríamos, portanto, um baixo risco de desenvolvimento de Doença renal dialítica. Curiosamente, nossas taxas de risco de desenvolver DRD relacionado ao uso de pulso de esteroides foram contrárias ao esperado: a tendência dos valores “p” foi no sentido esperado daqueles que, ao contrário, recebem pulso com esteroides ou recebem terapia imunossupressora agressiva para tratar uma doença mais severa, com maior propensão a desenvolver Doença renal dialítica. Entendemos que o pulso de esteroides em nossa coorte agiu mais provavelmente como um marcador de doença grave, tal como foram a TFG e a relação proteína/creatinina urinária. Embora nós não saibamos como essas variáveis interagem, em essência, elas foram igualmente relacionadas com maior risco de desenvolver Doença renal dialítica.

Os critérios de classificação histopatológica da NL da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) [11] são limitados à lesão glomerular. Embora o compartimento túbulo-intersticial seja comumente envolvido, a importância de tal envolvimento não está bem definida.

Em 2013, *Alsuwaida* e colaboradores estudaram a associação da inflamação intersticial com os resultados em longo prazo de pacientes com NL. Um total de 73 pacientes que foram diagnosticados com NL entre 1996 e 2012 foram analisados. Obtiveram-se os dados de *follow-up*, e a análise foi efetuada para determinar o efeito do comprometimento intersticial na taxa de duplicação da creatinina no soro ou em fase de DRD em pacientes com NL.

Dos pacientes incluídos na coorte, 63 foram submetidos a uma segunda biópsia. O grau de comprometimento intersticial foi positivamente correlacionado com o nível de creatinina no soro no momento da biópsia ( $p=0,005$ ), mas não no final do período de seguimento ( $p=0,9$ ). Os níveis dos complementos, anti-dsDNA, fator antinuclear e proteinúria não estavam relacionados com o grau de alteração intersticial. Não houve relação entre a probabilidade de remissão e da gravidade do infiltrado intersticial. A taxa de não remissão foi de 40% entre aqueles sem infiltrado intersticial, 34,6% naqueles com leve infiltrado e 23,5% entre aqueles com infiltrado moderado a grave ( $p=0,6$ ). Não houve relação entre a alteração intersticial na biópsia de linha de base e piora da função renal ( $p=0,17$ ). Houve uma forte relação entre a alteração intersticial na repetição da biópsia renal e a sobrevivência ( $p=0,005$ ). A recuperação do interstício na NL está correlacionada com um resultado favorável nos pacientes com comprometimento intersticial no início do estudo que tinham resolvido na biópsia repetida ( $p=0,047$ ). Eles concluíram que a persistência do comprometimento intersticial é associada com o resultado renal pior em pacientes com NL. Uma avaliação histológica abrangente da inflamação na NL, incluindo alterações intersticiais, pode fornecer melhor informação sobre o prognóstico [71].

Mais de 10 anos se passaram desde a última revisão da classificação histopatológico da NL. Em 2015, *Wilhelmus* [72] publicou uma revisão sobre as dificuldades que cercam a avaliação das classes III e IV, especialmente as definições de proliferação endocapilar e extracapilar, o uso dos termos proliferação endocapilar e hiper celularidade, a relevância clínica de segmentar e subdivisão mundial na classe IV, e o valor de distinguir lesões que indicam a atividade e cronicidade. Lesões vasculares e tubulointersticiais também foram discutidas. As questões levantadas nesta revisão, bem como as sugestões para ajudar com uma revisão da classificação da NL no futuro próximo.

No nosso estudo, os itens de cronicidade (esclerose glomerular, crescentes fibrosos, atrofia tubular e fibrose intersticial) foram considerados individualmente, bem como em associação com os desfechos DRD e/ou

morte. A presença de esclerose glomerular ( $p=0,003$ ), as lesões crescentes ( $p=0,026$ ), atrofia tubular ( $P=0,026$ ) e fibrose intersticial ( $p=0,02$ ) foi altamente relacionada com DRD, mas não com morte. Os mesmos parâmetros renais estão associados com níveis mais elevados de creatinina sérica: esclerose glomerular ( $p=0,002$ ), crescentes ( $p=0,002$ ), atrofia tubular ( $p=0,04$ ), e fibrose intersticial ( $p<0,001$ ). Esses achados estão de acordo com a literatura [73].

Nossa busca sobre os achados histopatológicos em relação à raça e gênero não mostrou valores de significância estatística. Não obstante, verificamos que nosso grupo de pacientes masculinos apresentam números percentuais expressivamente maiores que as mulheres com relação à presença de atrofia tubular (73,5% e 26,6%, respectivamente) e fibrose intersticial (71,4% e 28,6%, respectivamente), e não muito diferentes delas no que tange à presença de esclerose (44% e 56%, respectivamente) e crescentes glomerulares (39% e 61%, respectivamente). Esse fato pode, em tese, sugerir que a população masculina desta coorte específica possa estar apresentando doença renal mais agressiva, contrariando as informações da literatura [7]. Sem valores significativos de “p”, no entanto, não temos sustentação de argumentação, mas certamente esse dado será fonte de estudo futuro.

Uma segunda biópsia em pacientes sem remissão ou com remissão parcial é fundamental para avaliar atividade da doença renal após o tratamento de indução. É também importante para evitar a desnecessária manutenção da toxicidade de fármacos naqueles que têm uma doença quiescente [74].

Em 35 casos de pacientes com LES com um ou mais biópsias renais não houve mudança na classe da NL em 84% (41/43) das lesões inicialmente proliferativas. Cinco pacientes com NL classe II, V ou II + V na primeira biópsia subsequentemente desenvolveram lesões proliferativas ( $p<0,001$ ) [75]. Embora com estes resultados possamos sugerir que uma segunda biópsia nos pacientes lúpicos com doença renal proliferativa anterior pode não ser aconselhável, outros aspectos limitantes devem ser tomados em

consideração, como o pequeno tamanho da amostra, e desfechos diferentes do LES diferindo entre raças, como é bem conhecido que os afro-americanos têm a doença mais agressiva e pior prognóstico [69].

Em nosso estudo apenas 41 pacientes repetiram a biópsia e eles eram pacientes mais severamente comprometidos. Neste caso, devido ao número muito reduzido de pacientes e por serem pacientes mais severamente comprometidos, repetir biópsia pode constituir um viés. E devido ao número da amostra de rebiópsias ser pequeno, a análise variada não mostrou significância. No entanto, independentemente da idade e classe – mas, mais uma vez, com um valor de “p” significativo como fator independente relacionado à DRD – biópsia repetida mostrou ser fator tempo-dependente associado a menor mortalidade. Esta é a primeira vez que se reporta tal achado. E pode ser uma descoberta muito provocante. Os pacientes que se submetem a uma segunda biópsia normalmente têm doença mais agressiva, perdendo a função renal em um ritmo mais rápido, independentemente do tratamento. Isto poderia ser explicado pelo fato de uma segunda biópsia significar maior e mais precoce atenção a pacientes com doença renal mais agressiva. Nossos dados não podem provar isso, mas é certamente também uma hipótese a ser mais estudada.

A classe da NL na primeira biópsia é um fator de risco independente para a morte, mas não necessariamente para DRD. Em nossa coorte de pacientes tipicamente com pior doença, a associação entre classe e DRD é provavelmente mediada pela gravidade da doença, onde os pacientes com NL proliferativa têm doença mais grave e, portanto, têm maior risco de evoluir para insuficiência renal. Os parâmetros renais basais são os mais prováveis associados à DRD. Pela repetição da biópsia (e naqueles com a segunda biópsia), a mudança de classe não foi associada à DRD. Admite-se, portanto, que classe foi um fator independente associado à morte ou DRD no nosso grupo. Mais provavelmente a gravidade da doença em si seja o principal mediador da relação entre classe e morte.



Enfatizamos por outro lado que nosso estudo, apesar de robusto, tem muitas limitações.

Inicialmente, chamamos a atenção para o desenho retrospectivo do estudo.

Muito importante, a despeito das vantagens, o longo tempo de acompanhamento foi também limitante. Durante o tempo do estudo (1997 a 2011) foram utilizadas duas classificações de NL: a da OMS (até 2003) e da ISN/RPS (a partir de 2003). Conseqüentemente, não houve padronização nos laudos das biópsias e de seus parâmetros observacionais. Importantes critérios histopatológicos como os índices de cronicidade e atividade não puderam ser levados em consideração. Infelizmente a unificação desses laudos tornou-se impossível justamente devido ao tempo, mudança de critérios de avaliação e à mudança da equipe médica ao longo deste período.

Pela mesma razão do longo tempo de acompanhamento, parâmetros imunológicos importantes não foram incluídos, por exemplo, anti-C1q, cuja importância vem sendo descrita mais recentemente.

Ainda, análises igualmente valiosas seriam, por exemplo, em quanto tempo os pacientes com NL classe V evoluíram para DRD e a causa dos óbitos; causas das segundas biópsias; análise separada dos laudos da OMS e da ISN/RPS. Outras análises de microscopia poderiam ter sido realizadas: a diferenciação dos crescentes; a severidade da atrofia e/ou fibrose glomerular; presença de necrose fibrinóide. Entretanto, apesar da existência de muitos desses dados, a análise estatística ficou restrita apenas à Universidade.

## 6 – RESUMO

O componente proliferativo (misto ou puro) da NL, está relacionado com pior a sobrevida do paciente e da função renal. A NL membranosa pura mostrou prognóstico mais favorável tanto da mortalidade quanto da função renal.

O prognóstico do paciente ou de sua função renal é mais dependente da severidade das manifestações da NL, mais do que da sua classificação histopatológica.

Isoladamente, o desfecho DRD foi significativamente associado ao tratamento com pulso de esteroides, com a TGF estimada e com a relação proteína/creatinina urinária. Também se associam unicamente com a DRD a presença de esclerose e crescentes glomerulares, da atrofia tubular e da fibrose intersticial. E estas variáveis estão relacionadas com a creatinina de base.

O desfecho morte está associado com a idade que o paciente realizou a biópsia, com a relação proteína/creatinina urinária, com a presença de componente proliferativo na biópsia, com a evolução para DRD e com a necessidade de biópsias repetidas..

Os fatores estatisticamente significante relacionados com ambos DRD e morte incluem: classe da NL, creatinina de base, TGF estimada e razão proteína/creatinina urinária.

Os vários fatores de confusão podem justificar que a classe da NL não tenha sido fator diretamente associado aos desfechos DRD e morte.

Comparando com estudos anteriores e similares, observamos nesta coorte que a sobrevida renal e dos pacientes não foi distinta, apesar do predomínio da raça negra.

## 7 – CONCLUSÕES

Nessa população específica de LES, a classe foi um fator independente relacionado aos desfechos DRD e/ou morte.

É provável que a própria gravidade da doença seja o que define o prognóstico.

Biópsia repetida como eventual fator relacionado à menor mortalidade foi um achado bastante provocativo.

Nossos bons resultados em longo prazo para sobrevida em ambos os grupos de doença proliferativa e não proliferativa comparam-se aos de outros estudos que abordam pacientes majoritariamente brancos.

Novos estudos sobre o cuidado precoce em pacientes com doença renal mais agressiva seriam importantes para reconduzir tanto o tratamento como a evolução (prognóstico) de pacientes com NL.

## REFERÊNCIAS

1. Tsokos, G.C., *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2011. **365**(22): p. 2110-21.
2. Pons-Estel, G.J., et al., *Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 2010. **39**(4): p. 257-68.
3. Bihl, G.R., M. Petri, and D.M. Fine, *Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(7): p. 1749-52.
4. Hahn, B.H., et al., *American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(6): p. 797-808.
5. Burgos, P.I., et al., *US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV)*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(2): p. 393-4.
6. Korbet, S.M., et al., *Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(1): p. 244-54.
7. Lea, J.P., *Lupus nephritis in African Americans*. Am J Med Sci, 2002. **323**(2): p. 85-9.
8. Sterner, R.M., S.P. Hartono, and J.P. Grande, *The Pathogenesis of Lupus Nephritis*. J Clin Cell Immunol, 2014. **5**(2).
9. Weening, J.J., et al., *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. Kidney Int, 2004. **65**(2): p. 521-30.
10. Wang, G.B., et al., *Changes in pathological pattern and treatment regimens based on repeat renal biopsy in lupus nephritis*. Chin Med J (Engl), 2012. **125**(16): p. 2890-4.
11. Ortega, L.M., et al., *Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions*. Lupus, 2010. **19**(5): p. 557-74.
12. Bajaj, S., et al., *Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2000. **27**(12): p. 2822-6.
13. Giannakakis, K. and T. Faraggiana, *Histopathology of lupus nephritis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2011. **40**(3): p. 170-80.
14. Mosca, M., et al., *Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 1997. **6**(4): p. 371-8.
15. Stamenkovic, I., et al., *Renal biopsy in SLE irrespective of clinical findings: long-term follow-up*. Clin Nephrol, 1986. **26**(3): p. 109-15.
16. Ayodele, O.E., I.G. Okpechi, and C.R. Swanepoel, *Predictors of poor renal outcome in patients with biopsy-proven lupus nephritis*. Nephrology (Carlton), 2010. **15**(4): p. 482-90.
17. Bomback, A.S. and G.B. Appel, *Updates on the treatment of lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(12): p. 2028-35.
18. Linnik, M.D., et al., *Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1129-37.

19. Moroni, G., et al., *Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis*. Am J Kidney Dis, 1999. **34**(3): p. 530-9.
20. Lu, J., et al., *Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change in histological pattern is common*. Am J Nephrol, 2011. **34**(3): p. 220-5.
21. Sloan, R.P., et al., *Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(2): p. 299-305.
22. Yu, C., M.E. Gershwin, and C. Chang, *Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review*. J Autoimmun, 2014. **48-49**: p. 10-3.
23. Danchenko, N., J.A. Satia, and M.S. Anthony, *Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden*. Lupus, 2006. **15**(5): p. 308-18.
24. Borchers, A.T., et al., *The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(5): p. A277-87.
25. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. Lupus in minority populations, nature versus nurture*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(7): p. 1173-80.
26. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIV. Poverty, wealth, and their influence on disease activity*. Arthritis Rheum, 2004. **51**(1): p. 73-7.
27. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2797-806.
28. Fernandez, M., et al., *A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(4): p. 576-84.
29. Kasitanon, N., L.S. Magder, and M. Petri, *Predictors of survival in systemic lupus erythematosus*. Medicine (Baltimore), 2006. **85**(3): p. 147-56.
30. Ward, M.M., E. Pyun, and S. Studenski, *Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(2): p. 274-83.
31. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group*. Arthritis Rheum, 2001. **45**(2): p. 191-202.
32. Duran, S., et al., *Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups*. J Natl Med Assoc, 2007. **99**(10): p. 1196-8.
33. Moroni, G., et al., *The value of a panel of autoantibodies for predicting the activity of lupus nephritis at time of renal biopsy*. J Immunol Res, 2015. **2015**: p. 106904.
34. Donadio, J.V., Jr., et al., *Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study*. Lupus, 1995. **4**(2): p. 109-15.
35. Neumann, K., et al., *Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center*. Semin Arthritis Rheum, 1995. **25**(1): p. 47-55.

36. Huong, D.L., et al., *Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center.* Medicine (Baltimore), 1999. **78**(3): p. 148-66.
37. Mok, C.C., R.W. Wong, and C.S. Lau, *Lupus nephritis in Southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome.* Am J Kidney Dis, 1999. **34**(2): p. 315-23.
38. Pasquali, S., et al., *Lupus membranous nephropathy: long-term outcome.* Clin Nephrol, 1993. **39**(4): p. 175-82.
39. Bakir, A.A., P.S. Levy, and G. Dunea, *The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis.* Am J Kidney Dis, 1994. **24**(2): p. 159-71.
40. Mercadal, L., et al., *Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy.* Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(10): p. 1771-8.
41. Leaker, B., et al., *Lupus nephritis: clinical and pathological correlation.* Q J Med, 1987. **62**(238): p. 163-79.
42. Wang, F. and L.M. Looi, *Systemic lupus erythematosus with membranous lupus nephropathy in Malaysian patients.* Q J Med, 1984. **53**(210): p. 209-26.
43. Appel, G.B., et al., *Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization.* Am J Med, 1987. **83**(5): p. 877-85.
44. Sun, H.O., et al., *Long-term outcome of Chinese patients with membranous lupus nephropathy.* Lupus, 2008. **17**(1): p. 56-61.
45. Adler, S.G., et al., *Lupus membranous glomerulonephritis: different prognostic subgroups obscured by imprecise histologic classifications.* Mod Pathol, 1990. **3**(2): p. 186-91.
46. Schwartz, M.M., et al., *Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus.* Am J Nephrol, 1984. **4**(5): p. 301-11.
47. Moroni, G., et al., *The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis.* Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(9): p. 2531-9.
48. Moroni, G., et al., *Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients.* Semin Arthritis Rheum, 2012. **41**(5): p. 642-51.
49. Najafi, C.C., et al., *Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis.* Kidney Int, 2001. **59**(6): p. 2156-63.
50. Wong, S.N., et al., *Membranous lupus nephritis in Chinese children--a case series and review of the literature.* Pediatr Nephrol, 2009. **24**(10): p. 1989-96.
51. Dooley, M.A., et al., *Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network.* Kidney Int, 1997. **51**(4): p. 1188-95.
52. Ward, M.M., *Association between physician volume and in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(6): p. 1646-54.
53. Moroni, G., et al., *Treatment of membranous lupus nephritis.* Am J Kidney Dis, 1998. **31**(4): p. 681-6.

54. Rivera, T.L., et al., *Current therapies for lupus nephritis in an ethnically heterogeneous cohort*. J Rheumatol, 2009. **36**(2): p. 298-305.
55. Radhakrishnan, J., et al., *Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis*. Kidney Int, 2010. **77**(2): p. 152-60.
56. Chan, T.M., et al., *Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone*. Nephron, 1995. **71**(3): p. 321-7.
57. Chan, T.M., et al., *Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression*. Lupus, 1999. **8**(7): p. 545-51.
58. Mok, C.C., et al., *Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(2): p. 269-76.
59. Mok, C.C., et al., *Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine*. Lupus, 2009. **18**(12): p. 1091-5.
60. Tam, L.S., et al., *Treatment of membranous lupus nephritis with prednisone, azathioprine and cyclosporin A*. Lupus, 2001. **10**(11): p. 827-9.
61. Kasitanon, N., et al., *Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases*. Lupus, 2008. **17**(1): p. 40-5.
62. Spetie, D.N., et al., *Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy*. Kidney Int, 2004. **66**(6): p. 2411-5.
63. Austin, H.A., 3rd, et al., *Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(4): p. 901-11.
64. Swan, J.T., et al., *Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis*. J Investig Med, 2011. **59**(2): p. 246-58.
65. Gross, R., et al., *Increased Education is Associated with Decreased Compliance in an Urban Multi-Ethnic Lupus Cohort*. J Clin Cell Immunol, 2014. **5**(3).
66. Moroni, G., et al., *"Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis*. Kidney Int, 1996. **50**(6): p. 2047-53.
67. Mosca, M., et al., *Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis*. Kidney Int, 2002. **61**(4): p. 1502-9.
68. El Hachmi, M., et al., *Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome*. Lupus, 2003. **12**(9): p. 692-6.
69. Illei, G.G., et al., *Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(4): p. 995-1002.
70. Mok, C.C., et al., *Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(8): p. 2559-68.

71. Alsuwaida, A.O., *Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis*. *Lupus*, 2013. **22**(14): p. 1446-54.
72. Wilhelmus, S., et al., *The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions*. *J Am Soc Nephrol*, 2015. **26**(12): p. 2938-46.
73. Austin, H.A., 3rd, et al., *Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome*. *Kidney Int*, 1984. **25**(4): p. 689-95.
74. Alsuwaida, A., et al., *Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. **27**(4): p. 1472-8.
75. Dalebout, G.M., et al., *The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(12): p. 3712-7.



## APÊNDICE

Figura 1. Curva de Kaplan Meier para o desenvolvimento de DRD na coorte.

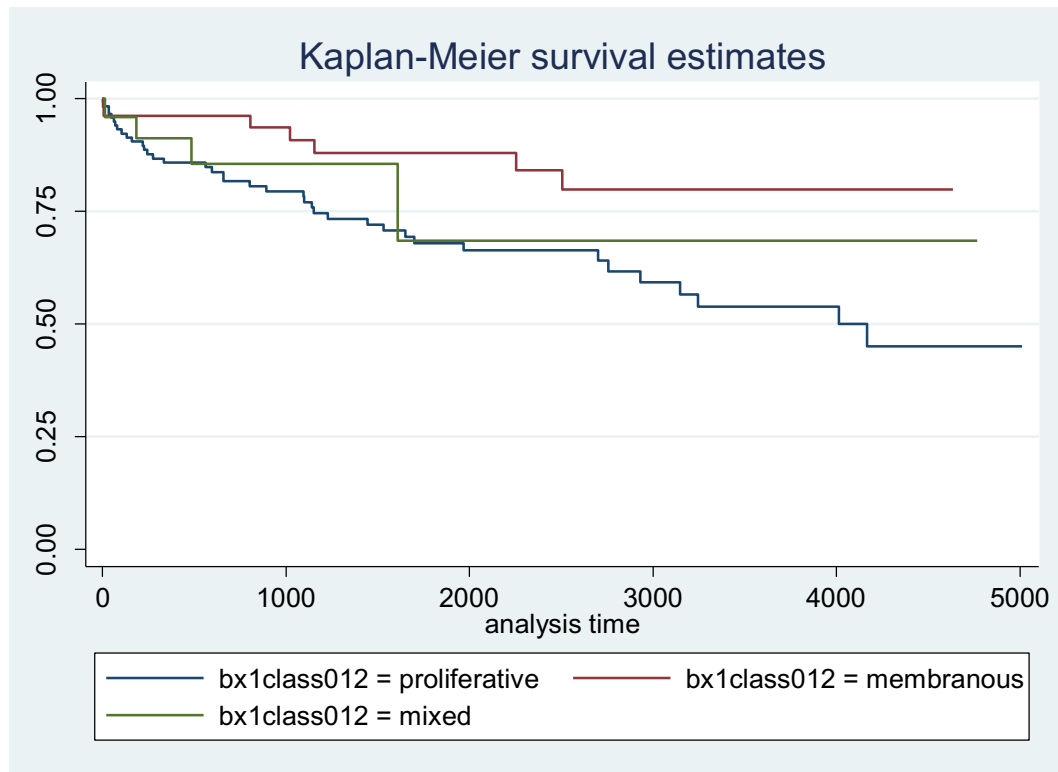
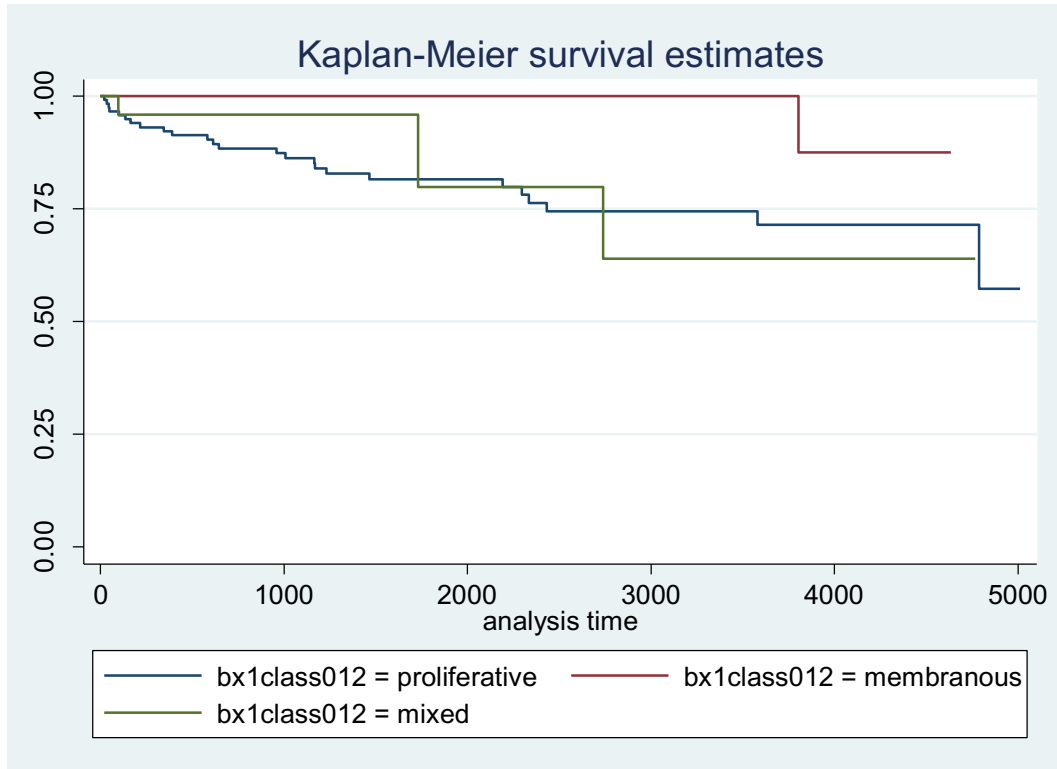
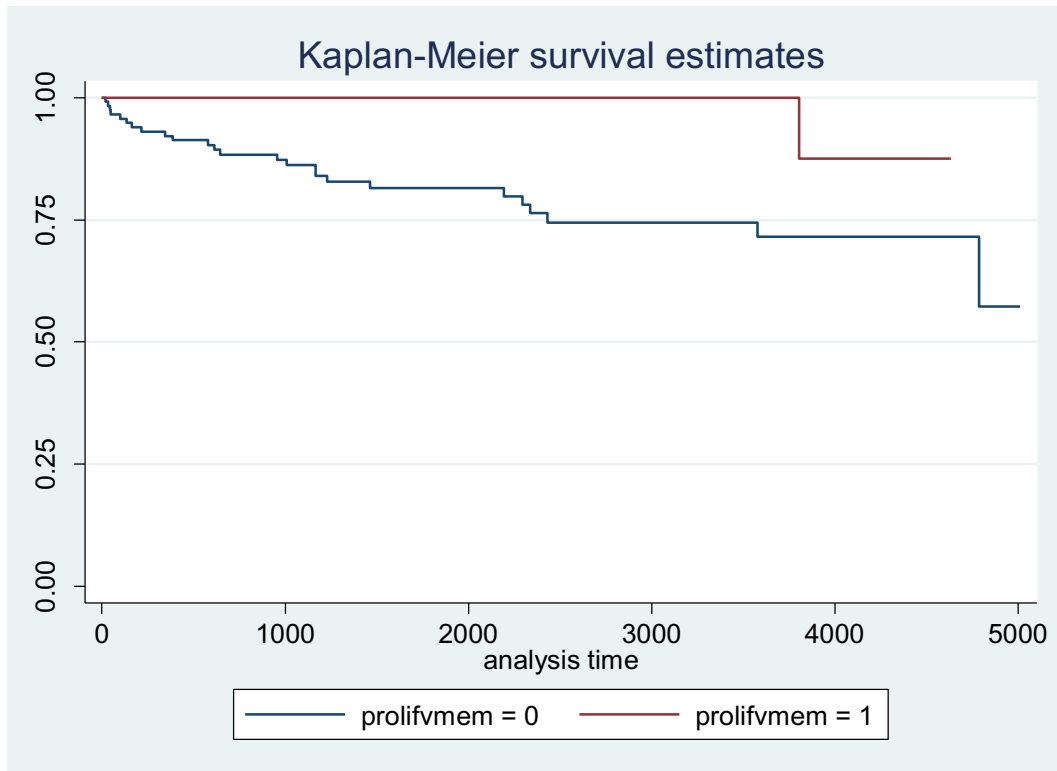


Figura 2. Curva de Kaplan Meier por classe relacionada à MORTE



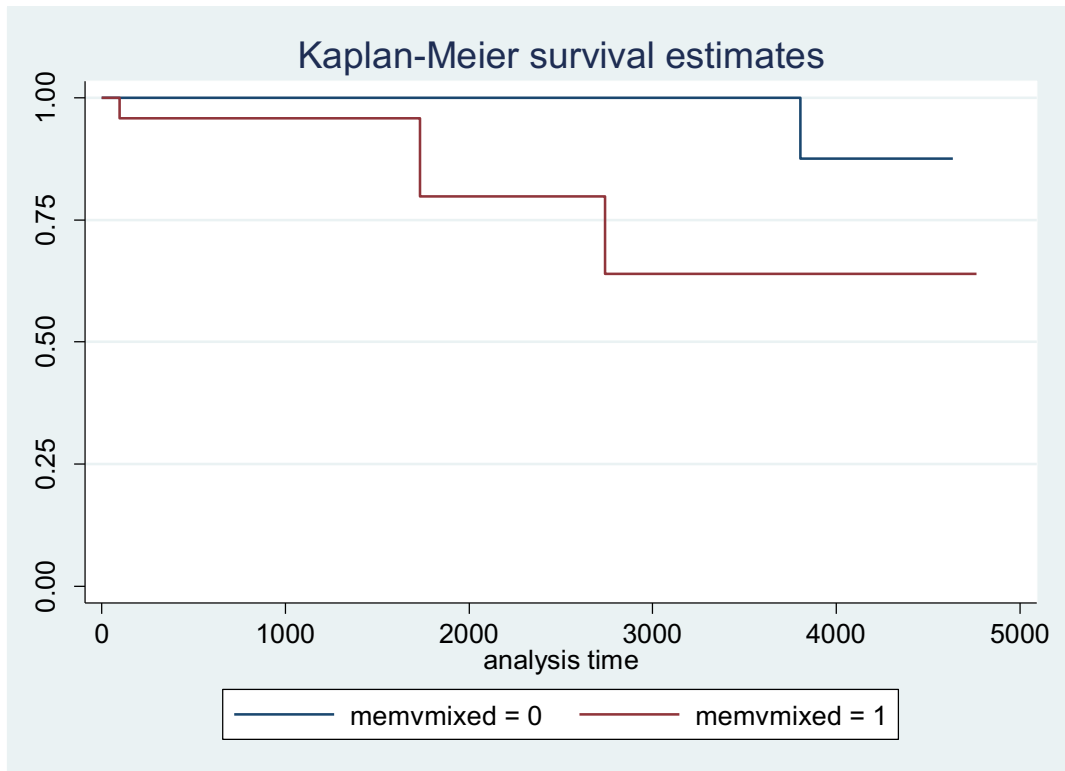
Log rank p=0.01

**Figura 3. Curvas de Kaplan Meier relativas à MORTE comparando NL Proliferativa versus Membranosa**



Log rank: p=0.003

Figura 4. Curvas de Kaplan Meier relativas à MORTE comparando NL Membranosa versus Mista.



Log rank: p=0.01

**Tabela 1. Critérios revisados da classificação de LES (ACR 1997) [22].**

| <i>Criterion</i>                         | <i>Definition</i>   |
|--|---|
| 1 – Malar rash                           | <i>Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds</i>  |
| 2 – Discoid rash                         | <i>Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in lesions</i>  |
| 3 - Photosensitivity                     | <i>Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation</i>   |
| 4 – Oral ulcers                          | <i>Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician</i>   |
| 5 – Nonerosive Arthritis                 | <i>Involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion</i>  |
| 6 – Pleuritis or Pericarditis            | <i>1. Pleuritis: convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion; OR<br/>2. Pericarditis: documented by Electrocardiogram or rub on evidence of pericardial effusion</i>   |
| 7 – Renal disorders                      | <i>1. Persistent proteinuria &gt;0.5g/d or &gt;3+ if quantification is not performed, OR<br/>2. Cellular casts: may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed</i>  |
| 8 – Neurologic disorders                 | <i>1. Seizures: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance, OR<br/>2. Psychosis: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance</i>   |
| 9 – Hematologic disorders                | <i>1. Hemolytic anemia with reticulocytosis; OR<br/>2. Leukopenia &lt; 4000/mm<sup>3</sup> on ≥ 2 occasions; OR<br/>3. Lymphopenia &lt; 1500/mm<sup>3</sup> on ≥ 2 occasions; OR<br/>4. Thrombocytopenia &lt; 100,000/mm<sup>3</sup> in the absence of offending drugs</i>  |
| 10 – Immunologic disorders               | <i>1. Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer; OR<br/>2. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen; OR<br/>3. Positive finding of antiphospholipid antibodies on:<br/>a. An abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin<br/>b. A positive test result for lupus anticoagulant using a standard method<br/>c. A false-positive test result for at least 6 months confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test</i> |
| 11 – Positive Antinuclear Antibody (ANA) | <i>An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time in the absence of drugs.</i>   |

\*ACR: Colégio Americano de Reumatologia

\*LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

**Tabela 2. Classificação das NL segundo a OMS 1995 [11]**

| <i>LN Classes</i> | <i>1995 WHO Classification</i>   |
|-------------------|--|
| <i>Class I</i>    | <i>(A) Normal by all techniques<br/>(B) Normal on light microscopy but deposits on immunohistology and/or electron microscopy</i>  |
| <i>Class II</i>   | <i>(A) Mesangial widening and/or mild hypercellularity<br/>(B) Mesangial cell proliferation</i>  |
| <i>Class III</i>  | <i>Focal segmental mesangiocapillary proliferative glomerulonephritis (&lt;50% glomeruli) associated with mild/moderate mesangial alterations and/or segmental subendothelial or epimembranous deposits<br/>(A) Active necrotizing lesions<br/>(B) Active and sclerosing lesions<br/>(C) Sclerosing lesions</i>                                |
| <i>Class IV</i>   | <i>Diffuse proliferative severe mesangial/mesangiocapillary proliferation with extensive subendothelial deposits. Mesangial deposits always present and frequently subepithelial deposits<br/>(A) With segmental lesions<br/>(B) With active necrotizing lesions<br/>(C) With segmental and active lesions<br/>(D) With sclerosing lesions</i> |
| <i>Class V</i>    | <i>Diffuse membranous glomerulonephritis<br/>(A) Pure membranous glomerulonephritis<br/>(B) Associated with lesions of category II (A or B)</i>  |
| <i>Class VI</i>   | <i>Advanced sclerosing glomerulonephritis</i>  |

\* OMS: Organização Mundial de Saúde

**Tabela 3. Classificação das NL segundo a ISN/RPS 2003 [11]**

---

|                  |   |
|------------------|---|
| <i>Class I</i>   | <i>Minimal mesangial LN</i>   |
| <i>Class II</i>  | <i>Mesangial proliferative LN</i>   |
| <i>Class III</i> | <i>Focal LN* (&lt; 50% of glomeruli)</i><br><i>III (A): active lesions</i><br><i>III (A/C): active and chronic lesions</i><br><i>III (C): chronic lesions</i>   |
| <i>Class IV</i>  | <i>Diffuse LN* (≥ 50% glomeruli)</i><br><i>Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) LN</i><br><i>IV (A): active lesions</i><br><i>IV (A/C): active and chronic lesions</i><br><i>IV (C): chronic lesions</i> |
| <i>Class V</i>   | <i>Membranous LN</i>  |
| <i>Class VI</i>  | <i>Advanced sclerosing LN</i><br><i>(≥ 90% globally sclerosed glomeruli without residual activity)</i>  |

---

*\*ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*

*\*NL: nefrite lúpica*

*\*: Indica a proporção glomérulos com lesões ativas e escleróticas.*

*Indica a proporção glomérulos com necrose fibrinóide e crescentes celulares*

*Indica o grau (leve, moderado e severo) de atrofia tubular, inflamação intersticial e fibrose, severidade da aterosclerose, ou outras lesões vasculares. Classe V pode ocorrer em combinação com III ou IV em cujo case ambas serão diagnosticadas.*

**Tabela 4. Características demográficas de base**

|  | Proliferativa<br>(n = 120) | Mista<br>(n = 25) | Membranosa<br>(n = 54) | Valor<br>"p" |
|--|----------------------------|-------------------|------------------------|--------------|
| Idade<br>Mediana de anos (média ± DP)    | 32.9 ± 13.9                | 34.2 ± 15.0       | 30.7 ± 14.2            | 0.60         |
| % Mulheres                               | 82.5                       | 88.0              | 79.6                   | 0.71         |
| Raça                                     |                            |                   |                        | 0.017        |
| % Negros                                 | 47.5                       | 52.0              | 73,6                   |              |
| % Hispânicos                             | 42.4                       | 44.0              | 24,5                   |              |
| % Brancos / Outros                       | 10,1                       | 4.0               | 1.9                    |              |
| Plano de Saúde                           |                            |                   |                        | 0.15         |
| % <i>Self-pay</i> / <i>Medicaid</i>      | 53.8                       | 48.0              | 37.7                   |              |
| % <i>Private</i> / <i>Medicare</i>       | 46.1                       | 52.0              | 62.3                   |              |
| Duração da doença<br>Média em anos (IQR) | 4.5<br>(0-6)               | 5.2<br>(0-8)      | 3.6<br>(0-4)           | 0.59         |
| Idioma primário                          |                            |                   |                        | 0.36         |
| % Inglês                                 | 95.2                       | 90.0              | 90.4                   |              |
| % Espanhol / Outros                      | 4.8                        | 10.0              | 9.6                    |              |

\*IQR: Intervalo Interquartil



**Tabela 5. Valores clínicos de base**

|  | Proliferativa<br>(n = 120) | Mista<br>(n = 25) | Membranosa<br>(n = 54) | Valor<br>"p" |
|--|----------------------------|-------------------|------------------------|--------------|
| Creatinina sérica (mg/dL)<br>Mediana (IQR) | 1.3<br>(0.8-2.2)           | 0.9<br>(0.7-1.1)  | 0.8<br>(0.6-1.1)       | <0.001       |
| TFG Calculada<br>Média (IQR)               | 70.6 ± 59.1                | 83.0 ± 45.1       | 115.3 ± 66.0           | <0.001       |
| Razão Proteína/Creatinina<br>Mediana (IQR) | 2.4<br>(1.2-5.3)           | 3.1<br>(1.6-5.2)  | 1.8<br>(1.1-4.1)       | 0.19         |
| Albumina Sérica<br>Média ± DP              | 2.8 ± 0.78                 | 3.0 ± 0.69        | 2.8 ± 0.87             | 0.81         |
| Análise Urinária                           |                            |                   |                        |              |
| % células brancas                          | 77.6                       | 80.0              | 46.1                   | <0.001       |
| % células vermelhas                        | 82.7                       | 72.0              | 67.3                   | 0.067        |
| C3<br>Média ± DP                           | 63.5 ± 32.3                | 67.3 ± 38.5       | 90.8 ± 39.6            | <0.001       |
| C4<br>Média ± DP                           | 13.3 ± 9.9                 | 12.6 ± 9.7        | 17.5 ± 11.0            | 0.03         |
| Anti-dsDNA<br>Média ± DP                   | 202.9 ± 161.8              | 307.3 ± 285.2     | 90.7 ± 151.0           | <0.001       |
| PA Sistólica<br>Média ± DP                 | 133.2 ± 19.5               | 130.3 ± 21.1      | 121.1 ± 16.9           | 0.001        |

\*IQR: Intervalo interquartil

\*DP: Desvio Padrão

\*dsDNA: DNA dupla hélice

\*PA: Pressão Arterial

**Tabela 6. Associação simples de fatores com DRD e/ou MORTE em toda a coorte**

|  | DRD          | MORTE        |
|--|--------------|--------------|
| Classe                                       | SIM, p=0,018 | SIM, p=0,002 |
| Gênero                                       | Não, p=0,27  | Não, p=0,36  |
| Raça   | Não, p=0,21  | Não, p=0,51  |
| Plano de Saúde                               | Não, p=0,75  | Não, p=0,13  |
| Idioma                                       | Não, p= 0,73 | Não, p=0,67  |
| Idade à biópsia                              | Não, p=0,42  | Não, p=0,83  |
| Pulso com esteroides** (n=165)               | SIM, p=0,013 | Não, p=0,46  |
| Esteroides orais à biópsia                   | Não, p=0,65  | Não, p=0,27  |
| Indução com Ciclofosfamida vs MMF            | Não, p=0,12  | Não, p=0,10  |
| Manutenção com Ciclofosfamida vs MMF (n=138) | SIM, p=0,005 | Não, p=0,28  |
| IECA ou BRA à biópsia                        | Não, p=0,52  | Não, p=0,40  |
| Hidroxiclороquina à biópsia                  | Não, p=0,44  | Não, p=0,14  |
| Creatinina                                   | SIM, p<0,001 | SIM, p<0,001 |
| TFG  | SIM, p<0,001 | SIM, p<0,001 |
| Presença de células brancas na urina         | Não, p=0,33  | Não, p=0,32  |
| Presença de células vermelhas na urina       | Não, p=0,47  | Não, p=0,53  |
| Razão proteína/creatinina de base            | SIM, p<0,001 | SIM, p=0,040 |
| Albumina sérica de base                      | Não, p=0,68  | Não, p=0,8   |
| C3 à biópsia                                 | SIM, p<0,001 | Não, p=0,46  |
| C4 à biópsia                                 | Não, p=0,73  | Não, p=0,45  |
| dsDNA à biópsia                              | Não, p=0,055 | Não, p=0,16  |
| Desenvolvimento de DRD                       | -            | SIM, p<0,001 |
| Repetida biópsia                             | SIM, p=0,02  | Não, p=0,12  |
| Mudança de classe                            | -            | Não, p=0,93  |

\*DRD: Doença Renal Dialítica

\*MMF: Micofenolato Mofetil

\*IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

\*BRA: Bloqueador Angiotensina/Renina

\*TGF: Glomerular Filtração Glomerular

\*dsDNA: DNA de dupla hélice

**Tabela 7. Análise univariada da taxa de risco para DRD**

|                                 | Taxa de Risco (HR) | 95% IC          | Valor "p" |
|---------------------------------|--------------------|-----------------|-----------|
| Classe:                         |                    |                 |           |
| - Proliferativa                 | 2,84               | (1,27 ; 6,37)   | 0,011     |
| - Mista                         | 1,79               | (0,52 ; 6,15)   | 0,35      |
| - Membranosa                    | -                  | -               | -         |
| Pulse com esteroides            | 3,83               | (1,83 ; 8,04)   | <0,001    |
| Indução:                        |                    |                 |           |
| - Ciclofosfamida                | 3,65               | (0,49 ; 27,11)  | 0,20      |
| - MMF                           | 2,72               | (0,35 ; 21,18)  | 0,34      |
| - AZA                           | -                  | -               | -         |
| Manutenção:                     |                    |                 |           |
| - Ciclofosfamida                | 1,61               | (0,54 ; 4,84)   | 0,39      |
| - MMF                           | 0,8                | (0,26 ; 2,40)   | 0,69      |
| - AZA                           | -                  | -               | -         |
| TFG                             | 0,97               | (0,96 ; 0,98)   | <0,001    |
| Razão proteína/creatinina urina | 1,00               | (1,002 ; 1,008) | <0,001    |
| Títulos dsDNA                   | 1,00               | (0,99 ; 1,002)  | 0,20      |
| Repetida biópsia                | 1,17               | (0,64 ; 2,15)   | 0,60      |
| Mudança de classe               | 0,7                | (0,22 ; 2,18)   | 0,53      |

\*IC: Intervalo de Confiança

\*MMF: Micofenolato Mofetil

\*AZA: Azatioprina

\*TFG: Taxa de Filtração Glomerular

\*dsDNA: DNA dupla hélice

**Tabela 8. Análise multivariada para DRD**

|                           | Taxa de Risco | 95% IC          | Valor "p" |
|---------------------------|---------------|-----------------|-----------|
| Classe:                   |               |                 |           |
| - Proliferativa           | 1,64          | (0,36 ; 7,35)   | 0,51      |
| - Mista                   | 0,91          | (0,07 ; 10,6)   | 0,94      |
| - Membranosa              | -             | -               | -         |
| Raça                      |               |                 |           |
| Negros                    | 2,9           | (0,38 ; 22,07)  | 0,30      |
| Hispânicos                | 1,88          | 0,23 ; 15,11)   | 0,55      |
| Pulse de esteroides       | 3,13          | (1,37 ; 7,12)   | 0,006     |
| TFG                       | 0,97          | (0,96 ; 0,98)   | <0,001    |
| Razão proteína/creatinina | 1,004         | (1,000 ; 1,007) | <0,001    |

\*IC: Intervalo de Confiança

\*TFG: Taxa de Filtração Glomerular

**Tabela 9. Taxas de risco para MORTE**

|                           | Taxa de Risco | 95%IC          | Valor "p" |
|---------------------------|---------------|----------------|-----------|
| Classe:                   |               |                |           |
| - Proliferativa           | 11,13         | (1,50 ; 82,50) | 0,018     |
| - Mista                   | 8,85          | (0,92 ; 85,40) | 0,06      |
| - Membranosa              |               | -              | -         |
| Idade à biópsia           | 1,04          | (1,01 ; 1,07)  | 0,001     |
| Creatinina                | 1,27          | (1,14 ; 1,42)  | <0,001    |
| TFG                       | 0,97          | (0,96 ; 0,98)  | <0,001    |
| Razão proteína/creatinina | 1,00          | (0,99 ; 1,01)  | 0,87      |
| Desenvolvimento de DRD    | 3,35          | (1,58 ; 7,09)  | 0,002     |
| Repetida biópsia          | 0,27          | (0,07 ; 0,94)  | 0,040     |
| Mudança de classe         | 0,90          | (0,08 ; 10,31) | 0,93      |

\*IC: Intervalo de Confiança

\*TFG: Taxa de Filtração Glomerular

\*DRD: Doença Renal Dialítica

**Tabela 10. Taxas de risco para MORTE sem o fator TFG**

|                        | Taxa de Risco | 95% IC         | Valor "p" |
|------------------------|---------------|----------------|-----------|
| Classe:                |               |                |           |
| - Proliferativa        | 8,73          | (1,16 ; 65,52) | 0,03      |
| - Mista                | 7,07          | (0,72 ; 67,72) | 0,09      |
| - Membranosa           | -             | -              | -         |
| Idade á biópsia        | 1,03          | (1,001 ; 1,06) | 0,008     |
| Desenvolvimento de DRD | 2,79          | (1,30 ; 5,6)   | 0,008     |
| Repetida biópsia       | 0,25          | (0,07 ; 0,87)  | 0,03      |

\*TFG: Taxa de Filtração Glomerular

\*IC: Intervalo de Confiança

\*DRD: Doença Renal Dialítica

**Tabela 11. Histopatologia Renal relacionada DRD e/ou MORTE**

|                      | Presença (%) | Ausência (%) | DRD (%) | Valor "p" | MORTE (%) | Valor "p" |
|----------------------|--------------|--------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| Glomérulos           | 71           | 29           |         |           |           |           |
| - Esclerose          | 52           | 48           | 70      | 0,003     | 64        | 0,153     |
| - Crescentes         | 42           | 52           | 56      | 0,026     | 50        | 0,343     |
| Atrofia Tubular      | 74,2         | 25,8         | 86      | 0,026     | 88        | 0,06      |
| - Leve               | 80,3         |              |         |           |           |           |
| - Moderada           | 13,4         |              |         |           |           |           |
| - Severa             | 6,3          |              |         |           |           |           |
| Fibrose Intersticial | 76           | 24           | 88      | 0,020     | 88,4      | 0,108     |

\*DRD: Doença Renal Dialítica

**Tabela 12. Creatinina versus histopatologia renal**

|                      | Presença (%) | Creatinina (média DP) | Ausência (%) | Creatinina (média DP) | Valor "p" |
|----------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|-----------|
| Glomérulos           | 71           |                       | 29           |                       |           |
| - Esclerose          | 52           | 1,1<br>(0,8 ; 2,2)    | 48           | 0,9<br>(0,6 ; 1,4)    | 0,002     |
| - Crescentes         | 42           | 1,7<br>(0,9 ; 2,9)    | 52           | 1,0<br>(0,7 ; 1,6)    | 0,002     |
| Atrofia Tubular      | 74,2         | 1,1<br>(0,8 ; 1,9)    | 25,8         | 0,8<br>(0,6 ; 1,1)    | 0,039     |
| Leve                 | 80,3         |                       |              |                       |           |
| Moderada             | 13,4         |                       |              |                       |           |
| Severa               | 6,3          |                       |              |                       |           |
| Fibrose Intersticial | 76           | 0,95<br>(0,85 ; 1,55) | 24           | 0,8<br>(0,6 ; 0,9)    | <0,001    |

\*DP: Desvio Padrão



**Tabela 13. Raça e gênero versus histopatologia renal**

|                      | Raça   |            |        | Valor<br>"p" | Gênero |        | Valor<br>"p" |
|----------------------|--------|------------|--------|--------------|--------|--------|--------------|
|                      | Negros | Hispanicos | Outros |              | Homem  | Mulher |              |
| Glomérulo esclerose  |        |            |        | 0,290        |        |        | 0,324        |
| % Presença (52)      | 53,5   | 46,5       | 69     |              | 44     | 53,4   |              |
| % Ausência (48)      | 46,3   | 53,4       | 31     |              | 56     | 46,6   |              |
| Crescentes           |        |            |        | 0,843        |        |        | 0,782        |
| % Presença (42)      | 41     | 40,6       | 50     |              | 39     | 42     |              |
| % Ausência (52)      | 59     | 59,4       | 50     |              | 61     | 58     |              |
| Atrofia tubular      |        |            |        | 0,867        |        |        | 0,920        |
| % Presença (74,2)    | 74,7   | 73         | 69     |              | 73,5   | 74,3   |              |
| % Ausência (25,8)    | 25,3   | 27         | 31     |              | 26,6   | 25,7   |              |
| Fibrose intersticial |        |            |        | 0,492        |        |        | 0,495        |
| Presença (76)        | 76,5   | 76,7       | 61,5   |              | 71,4   | 77     |              |
| Ausência (24)        | 23,5   | 23,3       | 38,8   |              | 28,6   | 23     |              |

**Tabela 14. Características demográficas dos pacientes COM mudança de classe.**

| <b>Mudança De Classe</b>              | <b>SIM (n=14)</b> | <b>NÃO (n = 27)</b> | <b>Valor "p"</b> |
|---------------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|
| Mulheres (34)                         | 13 (92,86%)       | 21 (77,8%)          | 0,39             |
| Homens (7)                            | 1 (7,14%)         | 6 (22,2%)           |                  |
| Raça                                  |                   |                     | 0,83             |
| % Negra                               | 7 (50%)           | 15 (55,5%)          |                  |
| % Hispânica                           | 7 (50%)           | 11 (40,74)          |                  |
| % Branca / Outra                      | 0 (0%)            | 1 (3,7%)            |                  |
| Plano de Saúde                        |                   |                     | 0,5              |
| % <i>Self-pay / Medicaid</i>          | 7 (50%)           | 15 (55,6%)          |                  |
| % <i>Private / Medicare</i>           | 7 (50%)           | 12 (44,4%)          |                  |
| Duração da doença mediana, anos (IQR) | 4,5               | 5,2                 | 0,59             |
| Idioma primário                       |                   |                     | 0,36             |
| % Inglês                              | 13 (100%)         | 26 (100%)           |                  |
| % Espanhol / Outro                    | 1                 | 1                   |                  |

**Tabela 15. Tipo de mudança de classe**

|                               | Proliferativa<br>(n=28) | Mista<br>(n=5) | Membranosa<br>(n=8) |
|-------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------|
| Sem mudança (n=27)            | 19 (67,8%)              | 3 (60%)        | 5 (62,5%)           |
| Proliferativa para Mista      | 3 (10,7%)               | -              | -                   |
| Proliferativa para Membranosa | 5 (17,8%)               | -              | -                   |
| Mista para Proliferativa      | -                       | 1 (20%)        | -                   |
| Mista para Membranosa         | -                       | 1 (20%)        | -                   |
| Membranosa para Proliferativa | -                       | -              | 2 (25%)             |
| Membranosa para Mista         | -                       | -              | 1 (12,5%)           |
| Proliferativa para Classe 6   | 1 (3,5%)                | -              | -                   |

**Tabela 16. Análise bivariada para mudança de classe**

| <b>Mudança de Classe</b>                     | <b>NÃO (n=27)</b>   | <b>SIM (n=14)</b>     | <b>Valor "p"</b> |
|--|---------------------|-----------------------|------------------|
| % Mulheres                                   | 77,8                | 92,8                  | 0,39             |
| Idade à biópsia (média)                      | 30                  | 27,7                  | 0,27             |
| Raça:  |                     |                       | 0,83             |
| - % Negra                                    | 55,6                | 50                    |                  |
| - % Hispânica                                | 40,7                | 50                    |                  |
| - % Outra                                    | 3,7                 | 0                     |                  |
| % <i>Medicare</i> / Privado                  | 44,4                | 50                    | 0,49             |
| % Inglês                                     | 100                 | 100                   | -                |
| Duração da doença (média, anos)              | 3,3                 | 4,5                   | 0,59             |
| Creatinina (mediana)<br>(IQR)                | 1,5<br>(0,7-2,7)    | 1,8<br>(0,7-2,7)      | 0,83             |
| C3 (mediana)<br>(IQR)                        | 69,5<br>(51-107)    | 64,5<br>(55,5-79,5)   | 0,63             |
| C4 (mediana)<br>(IQR)                        | 15<br>(10-27)       | 13,5<br>(11,6-16,5)   | 0,40             |
| dsDNA (mediana)<br>(IQR)                     | 168,8<br>(10,9-220) | 132,6<br>(68,9-194,2) | 0,72             |
| Albumina (mediana)<br>(IQR)                  | 3,1<br>(2,5-3,5)    | 3,3<br>(2,2-3,5)      | 0,85             |
| Razão proteína/creatinina (mediana)<br>(IQR) | 3,15<br>(1,53-4,98) | 2,21<br>(1,15-3,66)   | 0,41             |
| % Células brancas na urina                   | 67,9                | 32,1                  | 0,69             |
| % Células vermelhas na urina                 | 60                  | 40                    | 0,28             |
| % DRD  | 68,8                | 31,2                  | 0,82             |
| % MORTE                                      | 75 (n=3)            | 25 (n=1)              | 1,0              |

\*IQR: Intervalo Interquartil

\*dsDNA: DNA dupla hélice

\*DRD: Doença Renal Dialítica

**Tabela 17. Desfechos por classe**

|  | Proliferativa<br>(n=120) | Mista<br>(n=25) | Membranosa<br>(n=54) | Valor<br>"p" |
|--|--------------------------|-----------------|----------------------|--------------|
| % DRD (n=51)   | 76,5 (n=39)              | 9,8 (n=5)       | 13,7 (n=7)           | 0,018        |
| % MORTE durante <i>follow up</i><br>(n=28)               | 85,7<br>(n=24)           | 10,7<br>(n=3)   | 3,6<br>(n=1)         | 0,002        |
| % Biópsia repetida (n=41)<br>(P = 28, M = 8, Mista = 5)  | 68,3<br>(n=28)           | 12,2<br>(n=5)   | 19,5<br>(n=8)        | 0,43         |
| % Mudança de classe (n=14)<br>(P = 28, M = 8, Mista = 5) | 70,8<br>(n=17)           | 16,6<br>(n=4)   | 12,5<br>(n=3)        | 0,33         |

\*DRD: Doença Renal Dialítica

\*P: Proliferativa

\*M: Membranosa

**Tabela 18. Comparação de estudos similares anteriores**

| Autor           | Histologia             | Classificação  | No. Pacientes | Raça       | Síndrome Nefrótica | Follow-up (meses) | 10a SOBREVIDA | 10a SEM DRD  |
|-----------------|------------------------|----------------|---------------|------------|--------------------|-------------------|---------------|--------------|
| <i>Chan</i>     | V                      | WHO            | 20            | branca     | 100%               | 73,5±48,9         | NA            | 100%         |
| <i>Mercadal</i> | V                      | WHO            | 66            | branca     | 64%                | 6.9±0.2           | NA            | 88±6%        |
| <i>Sun</i>      | V                      | ISN/RPS        | 100           | branca     | 31%                | 77.6±56           | 98%           | 92,7%        |
| <i>Mok</i>      | III, IV<br>V           | WHO            | 147<br>25     | branca     | 58%                | 130,7±5,9         | 99%           | 75,2%        |
| <i>Bakir</i>    | III, IV<br>V           | WHO            | 32<br>22      | negra      | -                  | 78±48             | 78%<br>100%   | 60%<br>85%   |
| <i>Huong</i>    | III, IV,<br>Mista<br>V | WHO            | 136<br>22     | Não-branca | -                  | 109               | 90%           | 77%          |
| <i>Pasquali</i> | IV+V<br>V              | WHO            | 43<br>42      | -          | 50%                | -                 | NA            | 91%<br>93%   |
| <i>Sloan</i>    | V                      | WHO            | 79            | -          | -                  | -                 | NA            | 70%          |
| <i>Najafi</i>   | V                      |                | 36            | -          | -                  | -                 | 70%           | 47%          |
| <i>Moroni</i>   | V<br>V+III, V+IV       | ISN/RPS        | 67<br>36      | branca     | 44,7%              | 121,7±93          | 97,5%         | 98%          |
| NOSSO ESTUDO    | III, IV,<br>Mista<br>V | WHO<br>ISN/RPS | 125<br>54     | negra      | -                  | 132               | 86,5%<br>98%  | 77,9%<br>87% |

\*DRD: Doença Renal Dialítica

\*WHO: World Health Organization

\*ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society

### 10.1 – Introdução

A Nefrite Lúpica (NL) afeta até 60% dos pacientes com LES e é pior em comunidades desfavorecidas. Tradicionalmente a NL Proliferativa é mais grave. Muitos pacientes com NL Membranosa e Mista desenvolvem Doença Renal Dialítica (DRD). Para avaliar que fatores contribuem para o desenvolvimento de DRD e/ou morte e para identificar se a classe da NL está associada ao desenvolvimento de DRD e/ou morte, estudamos uma coorte de afro-americanos e hispânicos com NL em um grande centro acadêmico em Nova Iorque/EUA.

### 10.2 – Objetivos

Objetivo principal: investigar se a classe de NL, especialmente se lesões proliferativas coexistentes, pioram o prognóstico da doença membranosa levando-se em consideração os desfechos DRD e/ou morte.

Desfecho primário: avaliar quais fatores (clínicos, bioquímicos, histopatológicos em glomérulos, túbulo-interstício e vasos) estão associados ao desenvolvimento de DRD ou morte em pacientes com NL, comparando classe proliferativa *versus* membranosa *versus* doença mista.

Desfecho secundário: identificar se a classe da biópsia está relacionada com o desenvolvimento de DRD ou morte.

### 10.3 – Material e métodos

Todas as biópsias renais de Jan/1997 a Dez/2011 foram analisadas. Foram selecionados 199 pacientes com  $\geq 4/11$  critérios diagnósticos de LES, com biópsia comprovada de NL classes III  $\pm$  V, IV  $\pm$  V, e V. Pacientes com uma segunda biópsia, independentemente da classe, foram selecionados. Identificação, laboratório e regimes de tratamento foram coletados no momento da biópsia, 6 e 12 meses após. Variáveis demográficas e clínicas sofreram análise bivariada. Análise multivariada foi aplicada sobre as variáveis de interesse. Curvas de Kaplan-Meier analisaram o risco de desenvolver DRD ou morte relacionado à classe.

#### 10.4 – Discussão

Neste estudo retrospectivo analisamos uma grande coorte de NL com seguimento de 14 anos – um dos mais longos períodos de acompanhamento até o presente, conforme literatura. Há poucos estudos com uma coorte tão homogênea de pacientes negros e hispânicos de uma comunidade desfavorecida e com alto risco de desenvolver desfechos desfavoráveis.

Sabidamente a predisposição genética, o meio ambiente e o nível socioeconômico influenciem os resultados no LES, no entanto é provável que outros fatores também afetem a atividade da doença.

Há pouca informação sobre a correlação dos biomarcadores séricos com a histologia renal. No presente estudo foram testados anti-dsDNA, Complementos C3 e C4, em 199 pacientes com NL no momento da biópsia renal e após 6-12 meses, e os resultados foram correlacionados com os parâmetros clínicos e histológicos. Em nossos achados, títulos menores de C3 ( $p=0,001$ ) e C4 ( $p=0,03$ ), bem como o aumento de anti-dsDNA ( $p<0,001$ ) foram, de igual modo, preditores independentes para discriminar a NL proliferativa da não-proliferativa.

Em nossa coorte, apesar da pior apresentação clínica dos pacientes com lesões proliferativas (aqui incluímos as proliferativas puras e as mistas), nossas taxas de sobrevida dos pacientes com NL proliferativa e da sobrevida renal foram boas (94,4% e 80,8%), e não muito diferentes dos pacientes com lesão membranosa. Ao final de 14 anos de acompanhamento, nossos pacientes com lesão membranosa tiveram 98% de sobrevida e 87% tiveram função renal preservada, sem necessidade de terapia renal substitutiva. A taxa de mortalidade em nossa coorte foi de 13,5% entre os pacientes com lesões proliferativas puras ou mistas (27/199) e apenas 1 paciente com NL membranosa foi a óbito (0,5%). Quarenta e quatro pacientes com lesão proliferativa (22,1%) evoluíram para Doença renal dialítica, enquanto apenas 7 (3,5%) pacientes com lesão membranosa tiveram falência renal. Vale a observação que, à estratificação dos valores encontrados tanto para óbito como para Doença renal dialítica no grupo das doenças proliferativas, nota-se claramente que as lesões puramente proliferativas evoluíram significativamente pior. Ao passo que as lesões com componente membranoso tiveram melhor evolução.



Em consonância com a literatura, nossos pacientes com NL proliferativa tiveram um risco aumentado para Doença renal dialítica ( $p < 0,081$ ) e morte ( $p < 0,002$ ). Vale a pena lembrar que quase 14% do nosso grupo de NL Membranosa desenvolveu DRD, o que é clinicamente significativo e pode estar sugerindo que este é também um grupo de pacientes potencialmente doentes.

Os itens de cronicidade (esclerose glomerular, crescentes fibrosos, atrofia tubular e fibrose intersticial) foram considerados individualmente, bem como em associação com os desfechos DRD e/ou morte. A presença de esclerose glomerular ( $p = 0,003$ ), as lesões crescentes ( $p = 0,026$ ), atrofia tubular ( $P = 0,026$ ) e fibrose intersticial ( $p = 0,02$ ) foi altamente preditiva de DRD, mas não de morte. Os mesmos parâmetros renais estão associados em níveis mais elevados de creatinina sérica: esclerose glomerular ( $p = 0,002$ ), crescentes ( $p = 0,002$ ), atrofia tubular ( $p = 0,04$ ), e fibrose intersticial ( $p < 0,001$ ). Esses achados estão de acordo com a literatura.

Nossa busca sobre os achados histopatológicos em relação à raça e gênero não mostrou valores de significância estatística. Não obstante, verificamos que nosso grupo de pacientes masculinos apresentam números percentuais expressivamente maiores que as mulheres com relação à presença de atrofia tubular (73,5% e 26,6%, respectivamente) e fibrose intersticial (71,4% e 28,6%, respectivamente), e não muito diferentes delas no que tange à presença de esclerose (44% e 56%, respectivamente) e crescentes glomerulares (39% e 61%, respectivamente). Esse fato pode, em tese, sugerir que a população masculina desta coorte específica possa estar apresentando doença renal mais agressiva, contrariando as informações da literatura [7]. Sem valores significativos de “p”, no entanto, não temos sustentação de argumentação, mas certamente esse dado será fonte de estudo futuro.

Apenas 41 pacientes da nossa coorte repetiram a biópsia e eles eram pacientes mais severamente comprometidos. Neste caso, devido ao número muito reduzido de pacientes, repetir biópsia pode constituir um viés. No entanto, independentemente da idade e classe – mas, mais uma vez, com um valor de “p” significativo como fator independente associado à DRD – repetida biópsia mostrou ser fator tempo-dependente associado à morte. Esta

é a primeira vez que se reporta tal achado. E pode ser uma descoberta muito provocante. Os pacientes que se submetem a uma segunda biópsia normalmente têm doença mais agressiva, perdendo a função renal em um ritmo mais rápido, independentemente do tratamento. Isto poderia ser explicado pelo fato de uma segunda biópsia significar maior e mais precoce atenção a pacientes com doença renal mais agressiva. Nossos dados não podem provar isso, mas é certamente também uma hipótese a ser mais estudada.

Em resumo, dentre as classes de NL, a sobrevivência (morte) do paciente e da função renal (DRD) está mais comprometida se houver o componente proliferativo (misto ou puro). Os fatores relacionados com DRD e morte, estatisticamente significante, incluem classe da NL, creatinina de base, TGF estimada e razão proteína/creatinina urinária. O evento morte está associado com a relação proteína/creatinina urinária, com a evolução para DRD e com a necessidade de biópsias repetidas..

Concluimos que, nessa população específica de LES, a classe foi um fator independente associado à DRD e/ou morte. É provável que a própria gravidade da doença seja o que define o prognóstico.

Biópsia repetida como eventual fator relacionado a menor mortalidade foi um achado bastante provocativo.

Novos estudos sobre o cuidado precoce em pacientes com doença renal mais agressiva seriam importantes para reconduzir tanto o tratamento como a evolução (prognóstico) de pacientes com NL.

## 10.5 – Artigo a ser submetido

### ABSTRACT

#### **Lupus Nephritis Renal Biopsy: Analysis of Possible Outcome Predictors in a cohort of African American in a large academic center in New York.**

**OBJECTIVES:** To determine if class on biopsy will predict the development of either end stage renal disease (ESRD) or death, we studied a cohort of African Americans and Hispanics with lupus nephritis (LN) in a large academic center in New York. **METHODS:** 199 patients with  $\geq 4/11$  ACR SLE criteria and biopsy proven LN classes III $\pm$ V, IV $\pm$ V and V were selected. We looked for patients in our cohort with a second biopsy, regardless of class type. Baseline demographic and laboratory information as well as treatment regimens were collected at the time of biopsies. Patient's demographic and clinical characteristics underwent bivariate analysis. A multivariate analysis was then applied on variables of interest. Kaplan-Meier curves were used to analyze risk of developing ESRD or death based on class. **RESULTS:** Of the total of 199 subjects included in this study: 82.5% of female at median age of 33 years with the ethnicity predominance of Black and Hispanic (47.5% and 42.5%, respectively). 120 (60.5%) patients had Proliferative LN (Class III or IV, P), 54 (27%) had Membranous LN (Class V, M), and 25 (12,5%) had Mixed disease (P+M) on first biopsy. Black patients were more likely to have class V (73.5%) as compared to Hispanics (24.5%). No correlations were found among the groups considering age, gender or disease duration. Proliferative LN showed higher creatinine ( $p < 0.01$ ) and lower Glomerular Filtration Rate (GFR) ( $p < 0.001$ ); but there was no difference between M or P+M on both parameters. Proliferative LN also had significantly higher urine white blood cells ( $p < 0.001$ ) and lower Complement C3 ( $p < 0.001$ ) and C4 ( $p = 0.03$ ). Increased dsDNA was found in both proliferative and mixed lesions ( $p < 0.001$ ) as well as median blood pressure (BP) ( $p = 0.001$ ). There was no difference in median protein/creatinine ratios and serum albumin among groups. Both ESRD and survival estimates were significantly worse for Proliferative LN ( $p = 0.003$  and  $p = 0.01$ , respectively). Class ( $p < 0.002$ ), and factors related to the disease severity, specifically GFR ( $p < 0.001$ ), serum creatinine ( $p < 0.001$ ), and protein/creatinine ratio ( $p = 0.01$ ), were significantly associated with risk of developing ESRD over time and with death. The development of ESRD ( $p = 0.002$ ) was solely related to death. Forty-two patients (21%) underwent a second biopsy. Repeat biopsy interestingly appears significant ( $p = 0.04$ ) as a possible predictor for ESRD and death. **CONCLUSIONS:** In this specific SLE population, class was not a predictor of death and/or ESRD; rather it is likely that the disease severity itself is what drives the prognosis. Repeated biopsy as a possible predictor factor for death was a very provocative finding. Further studies looking into early attention with patients presenting more aggressive renal disease and differences among ethnicities would be important in both treatment and outcomes predictors in lupus patients.

## INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a severe systemic autoimmune disease that spares no organ system[1]. The kidney is a major target organ in up to 60% of SLE patients[2] and constitutes a major determinant of the disease's outcome[3]. Lupus nephritis (LN) is more common and severe in African American and Hispanic women, presenting with earlier onset of renal disease[4] and worse survival rates[5]. The reasons for the racial disparities are not clear, but seem to be due to genetic, environmental, and socioeconomic factors[6].

The 2003 ISN/RPS criteria distinguish six pathological classes of LN[7], each with different clinical manifestation and potentially different immunopathogenic mechanisms[8, 9].

Historically, classes III and IV LN (proliferative lesions) have been widely accepted as the most clinically severe, requiring aggressive immunosuppressive therapy[10-12]. However, in patients that have purely class V disease, it is unclear what is the best treatment regimen that may prevent them from developing end stage renal disease (ESRD) [13].

There is a 20-30% chance of flare per SLE patient-year of follow-up and switching classes of LN has been described in a range of 26-75%, but it is not predictable by the baseline clinical, biochemical, and histological parameters[14-16]. Because clinical and biochemical parameters have limitations, a second biopsy in partial or non-remission patients is important to assess renal disease activity after the induction treatment. It is also important to avoid unnecessary maintenance drug toxicity in those who have a quiescent disease[17]. The clinical significance of repeat biopsy in SLE patients has been largely investigated. However, little is reported about serial biopsies, switching classes in LN, and factors that may be related especially in terms of race and ethnicity given that certain populations are so severely affected.

Recognizing factors that can predict hard endpoints in minority populations can provide early attention and optimize therapeutic strategies to these patients presenting more aggressive renal disease.

## METHODS

### **Population**

In this case control study, we extracted over 1800 renal biopsies using the Clinical Looking Glass (CLG), a medical records database of Montefiore Medical Center, using the ICD 9 code for Systemic Lupus Erythematosus (710.0) as well as a CPT code for a renal biopsy 50200. We then included everyone with a biopsy from 1997 forward given that there are no consistent electronic records of labs results before then. We then performed a manual chart review to include patients that have documented 1997 ACR criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus with additional renal involvement and biopsy proven lupus nephritis following the 1995 WHO or 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification for LN. We excluded all patients that did not meet ACR criteria, if there was no data on lab results at the time of the biopsy and anyone less than 18yo at the time of biopsy.

Subjects were divided by LN class in 3 groups: Proliferative LN (class III or IV, P), Membranous LN (class V, M), Mixed LN (class III±V or IV±V, P+M). Proliferative classes III and IV were studied together to overcome the differences in histopathological analysis between WHO and ISN/RPS, and among pathologists.

Linkages with the United States Renal Disease Data System (USRDS) and the Social Security Mortality Database were performed to access information on hemodialysis or renal transplant for end-stage renal disease (ESRD) and on death.

Baseline laboratory information and treatment regimens at the time of biopsy, 6 and 12 months after each biopsy were retrospectively collected and evaluated. Demographics (age, gender, race, insurance, and socioeconomic status); criteria for diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus; biopsy data (age at biopsy, weight, height, blood pressure, class of biopsy; length of time to renal failure, and reason for an eventual second biopsy); laboratory at baseline, 6 and 12 months after each biopsy (including renal function and level of proteinuria); and treatment regimens (immunosuppressant induction and maintenance at baseline; oral and/or intravenous steroids; use of

Hydroxychloroquine (HCLQ); and use of Angiotensin/Renin Blocker (ARB) and/or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)).

### **Statistical analysis**

Categorical variables were examined using chi-square test, and both classic and non-parametric test were applied for continuous variables depending on their normality. Kaplan-Meier curves were used to analyze patient's risk of developing ESRD or death based on class. All variables with a significant p-value on bivariate analyses were considered to indicate statistical significance and were included in our multivariate models. Multivariate analyses were done using Cox proportional hazards model. All analyses were conducted using the STATA 10.1 statistical software (Statistics/Data Analysis, Texas, TX, USA). For statistical significance it was considered 95% Confidence Interval and a p-value <0.05.

## **RESULTS**

One hundred ninety nine subjects were included in this study. 120 had proliferative LN (Class III or IV, P), 54 had pure membranous LN (Class V, M), and 25 had mixed disease (P+M). The median age of the study population was 33 years (IQR: 14), and participants were predominantly female (84%). Ninety percent (90%) of our population was African American, with only 10% of other race/ethnicity. Additional demographic characteristics are reported on Table 1. There was significance to ethnicity (p=0.017), although this fact is not really representative given that Blacks and Hispanics together are the massive majority of this cohort (90%). Between races, Black patients were more likely to have class V (73.5%) compared to Hispanics (24.5%). There was no significant difference between groups with respect to age, gender or duration of the disease.

In Table 2, the baseline clinical values were compared among groups. Proliferative LN showed higher serum creatinine (p<0.001) and lower Glomerular Filtration Rate (GFR) (p<0.001), but there were no differences between Membranous or Mixed disease on both parameters. Proliferative lesions also had significantly higher urine white blood cells (p<0.001) and lower Complements C3 (p<0.001) and C4 (p=0,03). Increased dsDNA was

found in both proliferative and mixed lesions ( $p < 0.001$ ), as well as higher levels of blood pressure (BP) ( $p = 0.001$ ). There was no difference in median protein to creatinine ratios, and serum albumin among groups

Unadjusted Kaplan-Meier curves by class for the development of ESRD in the cohort showed that survival was significantly worse for Proliferative compared to Membranous and Mixed disease ( $p = 0.003$ ), but no difference was seen between Membranous and Mixed (Figure 1). Survival estimates by class in the cohort showed that Proliferative LN has the worse prognosis ( $p = 0.01$ ) (Figure 2). When compared to Membranous, both Proliferative LN and Mixed had worse survival rates ( $p = 0.003$ , and  $p = 0.01$ , respectively) (Figure 3)(Figure 4).

On a simple analysis, class ( $p < 0.002$ ), creatinine ( $p < 0.001$ ), GFR ( $p < 0.001$ ), and urine protein/creatinine ratio ( $p < 0.04$ ) were factors associated to both death and ESRD. Pulses with steroids, maintenance with Cyclophosphamide (Cyc) *versus* Mycophenolate Mophetil (MMF), baseline C3 at biopsy, and repeat biopsy ( $p = 0.02$ ) were factors associated to the development of ESRD, but not death. ESRD ( $p < 0.01$ ) was associated solely with death.

Each one of the variables shown to be associated with risk for developing ESRD were studied individually for their risk of causing renal failure when time was taken into account. On the univariate analysis, patients with proliferative disease were at higher risk for developing ESRD over time when compared to membranous disease patients ( $p = 0.01$ ). This risk did not exist for mixed LN. Pulse dose steroids ( $p < 0.001$ ), GFR ( $p < 0.001$ ), and urine protein/creatinine ratio ( $p < 0.001$ ) were associated with risk of ESRD when time was taken into account. There was no association with Cyc or MMF induction and maintenance, repeat biopsy, or dsDNA levels.

The multivariate analysis did not show any association between class and the development of ESRD. However, it strongly suggested that factors related to the disease severity, specifically GFR ( $p < 0.001$ ) and protein/creatinine ratio ( $p < 0.001$ ), are significantly associated with risk of developing ESRD over time. Pulse of steroids again was significant for developing ESRD over time ( $p = 0.006$ ).

On multivariate regression model, showed proliferative LN was again associated with a higher risk of death ( $p=0.02$ ) when compared to the other classes. Age ( $p<0.001$ ), creatinine ( $p<0.001$ ), GFR ( $p<0.001$ ), and development of ESRD ( $p=0.002$ ) were related factors to death. Repeat biopsy appears significant ( $p=0.04$ ).

As GFR and ESRD both mean the same, a new analysis was performed without the GFR cause. Again proliferative LN was associated with an increased risk of death over time ( $p=0.03$ ), with narrower confidence intervals especially when age ( $p=0.008$ ) and development of ESRD ( $p=0.008$ ) are taken into account as well as repeat biopsy ( $p=0.03$ ) (Table 3).

On a simple analysis the presence of glomerular sclerosis ( $p=0.003$ ) and crescent lesions ( $p=0.026$ ), tubular atrophy ( $p=0.026$ ), and interstitial fibrosis ( $p=0.02$ ) were histopathological findings associated with ESRD but not with death. The same renal parameters were similarly associated with higher levels of serum creatinine: glomerular sclerosis ( $p=0.002$ ), crescents ( $p=0.002$ ), tubular atrophy ( $p=0.04$ ), and tubular atrophy ( $p<0.001$ ). No association was found with race or gender.

We identified 41 patients from our cohort that underwent a second biopsy within a mean time frame of 4 years. Of those, in 28 patients (67%) the class of the repeat biopsy did not switch from their initial proliferative class (71,5%), whereas 14 (33%) did switch mostly from Proliferative to Membranous class (38,5%). A bivariate analysis looking at class switch was performed. Gender, age at biopsy, ethnicity, insurance, primary language, disease duration, serum creatinine, C3, C4, anti-dsDNA, serum albumin, protein/creatinine ratio, urine white and red blood cells, ESRD, and death, none showed association.

Outcomes by class showed 51 of the total 199 patients developed ESRD and 39 (76.5%) had pure Proliferative LN ( $p=0.018$ ). Twenty-eight (14%) patients died over the course of follow up and, similarly, a vast majority (85.7%,  $n=24$ ) had Proliferative LN ( $p=0.002$ ). No association was found with repeat biopsy or class switch.



## DISCUSSION

There are few studies on such a homogeneous cohort of Black and Hispanic patients of a minority community at high risk of adverse outcomes, and for such long time of follow-up.

We retrospectively studied a large minority lupus cohort for a mean time of 14 years. Patients were divided into 3 groups of LN (pure Proliferative, Mixed, and pure Membranous) in order to compare their clinical presentations, course and long-term outcomes. We sought to identify possible predictive factors for the development of ESRD and/or death, and if class itself is related to worse prognosis.

Our cohort was part of a community where 52.8% were female, with 43.3% Black or African-American, and 54.8% of Hispanics. Seventy percent had a high school degree, with an average *per capita* annual income of US\$ 18,171, and 29.8% were considered living under poverty level (<http://quickfacts.census.gov/qfd/states/36/36005.html>).

Socioeconomic status has an extensive effect on SLE, as it is associated with increased disease activity, higher damage accrual and higher mortality rates [18]. Increased disease activity, while associated with race and ethnicity is also associated with less formal education and poverty [19]. For African Americans, poverty was associated with higher rates of organ damage [20], as well as higher rates of comorbidities such as renal, cardiovascular, musculoskeletal, skin and presence of diabetes [21]. However, several studies have suggested poverty as a more important factor than ethnicity in mortality prediction in patients with SLE [20, 22-24].

There is little information on how serum biomarkers correlate with LN renal histology, the gold standard for renal activity. The present study tested anti-dsDNA antibodies, complements C3 and C4 in 199 LN patients at the time of kidney biopsy and after 6-12 months; the results were correlated with clinical and histological parameters. In our findings, lower titers of C3 ( $p=0.001$ ) and C4 ( $p=0.03$ ), and increased anti-dsDNA ( $p<0.001$ ) were independent predictors for discriminating proliferative and non-proliferative LN. Although we do not have the entire immune panel for evaluation, we had similar results of a recent study that tested a larger panel of autoantibodies [25].

Many studies [26-30] suggest that patients with proliferative LN have worse survival and renal 10-year survival rates when compared to those with pure membranous, but nothing has been identified as prognostic factors for renal survival or survival of these patients [26, 31, 32]. In our study, 10-year survival and 10-year renal survival rates of membranous LN patients were 98% and 87%, respectively. Our proliferative LN cases had 86,5% of 10-year survival rate and 78% of 10-year renal survival rate. When stratifying the group of proliferative LN in pure and mixed diseases, the results for both death and ESRD were clearly worse for those with pure proliferative as compared to those with a membranous component. It is important to observe that 14% of our pure membranous LN developed ESRD and it is not clinically insignificant. However, if we consider that our 90% African-American population is the most exposed to worse prognosis, and yet, when compared to other studies of similar magnitude of sample size and follow-up time, but mostly with a Caucasian population [27, 33-35], our results can be considered very good.

Among our baseline clinical values, class, creatinine, GFR, and protein/creatinine ratio were independent factors associated with both outcomes of death and ESRD. Pulses with steroids, maintenance treatment with Cyc vs MMF, baseline C3 and repeated biopsy were independent factors associated with the development of ESRD, but not death. ESRD was independent factor associated solely with death. We also found class of LN, GFR, pulse steroid and protein/creatinine ration as time dependent risk factors to ESRD. In accordance to the [36-39], non-remission with induction therapy, and the development of renal flares are the most significant time-dependent risk factors for the development of ESRD.

In our study, treatments had the caveat that the data was not complete, given many patients with missing treatment information. With reduced treatment data, confidence intervals were wide and not very accurate. Interestingly, the hazard ratios for pulse dose steroids were contrary to the expected decreased risk of ESRD. Although a low risk of developing renal disease could be expected, the trends of our p-values goes in the opposite direction, suggesting that those who are pulsed or receive aggressive immunosuppressant therapy are more likely to develop ESRD. The pulse of

steroids in our cohort was more likely a marker of severe disease, as were the GFR and protein/creatinine ratio. Although we don't know how these variables interact, in essence they were similarly related with higher risk of developing ESRD.

The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) [3] histopathological classification criteria for LN are limited to the glomerular injury. Although the tubulointerstitial compartment is frequently involved, the importance of this involvement is not well defined. It was recently studied the association of interstitial inflammation with long-term outcomes of LN patients, concluding that the persistence of interstitial inflammation is associated with worst results in these patients [40]. In our study, chronic items (glomerular sclerosis, fibrous crescents, tubular atrophy, and interstitial fibrosis) were considered individually and in association with ESRD and/or death. The presence of glomerular sclerosis ( $p=0.003$ ), crescents ( $p=0.026$ ), tubular atrophy ( $p=0.026$ ), and interstitial fibrosis ( $p=0.02$ ) was highly predictive of ESRD, but not death. The same renal parameters were associated with higher levels of baseline serum creatinine: glomerular sclerosis ( $p=0.002$ ) and crescents ( $p=0.002$ ), tubular atrophy ( $p=0.04$ ) and interstitial fibrosis ( $p<0.001$ ). Our histopathological findings were not statistically significant associated with race or gender. Nevertheless, when compared to women, our male patients had importantly greater percentages of tubular atrophy (73.5% and 26.6%, respectively) and interstitial fibrosis (71.4% and 28.6 %, respectively). And numbers not very different from them was the presence of glomerular sclerosis (44% and 56%, respectively) and crescents (39% and 61%, respectively). In theory, this may suggest that the male population of this particular cohort may be presenting more aggressive kidney disease, contrary to the literature information [6]. Without significant p-values, this argument have no support, but certainly it will be subject of a future study.

There is a 20-30% chance of flare per SLE patient-year of follow-up and switching classes of LN has been described in a range of 26-75%, but it is not predictable by the baseline clinical, biochemical, and histological parameters [14-16]. Because clinical and biochemical parameters have limitations, a second biopsy in partial or non remission patients is a

cornerstone to assess renal disease activity after the induction treatment, as well as to avoid unnecessary maintenance drug toxicity in those who have a quiescent disease [17].

In 35 Caucasian descent cases of SLE patients with one or more renal biopsies a total of 49 comparisons were retrospectively studied. There was no change in LN class in 84% (41/43) of initial proliferative lesions, whereas 90% (5/6) did change from pure non-proliferative lesions at baseline to proliferative in repeat biopsy ( $p < 0,001$ ) [41]. Although these results may suggest that a second biopsy in SLE-patients with previous proliferative renal disease may not be advisable, other limiting aspects should be taken into consideration such as the small sample size, and SLE outcomes differ among ethnicities as it is well known that African-Americans have more aggressive disease and worse prognosis [39].

The clinical significance of repeat biopsy in SLE patients has been largely investigated. However, little is reported about serial biopsies, switching classes in LN, and factors that can eventually be related.

In our study only 41 patients repeated biopsy, they were more severely compromised patients. Due to the very small number, repeat biopsy may constitute a bias. However, regardless of age and class – but, again, with a significant p-value as independent predictor of ESRD – repeat biopsy proved to be time-dependent factor protector to death. This is the first time such finding is reported. And it can be a very provocative finding. Patients who need a second biopsy typically have more aggressive disease, with decreasing renal function at a faster rate regardless of treatment. This could be explained by the fact that a second biopsy means earlier and more attention to patients with more aggressive kidney disease. Our data cannot prove it, but it is also a subject to be further studied.

Class on first biopsy is an independent risk factor for death, but not necessarily for ESRD. In our cohort of patients typically with worse disease, the association between class and ESRD is probably mediated by the severity of the disease, where patients with proliferative LN have more severe disease and therefore have a greater risk of developing renal failure. Baseline renal parameters are most likely predictors of ESRD. Repeated biopsy (and in those with a second biopsy), the switch class is not a predictor of ESRD.

Therefore, in our group class was a predictor neither of ESRD nor of death. Most likely the severity of the disease itself is what drives the prognosis.

## LIMITATIONS

Although robust, this study has many limitations. Firstly it was a retrospective study. Secondly: two LN classification criteria were used during the study period (1997-2011): WHO and ISN/RPS (from 2003). Consequently, there was no standardization in biopsies reports and their observational parameters. Important histopathological criteria as the chronicity and activity indices could not be taken into consideration. Finally: for the same reason of long time follow-up, important immunological parameters were not included, for example anti-C1q, which importance has more recently been described.

## CONCLUSION

In this particular SLE population, class was not a predictor of ESRD and/or death. It is likely that the disease severity that drives prognosis.

Repeat biopsy, as a possible predictor of death, was a very provocative finding.

Further studies looking into early attention with patients presenting more aggressive renal disease and differences among ethnicities would be important in both treatment and outcomes predictors in lupus patients.

## References:

1. Tsokos, G.C., *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2011. **365**(22): p. 2110-21.
2. Bihl, G.R., M. Petri, and D.M. Fine, *Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(7): p. 1749-52.
3. Ortega, L.M., et al., *Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions*. Lupus, 2010. **19**(5): p. 557-74.
4. Burgos, P.I., et al., *US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV)*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(2): p. 393-4.
5. Korbet, S.M., et al., *Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(1): p. 244-54.

6. Lea, J.P., *Lupus nephritis in African Americans*. Am J Med Sci, 2002. **323**(2): p. 85-9.
7. Hahn, B.H., et al., *American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(6): p. 797-808.
8. Wang, G.B., et al., *Changes in pathological pattern and treatment regimens based on repeat renal biopsy in lupus nephritis*. Chin Med J (Engl), 2012. **125**(16): p. 2890-4.
9. Bajaj, S., et al., *Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2000. **27**(12): p. 2822-6.
10. Mosca, M., et al., *Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 1997. **6**(4): p. 371-8.
11. Stamenkovic, I., et al., *Renal biopsy in SLE irrespective of clinical findings: long-term follow-up*. Clin Nephrol, 1986. **26**(3): p. 109-15.
12. Ayodele, O.E., I.G. Okpechi, and C.R. Swanepoel, *Predictors of poor renal outcome in patients with biopsy-proven lupus nephritis*. Nephrology (Carlton), 2010. **15**(4): p. 482-90.
13. Bomback, A.S. and G.B. Appel, *Updates on the treatment of lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(12): p. 2028-35.
14. Linnik, M.D., et al., *Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1129-37.
15. Moroni, G., et al., *Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis*. Am J Kidney Dis, 1999. **34**(3): p. 530-9.
16. Lu, J., et al., *Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change in histological pattern is common*. Am J Nephrol, 2011. **34**(3): p. 220-5.
17. Alsuwaida, A., et al., *Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(4): p. 1472-8.
18. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. Lupus in minority populations, nature versus nurture*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(7): p. 1173-80.
19. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIV. Poverty, wealth, and their influence on disease activity*. Arthritis Rheum, 2004. **51**(1): p. 73-7.
20. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group*. Arthritis Rheum, 2001. **45**(2): p. 191-202.
21. Fernandez, M., et al., *A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(4): p. 576-84.
22. Kasitanon, N., L.S. Magder, and M. Petri, *Predictors of survival in systemic lupus erythematosus*. Medicine (Baltimore), 2006. **85**(3): p. 147-56.
23. Ward, M.M., E. Pyun, and S. Studenski, *Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(2): p. 274-83.

24. Duran, S., et al., *Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups.* J Natl Med Assoc, 2007. **99**(10): p. 1196-8.
25. Moroni, G., et al., *The value of a panel of autoantibodies for predicting the activity of lupus nephritis at time of renal biopsy.* J Immunol Res, 2015. **2015**: p. 106904.
26. Sloan, R.P., et al., *Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group.* J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(2): p. 299-305.
27. Huong, D.L., et al., *Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center.* Medicine (Baltimore), 1999. **78**(3): p. 148-66.
28. Wang, F. and L.M. Looi, *Systemic lupus erythematosus with membranous lupus nephropathy in Malaysian patients.* Q J Med, 1984. **53**(210): p. 209-26.
29. Adler, S.G., et al., *Lupus membranous glomerulonephritis: different prognostic subgroups obscured by imprecise histologic classifications.* Mod Pathol, 1990. **3**(2): p. 186-91.
30. Schwartz, M.M., et al., *Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus.* Am J Nephrol, 1984. **4**(5): p. 301-11.
31. Mok, C.C., R.W. Wong, and C.S. Lau, *Lupus nephritis in Southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome.* Am J Kidney Dis, 1999. **34**(2): p. 315-23.
32. Mercadal, L., et al., *Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy.* Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(10): p. 1771-8.
33. Moroni, G., et al., *Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients.* Semin Arthritis Rheum, 2012. **41**(5): p. 642-51.
34. Sun, H.O., et al., *Long-term outcome of Chinese patients with membranous lupus nephropathy.* Lupus, 2008. **17**(1): p. 56-61.
35. Mok, C.C., et al., *Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(8): p. 2559-68.
36. Moroni, G., et al., *"Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis.* Kidney Int, 1996. **50**(6): p. 2047-53.
37. Mosca, M., et al., *Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis.* Kidney Int, 2002. **61**(4): p. 1502-9.
38. El Hachmi, M., et al., *Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome.* Lupus, 2003. **12**(9): p. 692-6.
39. Illei, G.G., et al., *Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies.* Arthritis Rheum, 2002. **46**(4): p. 995-1002.
40. Alsuwaida, A.O., *Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis.* Lupus, 2013. **22**(14): p. 1446-54.
41. Dalebout, G.M., et al., *The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares.* Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(12): p. 3712-7.

**Table 1. Baseline Demographics Characteristics**

|   | <b>Proliferative<br/>(n = 120)</b> | <b>Mixed<br/>(n = 25)</b> | <b>Membranous<br/>(n = 54)</b> | <b>p-value</b> |
|---|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>Age</b><br>Median years (mean ± IQR)     | 32.9 ± 13.9                        | 34.2 ± 15.0               | 30.7 ± 14.2                    | 0.60           |
| <b>% Female</b>                             | 82.5                               | 88.0                      | 79.6                           | 0.71           |
| <b>Race</b>                                 |                                    |                           |                                | 0.017          |
| % Black                                     | 47.5                               | 52.0                      | 73.6                           |                |
| % Hispanic                                  | 42.4                               | 44.0                      | 24.5                           |                |
| % White / Other                             | 10.1                               | 4.0                       | 1.9                            |                |
| <b>Insurance</b>                            |                                    |                           |                                | 0.15           |
| % Self-pay / Medicaid                       | 53.8                               | 48.0                      | 37.7                           |                |
| % Private / Medicare                        | 46.1                               | 52.0                      | 62.3                           |                |
| <b>Disease duration</b><br>Mean years (IQR) | 4.5<br>(0-6)                       | 5.2<br>(0-8)              | 3.6<br>(0-4)                   | 0.59           |
| <b>Primary language</b>                     |                                    |                           |                                | 0.36           |
| % English                                   | 95.2                               | 90.0                      | 90.4                           |                |
| % Spanish / Other                           | 4.8                                | 10.0                      | 9.6                            |                |

\*IQR: Interquartile Range

**Table 2. Baseline Clinical Values**

|   | <b>Proliferative<br/>(n = 120)</b> | <b>Mixed<br/>(n = 25)</b> | <b>Membranous<br/>(n = 54)</b> | <b>p-value</b> |
|---|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>Serum Creatinine (mg/dL)</b><br>Median (IQR) | 1.3<br>(0.8-2.2)                   | 0.9<br>(0.7-1.1)          | 0.8<br>(0.6-1.1)               | <0.001         |
| <b>Calculated GFR</b><br>Mean (IQR)             | 70.6 ± 59.1                        | 83.0 ± 45.1               | 115.3 ± 66.0                   | <0.001         |
| <b>Protein/Creatinine Ratio</b><br>Median (IQR) | 2.4<br>(1.2-5.3)                   | 3.1<br>(1.6-5.2)          | 1.8<br>(1.1-4.1)               | 0.19           |
| <b>Serum Albumin</b><br>Mean ± SD               | 2.8 ± 0.78                         | 3.0 ± 0.69                | 2.8 ± 0.87                     | 0.81           |
| <b>Urinalysis</b>                               |                                    |                           |                                |                |
| % Positive for Urine WBC                        | 77.6                               | 80.0                      | 46.1                           | <0.001         |
| % Positive for Urine RBC                        | 82.7                               | 72.0                      | 67.3                           | 0.067          |
| <b>C3</b><br>Mean ± SD                          | 63.5 ± 32.3                        | 67.3 ± 38.5               | 90.8 ± 39.6                    | <0.001         |
| <b>C4</b><br>Mean ± SD                          | 13.3 ± 9.9                         | 12.6 ± 9.7                | 17.5 ± 11.0                    | 0.03           |
| <b>Anti-dsDNA</b><br>Mean ± SD                  | 202.9 ± 161.8                      | 307.3 ± 285.2             | 90.7 ± 151.0                   | < 0.001        |
| <b>Systolic BP</b><br>Mean ± SD                 | 133.2 ± 19.5                       | 130.3 ± 21.1              | 121.1 ± 16.9                   | 0.001          |

\*IQR: Interquartile Range, \*SD: Standard Deviation, \*WBC: White Blood Cells, \*RBC: Red Blood Cells, \*dsDNA: double stranded DNA, \*BP: Blood Pressure

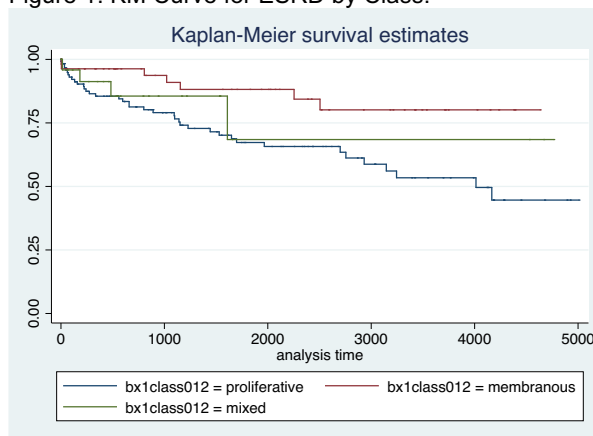


**Table 3. Hazard Ratios for Death without GFR**

|                     | Hazard Ratio | 95%CI         | p-value |
|---------------------|--------------|---------------|---------|
| Class:              |              |               |         |
| - Proliferative     | 8.73         | (1.16, 65.52) | 0.03    |
| - Mixed             | 7.07         | (0.72, 67.72) | 0.09    |
| - Membranous        | -            | -             | -       |
| Age at biopsy       | 1.03         | (1.001, 1.06) | 0.008   |
| Development of ESRD | 2.79         | (1.30, 5.6)   | 0.008   |
| Repeat biopsy       | 0.25         | (0.07, 0.87)  | 0.03    |

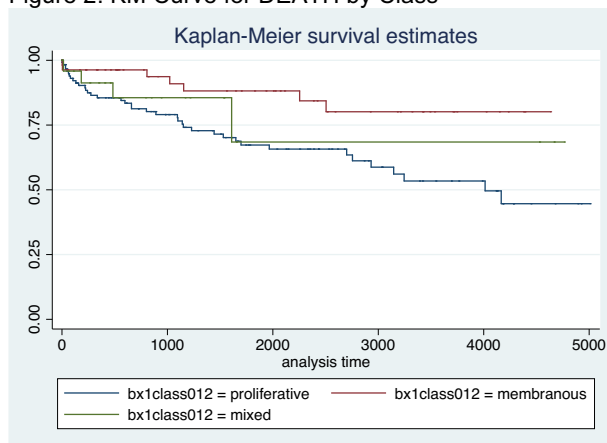
\*GFR: Glomerular Filtration Rate, \*CI: Confidence Interval  
 \*ESRD: End Stage Renal Disease

Figure 1. KM Curve for ESRD by Class.



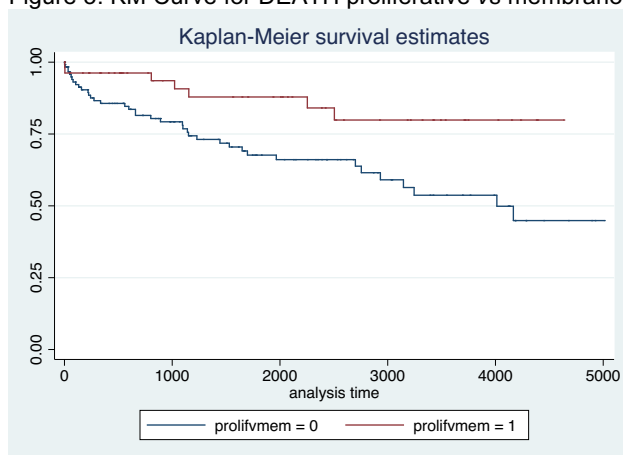
log rank p=0.003

Figure 2. KM Curve for DEATH by Class



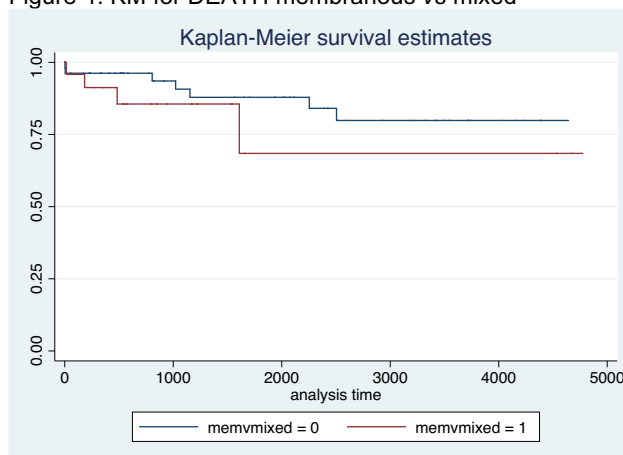
log rank p=0.01

Figure 3. KM Curve for DEATH proliferative vs membranous



log rank p=0.003

Figure 4. KM for DEATH membranous vs mixed



log rank p=0.01

## 10.6 – Conclusão

Nessa população específica LES, a classe histológica foi fator independente associado aos desfechos morte e/ou DRD. A gravidade da doença em si parece ser o que define o prognóstico. TFG e relação proteína/creatinina estão mais provavelmente associadas com DRD. Idade, TFG e DRD são mais associados à morte. Biópsia repetida mostrou-se relacionada a menor mortalidade. Novos estudos sobre atenção precoce em pacientes com doença renal agressiva e sobre as diferenças entre raças são importantes para tratamento e desfechos em pacientes com NL.