

RENATO VALENTE DE ALMEIDA

**MICROALBUMINÚRIA E ESTUDO MORFOLÓGICO RENAL NA
AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO SEM COMPROMETIMENTO RENAL
CLÍNICO-LABORATORIAL**

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre.
Curso de Pós-Graduação em Medicina
Interna, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Gastão Rocha
de Carvalho.

Co-Orientador: Prof. Valderílio Feijó
Azevedo.

CURITIBA
1998

RENATO VALENTE DE ALMEIDA

**MICROALBUMINÚRIA E ESTUDO MORFOLÓGICO RENAL NA AVALIAÇÃO
DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO SEM
COMPROMETIMENTO RENAL
CLÍNICO-LABORATORIAL**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada pelos professores:

Orientador: Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Prof. Dr. Aparecido Bernardo Pereira
Escola Paulista de Medicina, UNIFESP

Prof. Dr. Rogério Andrade Mulinari
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Curitiba, 3 de agosto de 1998.

À memória de meu pai, **Felix do Rego Almeida**.

À minha mãe, **Nely**; e a minhas irmãs **Cristina** e **Elizabeth**, por todo amor, carinho e exemplo recebidos.

AGRADECIMENTOS

- ao Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho, orientador deste trabalho e autor da análise estatística, a amizade, o estímulo e o apoio na realização;

- ao Prof. Valderílio Feijó Azevedo, a idéia básica e a assessoria na execução deste trabalho;

- ao Prof. Lineu Cesar Werneck, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, o incentivo e o apoio recebidos;

- ao Prof. Rogério Andrade Mulinari, Chefe do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, o exemplo acadêmico e o estímulo ao meu ingresso no Curso de Mestrado;

- ao Prof. Dr. Sergio Ossamu Ioshii, do Departamento de Anatomia Patológica da UFPR, a paciência e boa vontade na revisão das biópsias renais e a realização das fotografias aqui contidas;

- às Dras. Paula Vieira Jorge e Silvia Regina Hokazono, médicas-residentes do Serviço de Nefrologia do HC-UFPR, a inestimável contribuição na coleta de dados e a realização das biópsias renais;

- ao Dr. Newton Tadashi e à Dra. Alessandra Alessio, do Serviço de Radiologia do HC-UFPR, o auxílio na realização das biópsias renais;

- às Dras. Regina de Paula Xavier Gomes e Tereza Figueiredo, médicas-residentes do Serviço de Anatomia Patológica da UFPR, a análise criteriosa de todas as biópsias renais deste trabalho;

- à Prof. Shirley Utiyama e ao Dr. Renato Nisihara, do Laboratório de Imunopatologia da UFPR, a realização da imunofluorescência e as valiosas sugestões na revisão deste trabalho;

- aos funcionários do Laboratório de Imunopatologia da UFPR, o auxílio recebido na congelação e corte dos fragmentos renais;
- às Dras. Flávia Kazumi Shibata e Gislaine Custódio Piovezam, do Laboratório de Medicina Nuclear do HC-UFPR, a dosagem da albumina urinária nos pacientes do estudo, bem como a orientação sobre a realização do método;
- às funcionárias Lúcia Lemiszka e Valéria Knapp, secretárias do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, a amizade e a cooperação recebida.
- às bibliotecárias Áurea Costin e Simone de Santis, da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, o auxílio no levantamento bibliográfico.
- aos pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico que participaram deste trabalho, alvo principal de nossos esforços.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRICO DO LES.....	4
2.2 COMPROMETIMENTO RENAL NO LES.....	5
2.3 FISIOPATOGÊNESE DO COMPROMETIMENTO RENAL NO LES.....	6
2.4 CARACTERIZAÇÃO DO COMPROMETIMENTO RENAL SEM ANORMALIDADES CLÍNICO-LABORATORIAIS NOS PACIENTES COM LES.....	9
2.4.1 Microalbuminúria.....	9
2.4.2 Biópsia renal com imunofluorescência.....	16
3 OBJETIVOS.....	29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
4.1 PACIENTES.....	30
4.2 METODOLOGIA.....	31
4.2.1 Avaliação laboratorial.....	31
4.2.2 Testes sorológicos.....	31
4.2.3 Dosagem de microalbuminúria.....	32

4.3 BIÓPSIA RENAL.....	33
4.3.1 Patologia.....	34
4.3.2 Imunofluorescência.....	34
4.4 CLASSIFICAÇÃO DA OMS.....	35
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
5 RESULTADOS.....	38
5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS.....	38
5.2 DADOS CLÍNICOS.....	38
5.2.1 Índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI).....	38
5.2.2 Dosagem da fração C3 e complemento hemolítico Total.....	38
5.2.3 Anticorpos anti-dsDNA.....	39
5.3 MICROALBUMINÚRIA.....	39
5.4 BIÓPSIA RENAL.....	39
5.4.1 Microscopia óptica.....	40
5.4.2 Imunofluorescência.....	40
5.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, MICROALBUMINÚRIA E ACHADOS DE BIÓPSIA RENAL.....	41
5.5.1 Classe OMS I.....	41
5.5.1 Classe OMS IIa.....	43
5.5.2 Classe OMS IIb.....	46
5.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, ACHADOS DE BIÓPSIA RENAL E MICROALBUMINÚRIA.....	49
5.6.1 Microalbuminúria normal.....	49
5.6.2 Microalbuminúria anormal.....	53
6 DISCUSSÃO.....	57

6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS.....	57
6.1.1 Distribuição por sexo e idade no LES.....	57
6.2 DADOS CLÍNICOS.....	58
6.2.1 Índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI).....	58
6.2.2 Níveis de complemento.....	59
6.2.3 Anticorpos anti-dsDNA.....	60
6.3 MICROALBUMINÚRIA.....	60
6.4 BIÓPSIA RENAL.....	62
6.4.1 Patologia.....	62
6.4.2 Imunofluorescência.....	64
6.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, MICROALBUMINÚRIA E ACHADOS DE BIÓPSIA RENAL.....	66
6.5.1 Classe OMS IIa.....	66
6.5.2 Classe OMS IIb.....	68
6.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, ACHADOS DE BIÓPSIA RENAL E MICROALBUMINÚRIA.....	71
6.6.1 Microalbuminúria normal.....	71
6.6.2 Microalbuminúria anormal.....	72
7 CONCLUSÕES.....	78
ANEXOS.....	80
ANEXO I.....	81
ANEXO II.....	82
ANEXO III - ILUSTRAÇÕES.....	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

LISTA DE TABELAS

1	DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, PACIENTES COM GN CLASSE I.....	42
2	DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, PACIENTES COM GN MESANGIAL IIa.....	44
3	DADOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA E IMUNOFLUORESCÊNCIA, PACIENTES COM GN MESANGIAL IIa.....	45
4	DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, PACIENTES COM GN MESANGIAL IIb.....	47
5	DADOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA E IMUNOFLUORESCÊNCIA, PACIENTES COM GN MESANGIAL IIb.....	48
6	DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA NORMAL.....	51
7	DADOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA E IMUNOFLUORESCÊNCIA, PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA NORMAL.....	52
8	DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA ANORMAL.....	54
9	DADOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA E IMUNOFLUORESCÊNCIA, PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA ANORMAL.....	55

LISTA DE FIGURAS

- 1 Microscopia óptica sem alterações significativas (OMS classe I). A arquitetura glomerular é normal, sem aumento na matriz ou na celularidade mesangial ou nas alças capilares [hematoxilina-eosina; 200x].....84
- 2 Microscopia óptica sem alterações significativas (OMS classe I), mostrando glomérulo sem aumento no número de células ou alteração na membrana basal glomerular [metenamina argêntica-ácido periódico, 400x].....85
- 3 Imunofluorescência observada por microscopia óptica mostrando glomérulo e alças capilares sem depósitos de imunoglobulinas ou de complemento [200x].....86
- 4 Microscopia óptica mostrando dois glomérulos contendo alterações compatíveis com nefrite lúpica classe IIb da OMS. A matriz e a celularidade mesangial encontram-se levemente aumentadas [hematoxilina- eosina, 400x].....87
- 5 Microscopia óptica mostrando glomérulo contendo alterações compatíveis com nefrite lúpica classe IIb da OMS. A membrana basal glomerular encontra-se difusamente espessada [metenamina argêntica-ácido periódico, 400X].....88
- 6 Imunofluorescência observada por microscopia óptica mostrando depósito granular global e difuso de IgM, de moderada intensidade, em alças capilares glomerulares[400x].....89
- 7 Microscopia óptica mostrando glomérulo com aumento da celularidade e espessamento da matriz mesangial (OMS classe IIb). Observa-se aumento da celularidade principalmente em pólo vascular [hematoxilina-eosina, 400x].....90
- 8 Imunofluorescência observada por microscopia óptica mostrando depósito linear difuso de IgA em alças capilares glomerulares [400x].....91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	- <i>AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY</i> (COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA)
Ag-Ac	- ANTÍGENO-ANTICORPO
ANA	- <i>ANTINUCLEAR ANTIBODIES</i> (ANTICORPOS ANTINUCLEARES)
C3	- TERCEIRO COMPONENTE DO COMPLEMENTO
C4	- QUARTO COMPONENTE DO COMPLEMENTO
CH50	- COMPLEMENTO HEMOLÍTICO TOTAL
dsDNA	- <i>DOUBLE-STRANDED DNA</i> (ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLÉICO DE DUPLA HÉLICE)
GN	- GLOMERULONEFRITE
GNM	- GLOMERULONEFRITE MESANGIAL
HAS	- HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
HLA	- ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO
IF	- IMUNOFLUORESCÊNCIA
I125	- ISÓTOPO IODO 125
IgA	- IMUNOGLOBULINA DA CLASSE A
IgG	- IMUNOGLOBULINA DA CLASSE G
IgM	- IMUNOGLOBULINA DA CLASSE M
INS	- INSTITUTO NACIONAL DA SAÚDE

LES	- LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
MED	- MEDIANA
MBG	- MEMBRANA BASAL GLOMERULAR
μALB	- MICROALBUMINÚRIA
ME	- MICROSCOPIA ELETRÔNICA
MO	- MICROSCOPIA ÓPTICA
OMS	- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
PTR	- PROTEÍNA TRANSPORTADORA DO RETINOL
RFG	- RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR
RNP	- RIBONUCLEOPROTEÍNAS
SLEDAI	- <i>SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS - DISEASE ACTIVITY INDEX</i> (ÍNDICE DE ATIVIDADE DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO)
Sm	- SMITH
TTPA	- TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADO
UFPR	- UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
VHS	- VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO
VN	- VALOR NORMAL

RESUMO

A fim de se caracterizar a nefrite lúpica incipiente, foram analisadas suas manifestações clínicas, dosada a microalbuminúria (μ ALB) e realizada biópsia renal em 30 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES) sem evidência clínico-laboratorial de comprometimento renal. As biópsias renais foram classificadas de acordo com a classes propostas pela OMS. Quinze pacientes (50%) apresentaram glomerulonefrite mesangial (GNM) classe IIb; 12 apresentaram GNM classe IIa e 3 não apresentaram alteração na microscopia óptica (MO) ou na imunofluorescência (IF) (classe I). Nenhum paciente apresentou alteração compatível com glomerulonefrite proliferativa ou membranosa. Depósitos fluorescentes anti-IgM foram observados em 83% das biópsias renais, associados com depósitos menos intensos de IgG, IgA e C3. Pacientes com GNM classe IIa tinham média de idade de 36,3 anos e duração da doença de 3,25 anos; sua média da μ ALB foi de 9,35 μ g/min. Pacientes com GNM classe IIb tinham menor média de idade quando comparados aos da classe IIa (26,04 anos vs. 36,3 anos) ($p < 0,029$) e duração da doença de 4,8 anos; sua média da μ ALB foi de 39,94 μ g/min. Seis desses pacientes (6/15, 40 %) apresentaram anticorpos anti-dsDNA positivos, diferentemente da classe IIa onde não houve positividade para anti-dsDNA ($p < 0,002$, *two tailed*). O grupo com μ ALB anormal apresentou menor média de idade ($p < 0,029$) e menores níveis de C3 ($p < 0,0098$) quando comparados ao grupo com μ ALB normal. Esses resultados sugerem a prevalência elevada de GNM classe IIb e de depósitos de IgM à imunofluorescência apesar do pequeno número de manifestações clínico-laboratoriais nestes pacientes, associação entre GNM classe IIb e anticorpos anti-dsDNA, relação entre μ ALB anormal e diminuição dos níveis de C3 e que o nível de μ ALB não discrimina a presença ou não de lesão renal na MO ou na IF nesta população.

ABSTRACT

In an attempt to evaluate subclinical lupus nephropathy, we analysed the clinical characteristics, determined the albumin excretion rate (AER) by radioimmunoassay and performed renal biopsy in 30 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) who had no clinical signs of renal involvement (no urinary sediment abnormalities, absence of proteinuria, serum creatinine <1.3 mg/dl). All biopsies were classified according to a modified classification proposed by the WHO. Fifteen cases (50%) had mesangial glomerulonephritis (MGN) type IIb, 12 had MGN type IIa and 3 patients showed no changes on light microscopy (LM) or on immunofluorescence (IF) (type I). None of the 30 patients had changes of membranous or diffuse proliferative glomerulonephritis. Anti-IgM fluorescent deposits were found in 83% of the renal biopsies, being associated with less heavily stained deposits of IgG, IgA and C3. Patients with MGN type IIb showed lower mean-age when compared to those of MGN type IIa (26,04 years vs. 36,3 years) ($p<0,029$); those patients also presented disease duration of 4.8 years and the mean AER was $39,94\mu\text{g}/\text{min}$. Six of the patients (6 of 15, 40%) showed positive anti-dsDNA antibodies, differently from patients with MGN type IIa who didn't show positive anti-dsDNA antibodies ($p<0,002$, two-tailed). The group with abnormal AER presented lower mean-age ($p<0,029$) and lower C3 levels ($p<0,0098$) when compared to the group with normal AER. The results suggest the high prevalence of MGN type IIb and IgM deposits on IF despite the paucity of clinical and laboratorial data in these patients, the association between MGN type IIb and positive anti-dsDNA antibodies, the relationship between abnormal AER and low C3 levels and the level of AER not being able to determine the presence or absence of renal disease on LM or IF in this population.

1 - INTRODUÇÃO

O comprometimento renal no lúpus eritematoso sistêmico (LES) é essencialmente pleomórfico. Existem grandes variações nas características da histologia renal, na sua manifestação e evolução clínica e nos mecanismos patogénéticos da lesão glomerular. Apesar de nefrite clinicamente estabelecida se desenvolver em 40 a 75% dos pacientes com LES e geralmente nos primeiros 5 anos da doença, as biópsias renais mostram que 90-100% desses doentes têm algum grau de anormalidade glomerular (CAVALLO et al., 1977; MAHAJAN et al., 1977). Anormalidades glomerulares em pacientes com LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial é manifestação de nefrite lúpica descrita como nefrite incipiente ou silenciosa, caracterizada por apresentar urinálise de rotina com proteinúria negativa pela fita reagente; análise do sedimento à fresco com menos de 3 hemácias, 3 leucócitos por campo e ausência de cilindros hialinos / granuloso / celulares; proteinúria de 24h menor que 250 mg e creatinina menor que 1,2 mg/dl para mulheres e 1,5 mg/dl para homens (HOLLICRAFT et al., 1976).

Acometimento renal em portadores de LES é importante causa de agravamento de morbidade e de mortalidade. Por isso, estudos sobre diagnóstico, tratamento e prognóstico da nefrite lúpica continuam sendo temas importantes para os investigadores em geral, apesar de serem poucos os trabalhos publicados que se propõem caracterizar a nefrite incipiente quanto a seu diagnóstico precoce, evolução e terapêutica.

Já foi demonstrado que a microalbuminúria constitui fator prognóstico da nefropatia no diabetes mellitus (MOGENSEN, 1984), na hipertensão arterial (BIGAZZI & BIANCHI, 1995) e em doenças reumatológicas como a artrite reumatóide (PEDERSEN et al., 1995) e a esclerose sistêmica (DAWNAY et al., 1992). No entanto até a presente data existem poucos dados sobre microalbuminúria no lúpus eritematoso (PARVING et al., 1980; YAMADA et al., 1980; TERAJ et al., 1987; COTTIERO et al., 1995). Alguns estudos realizados em pacientes com LES sem doença renal clínica têm mostrado que é freqüentemente elevada a excreção urinária de albumina (TERAJ et al., 1987; COTTIERO et al., 1995), e sua causa tem sido atribuída a nefropatia mesangial (YAMADA et al., 1980), apesar da falta de comprovação anátomo-patológica para tal afirmação. Segundo os trabalhos revisados, ainda se desconhece se a microalbuminúria aumentada é prenúncio do desenvolvimento de doença renal grave nos pacientes com LES.

A biópsia renal desempenha importante papel na avaliação do comprometimento renal nos portadores de LES, principalmente no que diz respeito ao plano terapêutico quando os sinais clínicos e os dados laboratoriais são discordantes. Alguns investigadores referiram pequeno número de pacientes sem anormalidade renal clínico-laboratorial e glomerulonefrite lúpica proliferativa difusa (MAHAJAN et al., 1977; CAVALLO et al., 1977; WOOLF et al., 1979; LEEHEY et al., 1982; BENNETT et al., 1982). Entretanto, na ausência de doença renal clinicamente detectável, descreveram-se biópsias normais ou anormalidades histológicas leves (HOLLICRAFT et al., 1976; O'DELL et al., 1985; BANFI et al., 1985), questionando-se eventualmente a indicação de biópsia renal para pacientes

sem anormalidade renal clínica (FONT et al., 1987). Existem ainda, pacientes que apresentam inicialmente doença renal e apenas tardiamente manifestam as formas sistêmicas, na sua evolução. Todavia, a extensão e a significância dos achados de biópsia renal no grupo de pacientes sem anormalidade renal clínica-laboratorial são controversas e nem sempre expressam a real gravidade da lesão morfológica, de forma que ainda se faz necessária a identificação de marcadores mais seguros que possam determinar a extensão e a gravidade da lesão renal nesses pacientes.

O objetivo principal deste estudo foi caracterizar a nefrite incipiente, isto é, o comprometimento renal nos portadores de LES, na ausência de anormalidade em exame clínico-laboratorial de rotina, dando ênfase: a seu perfil demográfico quanto a sexo, idade e duração da doença; às principais manifestações clínicas; à prevalência de microalbuminúria e aos achados morfológicos renais. Foram também feitas correlações dos dados clínico-laboratoriais e de microalbuminúria com os achados de microscopia óptica e de imunofluorescência.

Com isso, espera-se contribuir para a identificação correta de marcadores de gravidade da lesão renal nos pacientes com LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial, de tal maneira que se possa definir um grupo de doentes nos quais o diagnóstico mais precoce permita uma avaliação prognóstica e uma abordagem terapêutica diferenciada.

2 - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRICO DO LES

O lúpus eritematoso é uma doença inflamatória multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada por aumento excessivo na produção de auto-anticorpos e complexos imunes. Ocorre principalmente na mulheres jovens, e sua gravidade varia das formas brandas com lesão cutânea e artrite, até sua manifestação devastadora com insuficiência renal e distúrbios graves do sistema nervoso. Em 1833, BIETT fez o primeiro relato histórico do lúpus eritematoso, e daí por décadas foi considerado como uma dermatite crônica, até que, em 1872, KAPOSI descreveu a natureza sistêmica da doença (SMITH & CYR, 1988). No início do século XX foram descritas as formas distintas de sua manifestação em relação à idade, ao sexo, ao envolvimento de sistemas e à patologia. O desenvolvimento de técnicas de auto-anticorpos nos anos 40 permitiu a descrição das células LE, por HARGRAVES, em 1948 (HARGRAVES, 1968).

A descoberta do fator antinuclear por FRIOU, em 1958 (FRIOU, 1994), deu novas perspectivas quanto à patogênese da doença, pois permitiu aos médicos relacionar suas formas clínicas com os exames laboratoriais de auto-imunidade específicos. Entretanto, para a maioria das manifestações clínicas, a determinação da atividade lúpica é altamente subjetiva e pouco definida.

Para possibilitar uma caracterização mais confiável e quantitativa da atividade do lúpus, foi desenvolvido um sistema de pontuação padronizado chamado Índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI). Essas medidas globais da atividade do lúpus são válidas para

conduzir estudos clínicos e acompanhar a evolução da doença a longo prazo (BOMBARDIER et al., 1992).

2.2 COMPROMETIMENTO RENAL NO LES

OSLER, em 1904, foi o primeiro a reconhecer a nefrite como componente do lúpus eritematoso, embora até 1940 tenha sido considerado raro o envolvimento renal nessa patologia (BALOW & AUSTIN, 1988). A grande variabilidade clínico-patológica, bem como a história natural marcada por exacerbações e remissões, tem dificultado o estudo sobre o curso e tratamento dessa nefropatia (APPEL & VALERI, 1994). Embora o prognóstico dos portadores de nefrite lúpica tenha melhorado significativamente nos últimos anos graças ao diagnóstico precoce, ao uso de corticoterapia e citotóxicos, ao melhor controle da hipertensão arterial e à possibilidade de diálise e transplante renal, a nefrite lúpica grave continua sendo uma das maiores causas de agravamento da morbidade e de mortalidade por LES (AUSTIN et al., 1984; DONADIO, 1984; APPEL et al., 1987; VALERI et al., 1994).

Nos últimos 20 anos, progrediu-se intensamente para a compreensão da nefrite lúpica. O comprometimento renal tornou-se bem definido clinicamente e a biópsia renal tem sido classificada de acordo com as classes descritas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e também com os Índices de Atividade e Cronicidade propostos pelo Instituto Nacional de Saúde (INS) [Bethesda, MD] (AUSTIN et al., 1983). No entanto, o comprometimento renal no lúpus eritematoso sistêmico ainda necessita de linhas de tratamento aceitáveis e bem categorizadas. A nefrite lúpica tem uma das evoluções mais insatisfatórias de qualquer subgrupo do lúpus e é

freqüentemente tratada com quimioterápicos que causam esterilidade em mulheres jovens durante seus anos reprodutivos ou as predispõem a sérias complicações cardiovasculares num prazo de 10-20 anos. Apesar das terapias agressivas, a nefrite pode evoluir para insuficiência renal crônica e é associada com menor expectativa de vida (WALLACE, HAHN, KLIPPEL; 1993).

No início do lúpus eritematoso, menos de 10% dos doentes mostram comprometimento renal importante (DUBOIS et al., 1974). Entretanto a incidência de nefrite lúpica clínica durante a evolução da doença é relatada em 40 a 75% dos casos, e mesmo a biópsia renal em pacientes portadores de LES que têm urinálise e função renal normais mostra depósitos glomerulares de imunoglobulinas (CAVALLO et al., 1977; EISER et al., 1979; AUSTIN et al., 1983). A doença renal piora o prognóstico do lúpus eritematoso, uma vez que os pacientes com nefrite lúpica podem desenvolver hipertensão, síndrome nefrótica e insuficiência renal.

2.3 FISIOPATOGÊNESE DO COMPROMETIMENTO RENAL NO LES

A nefrite lúpica é um exemplo clássico de glomerulonefrite mediada por complexos imunes (GLASSOCK et al., 1991; BRUIJN et al., 1992). Depósitos podem ser encontrados nas três regiões glomerulares (subendotelial, subepitelial e mesangial) e o mecanismo de deposição provavelmente difere entre as classes propostas pela OMS. Evidências primárias sugeriam que a deposição de complexos imunes circulantes era o principal mecanismo causador de lesões dos glomérulos. Isso se prova mais verdadeiro para os complexos imunes no mesângio, enquanto aqueles nas

alças capilares poderiam também refletir formação de complexos *in situ*. A causa da produção aumentada de auto-anticorpos no lúpus permanece indeterminada, sendo sugeridos tanto a ativação de linfócitos B policlonais quanto mecanismos antígeno-dependentes (MILLS, 1994).

A função relativa dos linfócitos B e T na produção de auto-anticorpos tem sido revisada (DATTA et al., 1991). Entretanto, independentemente da causa, o resultado é a síntese de auto-anticorpos interagindo com vasta gama de antígenos próprios, incluindo os nucleares (DNA, histona, Sm, RNP), os citoplásmicos (Ro, La), os celulares (linfócito, plaqueta, endotelial) e de componentes da membrana basal (heparan sulfato, laminina, colágeno IV) (ATTA et al., 1994). Vários estudos sugerem que a ligação do DNA à membrana basal glomerular (MBG) seguida de reação *in situ* com o anticorpo anti-DNA pode tomar parte na gênese das lesões glomerulares no LES em modelos experimentais (RAZ et al., 1989). *In vitro* também ocorre ligação de complexos imunes circulantes à MBG (KRAMERS et al., 1994).

Em humanos, anticorpos anti-DNA glomerulares têm sido freqüentemente identificados na nefrite lúpica (MALIDE et al., 1993; MORIOKA et al., 1994), mas é rara a evidência direta de DNA nos depósitos imunes glomerulares. Apesar de complexos imunes circulantes anti-DNA terem sido ocasionalmente identificados, sua participação na deposição de DNA glomerular-imunocomplexos anti-DNA tem sido ainda questionada, uma vez que DNA livre é incomum no soro de pacientes com lúpus (STEINMAN, 1984), e complexos imunes contendo DNA representam apenas pequena proporção dos complexos imunes circulantes totais (IZUI, LAMBERT, MIESCHER, 1977).

O reconhecimento de que anticorpos anti-DNA podem reagir de forma cruzada com outros antígenos expondo os grupos fosfodiéster-fosfato levanta a possibilidade de que, em alguns casos, os antígenos nos complexos imunes glomerulares não sejam necessariamente o DNA (SABBAGA et al., 1990; WAER, 1990; REICHLIN et al., 1994), mas sim antígenos renais intrínsecos (TERMAAT et al., 1990). Alguns investigadores sugerem que as histonas podem facilitar a ligação DNA-anti-DNA no glomérulo (SUZUKI et al., 1991; VLAHAKOS et al., 1992; SUZUKI et al., 1993). Tanto cargas catiônicas e isotipos específicos de anticorpos anti-DNA parecem predispor à nefrite (TSAO, 1990; SUZUKI et al., 1991; VLAHAKOS et al., 1992; SUZUKI et al., 1993), como também outros anticorpos, tais como a antilaminina (FOSTER et al., 1993; D'CRUZ et al., 1991; TERMAAT et al., 1993). Nefrite também tem sido associada com a presença de CD4/CD8 e linfócitos T *helper* receptor-positivos para célula alfa e beta (SHIVAKUMAR et al., 1989).

A susceptibilidade ao LES é herdada. O gene ou os genes que a determinam estão localizados no cromossomo 6, na proximidade do complexo principal de histocompatibilidade (ARNETT & REVEILLE, 1992). O LES é comumente associado com o antígeno leucocitário humano da classe II - DR2 e DR3. Mais de 3/4 dos pacientes com LES e muitos de seus parentes de primeiro grau têm genes nulos em C4a, C4b ou C2, e a incidência de deficiência parcial ou completa de um componente da cascata do complemento é muito elevada (HOWARD et al., 1986). Deficiência parcial do complemento está em forte associação de desequilíbrio com DR3. Esses achados, associados com a já reconhecida deficiência na densidade dos receptores Fc ou C3b nos eritrócitos ou células fagocíticas (WILSON et al.,

1982), e o fato de que a presença do sistema complemento intacto se faz necessária para a solubilização de complexos imunes (MILLER & NUSSEINZEIG, 1975) podem indicar que o processamento dos complexos imunes ocorre de forma anormal no LES, o que talvez seja o principal fator de deposição de complexos imunes teciduais e do desenvolvimento de lesão subsequente.

2.4 CARACTERIZAÇÃO DO COMPROMETIMENTO RENAL SEM ANORMALIDADES CLÍNICO-LABORATORIAIS NOS PACIENTES COM LES

Atualmente reconhece-se que a glomerulonefrite do LES tem expressão clínica e imunopatológica variável, com quatro ou até cinco subgrupos bem caracterizados. As características clínicas e imunopatológicas da glomerulonefrite proliferativa - focal e difusa - e da glomerulonefrite membranosa já foram descritas. Os dois tipos remanescentes, glomerulonefrite mesangial e lesões mínimas, são de particular importância, pois constituem, via de regra, a maioria dos casos de nefrite lúpica incipiente ou precoce (HOLLICRAFT et al., 1976). Os pacientes com estes dois tipos de lesões podem apresentar-se com anormalidades urinárias mínimas ou até ausentes e, como regra, com função renal normal (CAVALLO et al., 1977).

2.4.1 Microalbuminúria

Até o presente estudo, pouca atenção tem sido dispensada ao diagnóstico precoce da nefrite lúpica incipiente. Usando técnicas de radioimunoensaio, VIBERTI et al. (1982) concluíram que uma taxa aumentada na excreção urinária de albumina poderia prenunciar o início da nefropatia

nos diabéticos insulino-dependentes, o que foi confirmado por estudos de outros grupos (MOGENSEN & SCHIMITZ, 1988; VIBERTI & WALKER, 1988; PARVING et al., 1988). O termo “microalbuminúria” passou então a ser utilizado para designar a medida aumentada da excreção urinária de albumina (20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) com proteinúria de 24 horas dentro do padrão normal e urinálise com fita reagente negativa. Microalbuminúria também tem sido definida como excreção de albumina de 30-300 mg/24h (MOGENSEN & SCHIMITZ, 1988; ROWE et al., 1990). No diabetes, o aumento na excreção urinária de albumina é associado com hiperfiltração glomerular, que ocorre precocemente na evolução da doença (VIBERTI et al., 1979), antes de serem detectáveis alterações histológicas renais (CHAVERS et al., 1989). A detecção precoce dessas alterações e o tratamento intensificado podem ser capazes de atrasar, quando não de prevenir, a progressão da proteinúria e da insuficiência renal nos pacientes diabéticos (VIBERTI & WALKER, 1988).

A proteinúria, o principal sinal de nefropatia, é freqüentemente encontrada em indivíduos com LES. Entretanto sua ausência nesses pacientes não exclui a possibilidade de microalbuminúria significativa (nefropatia subclínica), uma vez que sua taxa de excreção pode ser dez a vinte vezes maior que a normal sem ser detectada pelos exames laboratoriais de rotina, tais como o da fita reagente. Estudos anteriores em diabéticos jovens e em pacientes com hipertensão essencial benigna mostraram aumento na taxa de excreção urinária de albumina dosada por radioimunoensaio, mesmo na ausência de proteinúria detectável pela fita reagente (MOGENSEN & SCHIMITZ, 1988; PARVING et al., 1988).

PARVING et al. (1980) foram os primeiros a avaliar através da dosagem de albumina urinária por radioimunoensaio a possibilidade de

nefropatia subclínica em pacientes com LES sem proteinúria clínica. A excreção urinária de albumina nas 24h foi dosada em 14 indivíduos com idade média de 37 anos e duração média de doença de 10 anos, variando de 0,5 a 18 anos; 9 recebiam prednisona de 5-20mg/dia; nenhum tinha proteinúria detectável pela fita reagente e todos tinham função renal normal. A excreção diária de albumina foi quase a mesma que a encontrada nos 27 adultos controles. O estudo mostrou que pacientes com LES sem proteinúria detectável pela fita reagente têm função renal glomerular normal, independentemente da duração da doença (PARVING et al., 1980).

No mesmo ano, YAMADA et al. (1980) testaram amostras de urina de controles e de 25 pacientes com LES nos quais proteinúria anormal não fora detectada pelo método do ácido sulfossalicílico, para dosagem de albumina através de radioimunoensaio. Os resultados foram corrigidos pela concentração de urina e pela padronização da excreção de albumina de acordo com a excreção de creatinina. A relação da albumina/creatinina urinária foi significativamente maior em pacientes com LES do que nos controles. Em contraste, não houve diferença significativa na relação de β 2-microglobulina/creatinina. Por conseqüência, filtração glomerular aumentada mas não-reabsorção tubular diminuída foi considerada a responsável pela albuminúria patológica nesses pacientes. Os resultados indicaram que doentes com LES têm proteinúria patológica não detectável pelos métodos de rotina. Esse achado é confirmado pela ocorrência de proliferação mesangial e depósito de imunoglobulinas nos glomérulos de pacientes com LES que não haviam apresentado proteinúria detectável por testes laboratoriais de rotina (MAHAJAN et al., 1977). Dosagem de albumina urinária por radioimunoensaio foi sugerida como teste de valor para o

diagnóstico não apenas da nefropatia diabética e da nefrite lúpica, mas também do envolvimento renal em outras doenças sistêmicas (YAMADA et al., 1980).

Numa tentativa de avaliar a nefropatia lúpica subclínica, TERAÍ et al. (1987) determinaram o nível de albumina urinária por radioimunoensaio em 27 portadores de LES sem evidência clínica de envolvimento renal. A relação da albumina/creatinina urinária foi significativamente mais alta neles do que nos controles normais. Um decréscimo significativo do nível de albumina urinária em resposta a terapia com corticóide foi demonstrado em 5 pacientes examinados repetidamente antes e durante o tratamento. Isso indica que a albuminúria elevada subclínica respondeu bem ao tratamento com corticóide e, portanto, a nefropatia subclínica pode ter melhora relativamente rápida com tal terapia. Em um paciente com dois episódios de exacerbação da doença, o nível de albumina urinária aumentou concomitantemente com a piora das provas sorológicas, seguindo-se o aparecimento de proteinúria clínica. Assim, o nível aumentado de albuminúria foi considerado como tradutor da alteração glomerular e predecessor do desenvolvimento de proteinúria, do que se concluiu que muitos pacientes com LES, mesmo sem envolvimento renal clínico, têm albuminúria patológica, e a determinação do nível de albumina urinária neles é útil para a abordagem terapêutica da doença (TERAÍ et al., 1987).

A fim de determinar precisamente a função glomerular em pacientes com LES sem anormalidade na função renal avaliada por testes laboratoriais já padronizados e identificar os que durante a quiescência clínica podem ter alto risco de desenvolver progressão da nefrite lúpica para insuficiência renal, COTTIERO et al. (1995) estudaram três grupos de indivíduos com LES: Oito

(8) tinham história de nefrite, no momento em remissão; 25 não tinham e nunca haviam tido evidência clínica de nefrite e 5 mulheres eram controles. Na época do estudo, urinálise, creatinina sérica e proteinúria de 24h estavam normais. Foi medido o ritmo de filtração glomerular (RFG) pela depuração do I¹²⁵-iotalamato e a taxa da excreção de albumina por radioimunoensaio. Entre os indivíduos com história de nefrite no momento em remissão o RFG foi levemente baixo, mas não significativamente, e foi elevada a média da excreção urinária de albumina; entre os indivíduos com LES sem história de nefrite a média do RFG foi normal, mas a variância no RFG foi significativamente maior do que a normal. Sete pacientes sem nefrite (28%) apresentaram tanto hiper quanto hipofiltração. Concluiu-se que a maior parte dos pacientes com LES e história de nefrite em remissão têm anormalidades persistentes na função glomerular, e 40% sem história de nefrite também apresentam defeitos leves na função glomerular. Para definir o quanto essas anormalidades definem um subgrupo de doentes com maior risco de agravamento da função renal, independentemente da atividade da doença, há necessidade de investigação com biópsias renais e seguimento a longo prazo (COTTIERO, MADAIO, LEVEY, 1995).

KOSEDÁ-DRAGAN et al. (1996) realizaram um estudo propondo a dosagem anormal de microalbuminúria como sintoma precoce do comprometimento renal no LES. Nesse estudo, foram examinados 30 indivíduos com idade variando entre 18 e 66 anos (média: 39,4 anos) com duração média da doença de 6,3 anos (variação: 0,5 a 22 anos). Todos preenchiem os critérios preliminares do *ACR* para a classificação de LES. Nenhum dos pacientes tinha comprometimento clínico-laboratorial sugestivo de doença renal, hipertensão, diabetes mellitus ou insuficiência cardíaca.

Microalbuminúria foi dosada pelo método imunoturbidimétrico e a sua concentração foi expressa pela relação da concentração albumina/creatinina na urina de 24 horas. Nos portadores de LES, foi de 3,36 (+/- 2,76) a relação albumina/creatinina e de 1,35 (+/- 0,89) nos controles normais ($p < 0,001$). Entretanto, não houve correlação estatisticamente significativa de microalbuminúria aumentada, com idade do doente e com duração da doença. Também não houve correlação de microalbuminúria com velocidade de hemossedimentação ou parâmetros da atividade imunológica (fator antinuclear, anticorpos anti-DNA, níveis séricos de C3) (KOSEDA-DRAGAN, HEBANOWSKI, JAKUBOWSKI, 1996).

Para investigar a incidência de microalbuminúria em portadores de LES sem doença renal clinicamente estabelecida e verificar se isso pode prenunciar o desenvolvimento de doença renal, BATTLE-GUALDA et al. (1997) realizaram dosagens semestrais da excreção urinária de albumina e depuração de creatinina e analisaram os dados clínico-laboratoriais de 22 indivíduos do sexo feminino com LES sem doença renal clínica, HAS, diabetes ou insuficiência cardíaca. As pacientes foram acompanhadas durante 18 meses (4 determinações). Controles sadios do mesmo sexo e idade foram usados como grupo comparativo. A albumina urinária foi medida por radioimunoensaio em três amostras noturnas a cada consulta ambulatorial. Não houve diferença significativa na depuração da creatinina entre o grupo controle e as portadoras de LES, e a depuração de creatinina não mostrou alterações significativas durante o período do estudo. Entretanto pacientes com LES tiveram grandes variações nas taxas de excreção de albumina urinária quando comparadas ao grupo controle. Em cinco pacientes (5 de 22; 23%) houve um aumento leve transitório na albumina urinária,

alcançando o nível de microalbuminúria. Durante o seguimento, uma paciente, com albuminúria normal ($4,67 \mu\text{g}/\text{min}$) basal e aos 6 meses ($4,73 \mu\text{g}/\text{min}$) foi admitida com síndrome nefrótica, confirmada por biópsia renal que mostrou nefrite lúpica proliferativa. Seis meses após início do tratamento com prednisona e ciclofosfamida, sua taxa de albumina urinária retornou ao valor normal ($4,65 \mu\text{g}/\text{min}$). Esses achados de microalbuminúria não significativa, são contrários ao alto valor preditivo que o aparecimento de cilindros celulares urinários representa para a recaída renal nos pacientes com LES e doença renal confirmada (HERBERT et al., 1995). Os achados não puderam excluir que uma aferição mais freqüente da albumina urinária, a cada dois meses por exemplo, poderia mostrar um valor aumentado, antes que a proteinúria se tornasse óbvia. Ainda não se conhece bem a que taxa a proteinúria se desenvolve nos pacientes cujos glomérulos se estão tornando inflamados, mas provavelmente naqueles que sofrem processo inflamatório agudo ela se desenvolve em curto período de tempo e não necessariamente pode ser determinada através da albumina urinária. Portanto merece alguma consideração o quanto a albumina urinária pode ajudar na avaliação da lesão glomerular residual após tratamento com sucesso da glomerulonefrite lúpica (BATTLE-GUALDA et al., 1997).

GUY et al. (1997) aferiram a excreção urinária de proteína total, de albumina e da proteína transportadora do retinol (PTR) em amostras aleatórias de urina obtidas de 40 pacientes do sexo feminino com LES. Trinta e três delas não apresentavam nenhuma evidência clínica de doença renal (LES não-renal) e 7 tinham doença renal diagnosticada (LES renal). A relação PTR/creatinina foi significativamente maior em pacientes com LES não-renal quando comparadas com os controles normais. Não houve

diferença significativa na concentração total de proteínas na urina, na relação albumina/creatinina ou na relação proteinúria total/creatinina, nas pacientes com LES não-renal quando comparadas aos controles, apesar de aproximadamente 20% delas apresentarem excreção elevada de proteína total ou albumina. Todas as 7 pacientes com LES renal apresentaram relação albumina/creatinina elevada, mas em apenas 4 a relação PTR/creatinina estava aumentada. Das 29 pacientes com LES não-renal com proteinúria de 24 horas menor que 0,2 g/l (valor equivalente ao do teste da fita urinária negativo), 14 tiveram aumento tanto na albumina urinária quanto na excreção de PTR. Com base nesses dados, os autores demonstraram relação aumentada de PTR ou de albumina/creatinina numa grande proporção de pacientes com LES que não apresentavam evidências clínicas de doença renal o que poderia refletir a ocorrência de nefropatia subclínica precoce. A aferição da PTR urinária ou da microalbuminúria pode ter potencial no diagnóstico precoce e na monitorização subsequente de doença renal no portador de LES, daí por que estudos prospectivos se fazem necessários para determinar o quanto as alterações na PTR urinária e na albuminúria podem refletir a atividade da doença e a resposta ao tratamento (GUY et al., 1997).

2.4.2 Biópsia renal com imunofluorescência

A nefrite lúpica foi primeiramente descrita num estudo de autópsia em 1942 (KLEMPERER, POLLACK, BAEHR, 1984). Entretanto foi a biópsia renal que ajudou a definir o espectro da glomerulonefrite, correlacionou suas diversas formas com o prognóstico (BALDWIN et al., 1977), estabeleceu as referências da má evolução da nefrite lúpica não tratada, demonstrou a

eficácia do tratamento com altas doses de prednisona (POLLAK, PIRANI, SCHWARTZ; 1987) e forneceu uma definição para a nefrite lúpica grave. Quarenta por cento dos pacientes com glomerulonefrite lúpica grave vão a óbito ou perdem a função renal nos primeiros 5 anos após o diagnóstico da doença (LEWIS et al., 1992).

Data de 1976 o primeiro estudo realizado para determinar a ocorrência de envolvimento renal em indivíduos com LES com função renal e urinálise normais. Foi realizada biópsia renal em 12 pacientes, que, encontrou na microscopia óptica, primariamente hiper celularidade em 11 casos. A imunofluorescência foi positiva em 8 das 12 biópsias com distribuição tanto focal como difusa de IgG, IgM e C3. Na microscopia eletrônica, foram observadas alterações que variavam em gravidade, de leve a moderada, e incluíam hiper celularidade glomerular multifocal, espessamento da membrana basal, fusão de podócitos e depósitos elétrondensos mesangiais e intramembranosos. Os achados descritos mostraram que biópsia renal completamente normal em indivíduos com LES é fato raro, uma vez que nenhum dos pacientes estudados deixou de apresentar lesão renal pelas técnicas empregadas (HOLLICRAFT et al., 1976).

Em vista do grave prognóstico de glomerulonefrite lúpica difusa e da importância de se saber quando exames clínicos de função renal (urinálise, proteinúria e depuração de creatinina) podem ser completamente normais na presença de glomerulonefrite difusa ativa, e com que freqüência, MAHAJAN et al. (1977) avaliaram concomitantemente os achados clínicos e histológicos e a evolução de 27 indivíduos com nefropatia lúpica comprovada por biópsia que tinham urinálise e função renal normais. Entre eles, 12 tinham glomerulonefrite proliferativa difusa com depósitos subendoteliais, 12 tinham

glomerulonefrite focal e 3 tinham alterações glomerulares mínimas. Em 3 indivíduos a lesão progrediu de focal para difusa, do que se conclui que o tipo morfológico da lesão da nefrite lúpica não pode ser deduzido a partir de critérios clínicos somente, uma vez que a glomerulonefrite lúpica difusa pode manifestar-se numa grande parcela de pacientes sem evidência clínico-laboratorial de comprometimento renal. Os resultados indicaram que glomerulonefrite lúpica difusa pode estar presente numa proporção substancial dos pacientes sem evidência clínico-laboratorial de comprometimento renal e, por consequência, o tipo de lesão morfológica na nefrite lúpica não pode ser deduzido somente a partir dos critérios clínicos. Quanto à indicação de biópsia renal em pacientes sem doença renal clínica, a detecção e o estudo de semelhante grupo serão possíveis somente se a biópsia renal for realizada sem se levar em conta a presença ou a extensão de envolvimento renal clínico (MAHAJAN et al., 1977).

BENNETT et al. (1977) investigaram o envolvimento patológico do rim no LES na ausência de sinais clínicos de doença renal trabalho que em 20 pacientes com LES ativo submetidos a biópsia renal percutânea. Doze desses indivíduos tinham alterações proliferativas variáveis reveladas na microscopia óptica, e das 19 análises ultra-estruturais realizadas apenas 3 não apresentavam depósitos elétron-densos. Nos pacientes com tal tipo de depósito os níveis de complemento sérico (C3 e C4) eram mais baixos do que nos pacientes sem depósitos. Os autores concluíram que nenhum parâmetro clínico-laboratorial pode excluir a hipótese de nefropatia lúpica e apesar de nenhum paciente com valores normais de complemento sérico ter depósitos elétron-densos subendoteliais, outras alterações, tanto na microscopia óptica como na imunofluorescência e na microscopia eletrônica,

se revelaram, sugerindo que complexos imunes circulantes não são a causa exclusiva de inflamação glomerular (BENNETT et al., 1977).

Uma vez que a maioria dos trabalhos, até então, incluía um pequeno número de indivíduos com nefrite lúpica incipiente, CAVALLO et al. (1977) realizaram estudos imunopatológicos em 16 biópsias renais de pacientes com função renal normal, incluindo 8 sem evidência clínico-laboratorial de comprometimento renal (nefrite incipiente) e 8 com proteinúria e/ou hematúria de início recente. Imunoglobulinas, frações do complemento e depósitos elétron-densos foram encontrados em todos, sem se levar em conta a característica morfológica ou a falta de comprometimento renal clínico. Características de glomerulonefrite membranosa foram encontradas em 4 pacientes com proteinúria importante; nos 12 pacientes remanescentes, incluindo 3 com hematúria e 4 com proteinúria leve, foram notadas alterações glomerulares mínimas ou características de glomerulonefrite mesângio-proliferativa; transformação da doença original foi notada em 3. Portanto, as características de nefrite lúpica incipiente ou precoce com função renal normal englobam uma variedade de alterações imunopatológicas envolvendo predominantemente o mesângio glomerular. Depósitos de imunoglobulinas e de complemento e depósitos elétron-densos - representando os complexos imunes - foram observados em todos os pacientes, incluindo os 8 sem evidência clínica de comprometimento renal. Pela transformação ocorrida na doença original, a glomerulonefrite mesângio-proliferativa não parece ser uma forma estável de nefrite lúpica (CAVALLO et al., 1977).

Até 1979 não houve relato sobre a ocorrência de glomerulonefrite ativa em crianças com LES e com urinálise/função renal normal. WOOLF et al.

(1979) descreveram os achados de biópsia renal realizada em 6 crianças e em 2 adultos-jovens. Tinham glomerulonefrite segmentar generalizada 3 pacientes; GN focal segmentar 2, GN proliferativa difusa, um e alterações mínimas com inflamação intersticial também um. Todos tinham deposição moderada de complexos imunes revelada por microscopia eletrônica e/ou por imunofluorescência. Como os achados mostraram envolvimento renal de moderada gravidade e glomerulonefrite proliferativa difusa em 2 crianças com urinálise normal, concluiu-se que sedimento urinário e função renal normais não excluíam a presença de nefropatia silenciosa (WOOLF et al., 1979).

A fim de determinar se a evolução clínica dos pacientes com lesões histológicas diversas é semelhante se houver ou não proteinúria, disfunção renal ou hematuria no momento da biópsia, 20 indivíduos com nefrite lúpica silenciosa foram acompanhados a longo prazo e submetidos a biópsia renal. Os resultados mostraram evidência patológica quase universal de nefrite. Três pacientes tinham alterações proliferativas difusas e 5 tinham depósitos elétron-densos subepiteliais; apenas 4 desenvolveram doença renal clínica durante o seguimento, enquanto nenhum foi a óbito ou necessitou de diálise. Segundo a análise estatística, a porcentagem cumulativa de pacientes sem doença renal clínica foi maior que 60% nos 10 anos que sucederam ao diagnóstico do LES e nos 8 anos que sucederam à biópsia. Concluiu-se que nefrite lúpica silenciosa tem prognóstico favorável mesmo não se levando em conta seu subtipo histológico. Todavia tais dados não seriam válidos para pacientes com biópsia similar que tenham evidência clínica de nefrite lúpica (BENNETT et al., 1982).

Baseando-se em descrição anterior de 12 indivíduos com glomerulonefrite lúpica difusa sem evidência clínica ou laboratorial de envolvimento renal no momento da biópsia (CAVALLO et al., 1977), LEEHEY et al. (1982) relataram a evolução de 10 desses pacientes acompanhados por 5-11 anos (média de 83 meses): um foi a óbito em insuficiência renal e 2 outros por causa não relacionada (sépsis e hemorragia subaracnóidea) e 7 tiveram curso favorável do ponto de vista renal, com função estável e com anormalidades urinárias leves ou ausentes. A realização de nova biópsia renal em 4 deles mostrou resolução quase completa da lesão original em 2 e melhora considerável em outros 2, que agora apresentam, respectivamente, hiperplasia mesangial e lesão focal. Em 3 pacientes houve deterioração da função renal que resultou numa perda de aproximadamente 50% do RFG em 2 e insuficiência renal no terceiro; num deles, nova biópsia mostrou uma glomerulonefrite mais grave. Embora o prognóstico para a função renal tenha parecido melhor nos pacientes com nefropatia silenciosa, uma amostra maior se faz necessária para confirmar tal impressão. Concluiu-se que seria prudente biopsiar todos os portadores de LES, mesmo na ausência de comprometimento renal estabelecido, e tratar os pacientes com glomerulonefrite proliferativa difusa (LEEHEY et al., 1982).

A possibilidade de alterações glomerulares compatíveis com nefrite lúpica leve, indicando que o comprometimento sistêmico pode ocorrer em indivíduos com LES cutâneo foi considerada num estudo realizado com 7 portadores de lúpus eritematoso discóide que exibiam níveis séricos baixos de complemento e função renal normal. Realizada biópsia renal, 5 tinham depósitos de imunoglobulinas glomerulares e 2 apresentavam

glomerulonefrite difusa. Os achados mostraram que nefrite lúpica silenciosa pode ser encontrada tanto nos casos de lúpus discóide como nos de forma sistêmica da doença, indicando que o LES é uma doença unitária. Sugeriu-se então que pacientes com lúpus discóide com baixo nível de complemento sejam avaliados para doença renal através de urinálise periódica e, caso necessário, de biópsia renal (ROUJEAU et al., 1984).

Como as investigações realizadas em indivíduos com LES sem anormalidade renal clínica vinham mostrando alta incidência de lesões glomerulares significativas, sugeriu-se que todos os pacientes com LES fossem biopsiados no momento do diagnóstico, para se avaliar a extensão do envolvimento glomerular e determinar a da terapia (TAM et al., 1982). Com isso, O'DELL et al. (1985) realizaram um estudo que seria o primeiro a pesquisar a incidência dos vários achados de biópsia renal em pacientes com LES sem evidência clínica de anormalidade renal e a obter informações sobre o curso clínico desses pacientes. Dos 11 indivíduos biopsiados, todos tinham alterações mesangiais tanto pela microscopia óptica quanto pela imunofluorescência e nenhum tinha alteração compatível com GN proliferativa focal e difusa; durante um seguimento de 6 meses-3 anos nenhum teve deterioração da função renal. Portanto, anormalidades em biópsia renal podem ser encontradas em quase todos os pacientes com LES a despeito dos achados clínicos, e é rara patologia renal significativa em pacientes sem anormalidade clínica renal. Por conseqüência, biópsias renais não influenciariam o tratamento desse grupo de pacientes no dado momento da doença (O'DELL et al., 1985).

A discrepância entre nefropatia pelo LES e envolvimento renal clínico pôs em questão a relevância da biópsia renal em grupo de pacientes sem

envolvimento renal clínico. FONT et al. (1987) analisaram as características clínicas, os achados histológicos renais e a evolução subsequente de indivíduos com doença renal silenciosa. Biópsia renal foi realizada em 15 pacientes com LES sem sinal clínico de doença renal (isto é, sem anormalidade no sedimento urinário, sem proteinúria e creatinina sérica <1,3 mg/dl). Todas as biópsias foram qualificadas de acordo com a classificação modificada proposta pela OMS. Seis casos (40%) não mostraram alteração histológica ou de imunofluorescência (tipo I); 7 (47%) tinham nefropatia mesangial (3 do tipo IIa e 4 do tipo IIb) e 2 (13%) tinham glomerulonefrite proliferativa focal (tipo III). Nenhum tinha evidência anterior de anormalidade neurológica. Os portadores de nefrite tipo I tinham artrite, lesões de pele e fenômeno de Raynaud; por outro lado, 7 pacientes com comprometimento histológico renal tinham serosite ou anemia hemolítica. Todos os casos de nefrite silenciosa foram tratados com corticóides e mostraram evolução clínica benigna com função renal estável e ausência de anormalidade no sedimento urinário. Verificou-se que na ausência de anormalidade renal clínica, o acometimento renal no LES não é incomum, sugerindo que a biópsia renal deveria ser realizada principalmente nos pacientes com manifestações sistêmicas outras que não artrite ou lesões de pele, nos quais é possível detectar lesão renal silenciosa significativa (FONT et al., 1987).

Pela controvérsia acerca do papel da biópsia renal nos pacientes com LES, GLADMAN et al. (1989) analisaram a relação entre morfologia renal e doença clínica em 148 indivíduos. Classificaram as biópsias renais segundo as classes propostas pela OMS para nefrite lúpica; investigaram a presença de lesões ativas ou crônicas e graduaram a atividade da doença segundo protocolo padrão. Os resultados revelaram a ocorrência de todos os graus de

nefrite lúpica; lesões ativas e crônicas foram encontradas mais entre os pacientes da classe III/IV (glomerulonefrite proliferativa) do que em qualquer outra categoria; e os pacientes com biópsia classe III/IV tinham mais evidência de doença renal clínica do que os da classe II (mesangial). Na população estudada o tempo de duração da doença a partir do diagnóstico do LES até o momento da biópsia não diferiu significativamente entre os diversos grupos morfológicos, sugerindo que a lesão mesangial não se correlaciona com a duração do LES. Entretanto metade dos pacientes da classe II tinham alguma evidência de doença renal, incluindo creatinina sérica elevada, bem como lesões não-glomerulares importantes; sem a biópsia, a eles poderia ter sido atribuída doença renal proliferativa e, por conseqüência, tratamento mais agressivo. Dois pacientes com glomerulonefrite proliferativa não tinham manifestação clínica de doença renal. Apesar de a evidência sorológica ter sido mais comum entre os indivíduos com lesões proliferativas, não o foi de maneira uniforme. Assim, não se encontraram indicadores preditivos absolutos de morfologia renal que pudessem ser determinados a partir de exames clínico-laboratoriais. Por conseqüência, no momento da biópsia renal os resultados da avaliação histológica não se correlacionaram uniformemente com doença renal clínica (GLADMAN et al., 1989).

Um estudo prospectivo com 110 pacientes portadores de lúpus eritematoso foi realizado por NOSSENT et al. (1989), a fim de avaliar a confiabilidade dos sinais clínicos de nefrite lúpica. Os pacientes com LES sem tais sinais clínicos tiveram excelente taxa de sobrevivência (93% em 10 anos) e mantiveram função renal normal (creatinina sérica <1,30 mg/dl). Em 39 (35%) dos doentes desenvolveu-se nefrite lúpica clínica nos três primeiros anos após o diagnóstico de LES, que foi associada com taxa de sobrevivência

menor (62% em 10 anos); entre esses doentes verificou-se aumento da mortalidade nos indivíduos do sexo masculino acima dos 25 anos de idade e em mulheres com menos de 25 anos, enquanto as taxas de insuficiência renal não foram diferentes entre os grupos. O tratamento da nefrite lúpica com altas doses de prednisona isolado ou associado com imunossupressores não resultou em diferenças na sobrevida. Os achados indicaram que variáveis clínicas como proteinúria $>0,5$ g/24h, anormalidades no sedimento urinário com cilindrúria, diminuição na taxa de depuração da creatinina num valor de 20 ml/min dentro do período de três meses e aparecimento de hipertensão fornecem um parâmetro confiável para o tratamento dos pacientes com LES com comprometimento renal (NOSENT, BRONSVELD, SWAAK, 1989).

Para melhor conhecimento do valor da biópsia renal como indicador prognóstico em pacientes com LES, BLANCO et al. (1994) estudaram 85 biópsias renais de pacientes com ou sem nefrite clínica realizadas entre 1974 e 1987. As amostras foram processadas previamente para microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica, e então revisadas. O estudo investigou tanto os valores da classificação da OMS quanto os índices do INS no prognóstico de sobrevida. O tempo de sobrevida foi calculado a partir do momento do diagnóstico, pelo fato de nenhuma influência significativa na histologia ter sido atribuída ao período após o início clínico da nefrite, e por terem sido estudados pacientes sem doença renal clínica. Os pacientes com lesões mínimas reveladas na MO e depósitos mesangiais, na ME, tiveram prognóstico excelente, associado com baixo risco de óbito. Os depósitos subendoteliais, encontrados em lesões renais proliferativas, estão associados com lesões graves e podem prever

progressão para doença renal mais grave. Sua presença inicial com subsequente dissolução pós-tratamento é associada com melhor prognóstico. Análise univariada mostrou que hialinólise vascular, esclerose glomerular, crescentes fibrosos e índice de cronicidade maior que 3, pela microscopia óptica, e depósitos elétron-densos intramembranosos, pela microscopia eletrônica, são indicadores de pior sobrevida. Índice de cronicidade e idade maior que 30 anos correlacionam-se, sugerindo que alterações ligadas à idade são responsáveis pelo aumento no índice de cronicidade. Uma análise multivariada confirmou a influência independente da hialinólise vascular, do índice de cronicidade maior que 3 e dos depósitos intramembranosos. Um modelo preditivo pode ser construído com as três variáveis de MO (hialinólise, atrofia tubular e esclerose glomerular) e com as três variáveis de ME (depósitos subepiteliais, mesangiais e intramembranosos). Assim, algumas alterações na biópsia renal podem indicar má evolução de pacientes com lúpus. O estudo sugere que alterações histológicas crônicas têm mau valor prognóstico, porém, lesões ativas ou indicativas de gravidade não estão associadas com risco aumentado de óbito. A microscopia óptica e a eletrônica, mas não a imunofluorescência, podem identificar prontamente tais lesões (BLANCO et al., 1994).

A fim de analisar a evolução a longo-prazo de pacientes com nefrite lúpica silenciosa, GONZÁLEZ-CRESPO et al. (1996) estudaram retrospectivamente 20 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico sem envolvimento renal clínico que foram submetidos a biópsia renal no período entre 1978 e 1986 e revisaram 193 casos da literatura relatados entre 1957 e 1995. Da série de 20 pacientes, 2 se perderam e a média de seguimento dos outros 18 pacientes foi de 13 anos (variação de 2 a 17 anos); pela biópsia

renal, 9 eram da classe I, 6 da classe II, 1 da classe IV e 2 da classe V, segundo a classificação da OMS. Durante o estudo, 3 pacientes com função renal normal anterior foram a óbito por causas não-renais; os 15 remanescentes tinham função renal e urinálise normais. Já entre os casos revisados, a maioria dos pacientes tinham lesões histológicas leves, mas 30 apresentaram glomerulonefrite proliferativa difusa. Numa média de 46 meses de seguimento pós-biópsia, as taxas de sobrevida renal e sobrevida dos pacientes foram de 91% e 98% respectivamente. Diante desses resultados, o prognóstico de nefrite lúpica silenciosa parece ser melhor que o de nefrite clinicamente evidente, quando tanto a sobrevida renal quanto a do paciente são consideradas como indicadores de boa evolução. Alterações histológicas leves foram as mais comuns na nefrite lúpica silenciosa, e, em vista da melhor evolução dos pacientes com esse tipo de nefrite, o tratamento agressivo se faz necessário somente quando anormalidades clínicas se manifestam. Três pacientes foram a óbito por doença renal terminal. Do estudo concluiu-se que a evolução para doença renal terminal em pacientes com nefrite lúpica silenciosa é rara apesar dos achados histopatológicos, e a sobrevida do doente depende de causas não renais (GONZÁLEZ-CRESPO et al., 1996).

Em suma, os estudos que avaliam a nefrite incipiente do ponto de vista da histologia apresentam uma discordância entre os tipos morfológicos de lesão. Alguns sugerem lesões mais graves enquanto outros sugerem lesões mesangiais ou até mesmo ausentes. Não ficou estabelecido na literatura qual é a lesão histológica da nefrite incipiente bem como qual é o tipo de depósito mais comum na imunofluorescência. Já os estudos com microalbuminúria mostram, em sua maioria, que ela está aumentada na população com LES

quando comparada aos controles normais. Entretanto, a falta de comprovação histológica para este fato foi comum a todos os artigos revisados deixando claro que estudos que correlacionem a lesão renal com a microalbuminúria são desejáveis e de extremo interesse para o diagnóstico precoce e o tratamento da nefrite incipiente. Até a presente data, não houve estudo que avaliasse pacientes com LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial, estáveis clinicamente conforme SLEDAI e em acompanhamento periódico a longo prazo, utilizando-se parâmetros sorológicos, dosagem de microalbuminúria e estudo morfológico renal com imunofluorescência. A necessidade de um estudo que contivesse essas características motivou esta dissertação.

3 - OBJETIVOS

- Estabelecer o perfil de 30 portadores de LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial, por meio da análise de seus aspectos demográficos quanto a sexo e idade, tempo de duração da doença, principais manifestações clínicas extra-renais e achados sorológicos;

- caracterizar o comprometimento renal na nefrite lúpica incipiente através do estudo morfológico com microscopia óptica e imunofluorescência;

- determinar a prevalência de microalbuminúria nos pacientes portadores de nefrite incipiente;

- avaliar, com base nas associações realizadas, a importância da microalbuminúria como marcador de gravidade da lesão renal;

- identificar um subgrupo de pacientes com lesão renal de pior prognóstico através dos marcadores laboratoriais empregados neste estudo, como dosagem de complemento, anticorpos anti-dsDNA e microalbuminúria.

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

O protocolo de estudo teve como objetivo avaliar pacientes em acompanhamento nos Ambulatórios de Clínica Médica e de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período compreendido entre março e agosto de 1997, todos portadores de LES, preenchendo 4 ou mais critérios revisados para a classificação dessa doença propostos em 1982 (TAN et al., 1982). Esses critérios estão especificados no **Anexo I**.

Os pacientes estudados não apresentavam envolvimento renal clínico, definido por: urinálise de rotina com proteinúria negativa pela fita reagente; análise do sedimento a fresco com menos de 3 hemácias, 3 leucócitos por campo e ausência de cilindros hialinos / granuloso / celulares; proteinúria de 24h menor que 250 mg, creatinina menor que 1,2 mg/dl para mulheres e 1,5 mg/dl para homens. Nenhum destes pacientes tinha história anterior de anormalidade renal ou cardíaca, diabetes mellitus ou hipertensão arterial.

Após assinatura em termo de consentimento pós-informado por escrito, os pacientes foram internados no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. O protocolo de avaliação inicial incluiu anamnese, exame físico segmentar completo e análise dos prontuários médicos. O estado funcional e o índice clínico de atividade da doença de cada paciente foram aferidos de acordo com o Índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico [SLEDAI] (BOMBARDIER et al., 1992). Esse índice está descrito no **Anexo II**.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Avaliação laboratorial

Para a avaliação laboratorial todos os pacientes foram submetidos a exames realizados no Laboratório Central do Hospital de Clínicas, utilizando-se técnicas de rotina:

- a) hemograma com contagem de plaquetas,
- b) tempo de ativação de protrombina,

c) anticoagulante lúpico: uma amostra de 5 ml contendo sangue citratado foi submetida a dupla centrifugação. Um estudo de coagulação que incluiu tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) foi realizado, adicionando-se 0,1 ml de plasma centrifugado com cefalina ativada (APTT-XL, TromboScreen®) e cálcio a 0,025 m, com leitura do tempo de formação de fibrina no coagulômetro SP4 (STAGO®). Para TTPA anormal, realizou-se teste do TTPA alargado, em que se misturou 50% do plasma controle com 50% do plasma do paciente e observou-se a correção do tempo. Quando não houve tal correção, procedeu-se à pesquisa do tempo de coagulação pelo Caolin. Um valor maior que 1,2 segundo para esta prova foi considerado positivo para anticoagulante lúpico (MACHIN et al., 1991).

4.2.2 Testes sorológicos

a) **C 3** foi determinado quantitativamente pelo método turbidimétrico. A amostra de soro do paciente foi diluída em solução salina isotônica e acrescida de 500 μ l do anti-soro C3c (Turbiquant®). A turbidez gerada nessa reação foi medida fotometricamente pelo *Turbitimer* (Behringwerke AG, Germany). A velocidade máxima da reação do precipitado e o tempo que

essa velocidade máxima levou para ser alcançada foram medidos simultaneamente. Os resultados foram obtidos comparando os valores das duas reações com os da “curva de calibração” padrão do reagente. Valor normal: 50-90 mg/dl.

b) A análise da **atividade hemolítica do complemento** (CH50) foi realizada pelo método de Mayer (MAYER, 1973). Ao soro dos pacientes foram acrescentadas hemácias de carneiro (Newprov) sensibilizadas com hemolizina (Laborclin), sendo a mistura centrifugada e incubada a 37°C. A leitura da reação foi feita em espectrofotômetro. Valor normal: 63-108 U/l.

c) Os anticorpos **anti-dsDNA** nativo (anti-dsDNA, *double-stranded* DNA) foram detectados segundo o método de Aarden (AARDEN et al., 1975) por meio de imunofluorescência indireta, utilizando como substrato *Crithidia luciliae* (ImunoCenter) e conjugado fluorescente anti-IgG humana (Biolab).

4.2.3 Dosagem de microalbuminúria

Com o paciente em repouso, a urina de 24 horas foi coletada e quantificada e uma amostra enviada ao Laboratório de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para dosagem de microalbuminúria. Não foram adicionados conservantes, e as amostras turvas foram clareadas por centrifugação antes de ser realizado o ensaio. A dosagem de albumina pelo método de duplo anticorpo (Euro/DPC-Diagnostic Products Corporation) foi realizada por radioimunoensaio competitivo no qual a albumina marcada com I^{125} (Ag*) compete com a albumina da amostra do paciente (Ag) pelo sítio do anticorpo específico (Ac). Depois da incubação por

um tempo determinado, a separação do complexo (Ag - Ac e Ag* - Ac) da fração livre (Ag*) em excesso foi feita utilizando um segundo anticorpo diluído em polietilenoglicol (PEG). Após centrifugação, o complexo formado foi precipitado e contado em contador gama. A concentração de albumina na amostra do paciente foi então determinada através de uma curva de calibração. Os valores de microalbuminúria foram reduzidos à excreção/minuto ($\mu\text{g}/\text{min}$) quando associados com a classificação da OMS, e valores entre 30-300 mg/24h foram considerados anormais.

4.3 BIÓPSIA RENAL

Após preparo intestinal na noite anterior, os pacientes foram encaminhados ao Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas, onde a localização renal foi feita por fluoroscopia do abdômen. Com base na avaliação radiológica do tamanho e posição do rim esquerdo e das distâncias do pólo inferior renal à crista ilíaca ântero-superior e linha média da coluna vertebral, escolheu-se o local mais adequado à punção, geralmente em ponto costo-muscular esquerdo.

Com o paciente em decúbito ventral, deitado sobre um coxim para apoio abdominal, foi realizada assepsia local com povidona-iodo. Procedeu-se, então, à anestesia local por injeção subcutânea de lidocaína a 2% sem vasoconstritor. A agulha de Vim-Silverman foi introduzida através de pequena incisão cutânea feita com bisturi e direcionada até o pólo inferior renal. Quando da aproximação da agulha ao local considerado ideal para biópsia, o guia foi retirado e a agulha de biópsia introduzida no parênquima renal. O procedimento foi repetido no mínimo duas vezes, tendo sido o primeiro fragmento renal reservado para microscopia óptica (MO) e o segundo para

imunofluorescência (IF).

Após a biópsia, o paciente foi encaminhado à enfermaria, com orientação de manutenção do decúbito dorsal horizontal e controle periódico dos dados vitais e do aspecto e volume da urina - em três amostras diferentes- por 12 horas, para verificação de hematúria.

4.3.1 Patologia

O material de biópsia foi encaminhado ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná nos seguintes meios de fixação: Dubosq-Brasil (MO) e solução salina isotônica resfriada (IF). O primeiro fragmento foi fixado em formalina por no mínimo 24 horas. O material foi analisado do ponto de vista macroscópico e submetido a processamento histológico conforme rotina do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR (MICHALANY, 1980), que inclui desidratação, diafanização e emblocamento em parafina. Foram realizados 8 cortes de 2 μ m de espessura cada e corados por hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, tricrômico de Gomori para tecido conjuntivo e metenamina argêntica-ácido periódico (PAMS) para visualização de membrana basal. As lâminas foram então analisadas pelos patologistas do serviço.

4.3.2 Imunofluorescência

O outro fragmento coletado foi enviado ao Laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas da UFPR e imediatamente incluído em meio de congelamento de tecidos (Tissue Tek® / Miles - USA), sendo congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80°C. Posteriormente foram realizados

cortes criostáticos de 4 μm de espessura dispostos em lâminas coradas por hematoxilina-eosina, a fim de se observar a preservação dos glomérulos e da arquitetura renal. Para a reação da imunofluorescência direta (IFD) foram usadas quatro lâminas contendo os cortes de 4 μm de espessura fixados com solução de álcool-éter por cinco minutos a 4°C. Em seguida as lâminas foram lavadas 3 vezes por 5 minutos cada vez com solução tampão PBS (0,2 molar, pH 7,2) e cada uma incubada por 30 minutos em câmara úmida com conjugado antiglobulina humana fluorescente (FT[ab']₂, DAKO® - Denmark) das classes IgG, IgM, IgA (título 1:20) e C3 (título 1:75). As lâminas foram novamente lavadas com a solução tampão PBS e montadas com glicerina alcalina. A leitura foi realizada em microscópio de fluorescência (Carl Zeiss®, Germany) por dois observadores e os depósitos foram classificados em **segmentar**: fluorescência em algumas porções das alças capilares glomerulares; **global**: fluorescência em todas as alças capilares glomerulares; **focal**: fluorescência em menos de 50% dos glomérulos e **difuso**: fluorescência em todos os glomérulos. De acordo com o aspecto, os depósitos foram ainda divididos em **granular** e **linear**. A intensidade da fluorescência nos depósitos encontrados nas diversas localizações do tecido renal foi graduada numa escala de 0 a 3+ (0: ausente, 1+: leve, 2+: moderado, 3+: intenso).

4.4 CLASSIFICAÇÃO DA OMS

De posse dos dados de microscopia óptica e imunofluorescência, as biópsias foram classificadas de acordo com as classes morfológicas de nefrite lúpica propostas pela Organização Mundial da Saúde [OMS] (CHURG et al., 1995).

Classe I: Normal. A biópsia revela tecido renal normal por microscopia óptica e imunofluorescência.

Classe II: Mesangial. Depósitos de imunoglobulinas estão sempre presentes. As lesões são subdivididas em classe IIa e classe IIb, de acordo com a presença ou ausência de hiperplasia mesangial.

Na classe IIa o mesângio é normocelular, entretanto depósitos imunes restritos ao mesângio podem ser detectados pela imunofluorescência.

Na classe IIb os depósitos imunes mesangiais são acompanhados de proliferação mesangial leve a moderada, definida como mais do que 3 células mesangiais nas áreas mesangiais periféricas aos pólos vasculares nos cortes de 2 μm . A proliferação mesangial pode variar em distribuição, de focal a difusa, podendo envolver o tufo glomerular de forma segmentar ou global e ser acompanhada de aumento na matriz mesangial.

Tanto na classe IIa quanto na IIb não se observam depósitos na periferia das alças capilares. Túbulos, interstício e vasos sanguíneos são normais pela MO; numa pequena porcentagem dos casos, depósitos imunes podem ser encontrados pela IF na membrana basal dos túbulos e na parede dos pequenos vasos.

Classe III: Glomerulonefrite focal segmentar (associada com alterações mesangiais leves e moderadas). (a) Lesões necrosantes - "ativas", (b) lesões "ativas" e esclerosantes, (c) lesões esclerosantes.

Classe IV: Glomerulonefrite difusa (proliferação mesangial, endocapilar e mesângio-capilar severa e/ou depósitos subendoteliais extensos). (a) Sem lesões segmentares, (b) com lesões necrosantes "ativas", (c) com lesões "ativas" e esclerosantes, (d) com lesões esclerosantes.

Classe V: Glomerulonefrite membranosa. (a) Glomerulonefrite membranosa pura, (b) associada com lesões da categoria II (a) ou (b), (c) associada com lesões das categorias III ou IV.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise descritiva das variáveis foi expressa pelo uso de média, desvio padrão e mediana. Testes de normalidade compreendendo o teste “W” de Shapiro-Wilks e o teste de Kolmogorov-Smirnov, além da apreciação visual de histogramas, foram realizados no sentido de precisar o padrão de distribuição das observações. Em ambos os testes mencionados, para análise estatística considerada significativa, a hipótese de distribuição normal foi rejeitada, justificando o emprego de testes não paramétricos.

Para avaliação estatística descritiva e comparativa foram utilizados os seguintes programas: (1) *True Epistat* (Epistat Services, Richardson - Texas, USA) e (2) *Statistica for Windows*, versão 4.2, 1993 (StatSoft Inc., Tulsa - Oklahoma, USA).

5 - RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Foram estudados 30 pacientes. Vinte e oito indivíduos (93%) eram do sexo feminino e 2 (7%) do sexo masculino. A variação etária foi de 16 a 69 anos, com média de 31,3 +/- 12,2 anos (med=28,5 anos), e o tempo de duração da doença até o final da análise dos dados variou de 1 mês a 276 meses, com média de 55,43 +/- 62,74 meses (med=36,0 meses), considerando-se aqui o tempo de aparecimento dos primeiros sintomas atribuídos ao LES.

5.2. DADOS CLÍNICOS

5.2.1 Índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI)

O SLEDAI foi determinado na escala de zero a 105, onde o valor 0 representa nenhuma atividade da doença e 105 representa a atividade máxima em todos os órgãos e sistemas. O escore do SLEDAI nos pacientes estudados variou de 0 a 8, com valor igual a 0 em 11 pacientes (36,6%), entre 2-4 em 16 (53,5%); entre 4-6 em 2 (6,6%) e igual a 8 em apenas um caso (3,5%). O valor médio foi de 2,07 +/- 2.13 (med=2,0). O achado clínico mais freqüente foi *rash* malar encontrado em 11 pacientes (11/30, 36,6%), seguido por alopecia em 4 pacientes (4/30, 13,3%).

5.2.2 Dosagem da fração C3 e do complemento hemolítico total

A média das dosagens da fração C3 do complemento foi de 73,24 +/- 23,07 mg/dl (med=72,05mg/dl), variando de 42,2 mg/dl a 130 mg/dl. Apenas 2 pacientes da classe IIb (13,4%, 2/15) e 1 da classe IIa (8,4%, 1/12) tiveram

valor de C3 menor que 50 mg/dl. A média das dosagens do complemento hemolítico total (CH50) foi de 68,1+/- 26,05 U/l (med=63 U/l), variando de 20 U/l a 123 U/l. Nove pacientes da classe IIb (60%, 9/15) e 3 da classe IIa (25%, 3/12) tiveram valor de CH50 menor que 63 U/l. Nenhum paciente do grupo de glomerulonefrite classe I teve dosagem de C3 ou de CH50 menor que o valor normal.

5.2.3 Anticorpos anti-dsDNA

Os anticorpos anti-dsDNA foram positivos em 6 pacientes (20%, 6/30). Todos os pacientes com anticorpos anti-dsDNA positivos pertenciam ao grupo com glomerulonefrite mesangial da classe IIb. Não houve pacientes com anti-dsDNA positivo nas classes IIa e I.

5.3 MICROALBUMINÚRIA

A dosagem de albumina na urina de 24 horas (VN: <30 mg/24h) foi normal em 22 pacientes (22/30, 73,3%) e anormal (VN: 30-300 mg/24h) em 8 (8/30, 26,7%). O valor médio da microalbuminúria do grupo normal foi de 10,25 +/- 8,38 mg/24h (med=8,84 mg/24h), enquanto o do grupo anormal foi de 109,82 +/- 58,47 mg/24h (med= 112,12 mg/24h). O valor médio da microalbuminúria de ambos os grupos foi de 25,5 +/- 37,25 mg/24h (med=9,04 mg/24h).

5.4 BIÓPSIA RENAL

Não houve intercorrências de maior gravidade no pós biópsia-renal, do tipo dor ou hematoma no local do procedimento, hematúria macroscópica ou diminuição do volume urinário nos pacientes estudados.

5.4.1 Microscopia óptica

Pela microscopia óptica, 15 pacientes (50%) tinham glomerulonefrite mesangial e outros 15 (50%), biópsias renais normais. Nenhum tinha alteração compatível com glomerulonefrite proliferativa focal/difusa ou membranosa.

5.4.2 Imunofluorescência

Padrão granular típico, observado pela imunofluorescência, com depósitos de imunoglobulinas e complemento em alças capilares e áreas mesangiais, foi visto em 27 biópsias (90% dos casos). Somente 3 (10%) foram negativas tanto na imunofluorescência, como também na microscopia óptica. O depósito de imunoglobulina mais freqüente foi o de IgM, em 25 biópsias (83%), seguido pelo de C3 (36,6%), de IgG (30%) e de IgA (20%). Em 63% dos casos (17/27) foram observados depósitos de IgM em combinação com mais de uma imunoglobulina. IgM isolada ou em combinação com C3 foi encontrada em 29,6%.

O padrão de comprometimento mais freqüente foi o depósito granular segmentar difuso em alças capilares, em 19 biópsias (63,3%), seguido pelo depósito granular global difuso em alças capilares, em 13 biópsias (43,3%). Comprometimento granular da fração C3 do complemento em cápsula de Bowman foi observado em 2 biópsias (DC & JBA) do grupo com glomerulonefrite classe II; e comprometimento linear subendotelial por IgA foi observado em outras 2 biópsias, uma do grupo IIb e outra do grupo IIa. Comprometimento em células mesangiais com depósito de IgM foi observado numa biópsia do grupo IIa (JA) e depósito de IgG-IgM-C3 em túbulos renais foi observado numa biópsia do grupo IIb (RPS).

A intensidade máxima da fluorescência ocorreu contra imunoglobulina IgM depositada em padrão granular em alças capilares e túbulos renais num paciente, e contra a imunoglobulina IgA depositada em padrão linear global difuso em endotélio. A combinação mais freqüente entre depósitos imunofluorescentes ao longo da membrana basal das alças capilares foi a de granular segmentar difuso associado ao de granular global difuso.

5.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, MICROALBUMINÚRIA E ACHADOS DE BIÓPSIA RENAL

5.5.1 Classe OMS I

Os dados clínico-laboratoriais e de microalbuminúria dos pacientes da classe OMS I estão demonstrados na **tabela 1**.

A média de idade dos pacientes era 36,3 +/- 14,6 anos (med= 41 anos), variando entre 20 e 48 anos. O tempo médio de duração da doença foi de 27,3 +/- 17,0 meses (med=18,0 meses) com variação entre 12 e 276 meses. A média do índice de atividade do lúpus eritematoso (SLEDAI) foi de 2,0 +/- 2,0 (med=2,0) sendo *rash* malar e miosite as alterações clínicas encontradas. A média de microalbuminúria na urina foi de 18,25 +/- 23,04 $\mu\text{g}/\text{min}$ (med= 8,06 $\mu\text{g}/\text{min}$). A média da dosagem da fração C3 do complemento foi de 113,7 +/- 20,9 mg/dl (med=110 mg/dl) e a média da dosagem da fração hemolítica do complemento foi de 105 +/- 18 U/l (med= 105 U/l). Não houve positividade para anticorpos anti-dsDNA neste subgrupo de pacientes.

A biópsia renal não mostrou alterações na microscopia óptica ou na imunofluorescência.

TABELA 1 – DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE OMS I

PACIENTE	IDADE/SEXO (anos)	EVOLUÇÃO Anos/Meses	TRATAMENTO	SLE-DAI	C3 (mg/dL)	CH50 (U/l)	A-DNA	μALB μg/min	μALB mg/24hs
H F S	48 / F	1 ano	P.60, Cl.250	4-miosite	90	87	n.r.	2,05	2,95
L R P S	41 / F	23 anos	Sem	2-rash	130	123	n.r.	44,63	64,27
E F R	20 / F	3 anos	P.10	0	121	105	n.r.	8,06	11,61
MÉDIA±dp	36,3±14,6 anos	27,3±17,0 meses		2,0±2,0	113,7±20,9	105,0±18,0		18,25±23,04	26.3±33,2

F = feminino; M = masculino; P = prednisona; Cl = cloroquina; n.r. = não reator; C3 = fração C3 do complemento; CH50 – complemento hemolítico total; A-DNA = anticorpo anti-dsDNA; μALB = microalbuminúria.

5.5.2 Classe OMS IIa

Os dados clínico-laboratoriais, de microalbuminúria e dos achados de biópsia renal dos pacientes da classe OMS IIa estão demonstrados nas tabelas 2 e 3.

A média de idade dos pacientes era de 36,58 +/- 15,1 anos (med=31 anos), variando entre 16 e 37 anos. O tempo médio de duração da doença foi de 39,0 +/- 34,8 meses (med=18,0 meses), com variação entre 1 mês e 108 meses. A média do índice de atividade (SLEDAI) foi de 2,66 +/- 2,61 (med=2,0), sendo alopecia e *rash* malar as alterações mais freqüentes. A média da microalbuminúria na urina de 24 horas foi de 9,4 +/- 8,2 $\mu\text{g}/\text{min}$ (med=6,93 $\mu\text{g}/\text{min}$). A fração C3 do complemento teve o valor médio de 74,9 +/- 22,0 mg/dl (med=77,95mg/dl). e a fração hemolítica do complemento o valor médio de 71,6 +/- 20,3 U/l (med=72,5 U/l).

Não houve positividade para anticorpos anti-dsDNA neste subgrupo de pacientes.

Na biópsia renal, não houve alteração na microscopia óptica em nenhum dos pacientes deste subgrupo. Já na imunofluorescência - positiva em 12 biópsias - o tipo de depósito mais freqüente foi o granular segmentar difuso em alças capilares (10/12, 83,3%) e a imunoglobulina mais comum foi IgM (8/12, 66,6%), seguida por IgG (4/12, 33,3%); e em 2 casos, depósito de C3 associado à IgA. Os depósitos granulares globais difusos em alças capilares foram encontrados em 4 casos (33,3%), sendo a IgM a imunoglobulina mais comum (3/4, 75%). Em um caso foi observado depósito linear subendotelial difuso de IgA, intenso (3+).

TABELA 2 – DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE MESANGIAL CLASSE OMS II a

PACIENTE	IDADE/SEXO (anos)	EVOLUÇÃO Anos/Meses	TRATAMENTO	SLE-DAI	C3 (mg/dL)	CH50 (U/l)	A-DNA	μALB μg/min	μALB mg/24hs
DGR	29 / F	2 anos	P.20	4-artrite	88	74	n.r.	1,43	2,06
MRLP	39 / F	4 anos	P.5	0	64,2	85	n.r.	5,65	8,14
STS	32 / F	6 meses	P.30	6-miosite complemento	43	33	n.r.	10,66	15,35
JA	28 / F	1ano,9 m.	P.7,5	0	54	71	n.r.	8,21	11,82
DRGL	31 / F	1 ano	Cl.250	2-rash	75,5	55,5	n.r.	3,01	4,33
DNO	25 / F	1 mês	P.40	2-pleurisia	64,9	80	n.r.	28,0	40,32
ESM	65 / F	9 anos	P.10	0	126	62	n.r.	0,74	1,07
RBF	31 / F	5 anos	P.10	0	90	52	n.r.	14,28	20,56
GPL	69 / M	6 anos	Cl.250	4-alopécia rash	80,6	100	n.r.	11,71	16,86
SS	22 / F	1 ano,9 m.	P.20, Cl.250	8-vasculite	81	104	n.r.	20,07	28,9
MSG	40 / F	7 anos	Cl.250	2-rash	51,5	81	n.r.	5,06	7,29
DAL	28 / F	1 ano	P.5	4-alopécia	80,4	62	n.r.	3,69	5,31
MÉDIA ±dp	36,6±15,1 anos	39,0±34,8 meses		2,66±2,61	74,9±22,0	71,6±20,3		9,4±8,2	13.50±11.8

F = feminino; M = masculino; P = prednisona; Cl = cloroquina; n.r. = não reator; C3 = fração C3 do complemento; CH50 – complemento hemolítico total; A-DNA = anticorpo anti-dsDNA; μALB = microalbuminúria.

**TABELA 3 – DADOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA E
IMUNOFLUORESCÊNCIA EM PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE
MESANGIAL CLASSE OMS II a**

PACIENTE	M O	IMUNOFLUORESCÊNCIA			
		GSDA	GGDA	GCM	LGD
DGR	S/alt.	IgM+	-----	-----	-----
MRLP	S/alt.	IgM++IgG+	-----	-----	-----
STS	S/alt.	IgM+	IgA++IgG+ C3++	-----	-----
JA	S/alt.	IgA++C3+	-----	IgM+	-----
DRGL	S/alt.	-----	IgM+	-----	-----
DNO	S/alt.	IgM+IgG+	-----	-----	-----
ESM	S/alt.	IgM+IgG+	-----	-----	-----
RBF	S/alt.	IgG++	IgA+IgM+	-----	-----
GPL	S/alt.	IgM+	-----	-----	-----
SS	S/alt.	IgM+	-----	-----	-----
MSG	S/alt.	IgM+	-----	-----	-----
DAL	S/alt.	-----	IgM++C3+	-----	IgA+++

MO = microscopia óptica; GNM = glomerulonefrite mesangial; GSDA = granular segmentar difuso em alças capilares; GGDA = granular global difuso em alças capilares; GCM = granular em células mesangiais; LGD = linear granular difuso; + = leve; ++ = moderado; +++ = intenso.

5.5.3 Classe OMS IIb

Os dados clínico-laboratoriais, de microalbuminúria e dos achados de biópsia renal dos pacientes da classe OMS IIb, estão demonstrados nas tabelas 4 e 5.

A média de idade era de 26,1 +/- 6,3 anos (med=31 anos), variando entre 16 e 37 anos. Ao se desconsiderar os pacientes com GN classe I que apresentaram MO e IF normais e escolhendo-se como variáveis independentes GN classe IIa e IIb, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0.029$) de idade entre as duas classes. O tempo médio de duração da doença foi de 58,1 +/- 57,7 meses (med=46,0 meses) com variação entre 9 meses e 240 meses. A média do índice de atividade do lúpus eritematoso (SLEDAI) foi de 1,6 +/- 1,72 (med=2,0). O achado clínico mais freqüente foi *rash* malar em 40% (6/15). A média da microalbuminúria na urina de 24 horas foi de 39,94 +/- 47,83 $\mu\text{g}/\text{min}$ (med=12,0 $\mu\text{g}/\text{min}$). A fração C3 do complemento teve valor médio de 63,8 +/- 14,5 mg/dl (med=63,1 mg/dl), e a fração hemolítica do complemento (CH50) o valor médio foi de 57,9 +/- 24,95 U/l (med=54 U/l).

Os anticorpos anti-dsDNA foram positivos em 6 (40%) dos casos. Quando desconsiderados os pacientes com GN classe I, e escolhidos como variáveis independentes os pacientes com GN classe IIa e IIb e positividade ou não para anticorpos anti-dsDNA, a correlação entre anticorpos anti-dsDNA positivos e a GN classe IIb apresentou significância estatística (teste do chi-quadrado de Pearson, com correção de Yates; $p < 0,02$, *two-tailed*).

Num segundo grupo de análises, quando escolhidas como variáveis as respostas de anti-dsDNA, foi observada uma diferença estatisticamente

TABELA 4 – DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE MESANGIAL CLASSE OMS II b

PACIENTE	IDADE/SEXO (anos)	EVOLUÇÃO Anos/Meses	TRATAMENTO	SLE-DAI	C3 (mg/dL)	CH50 (U/l)	A-DNA	μALB μg/min	μALB mg/24hs
C A	32/F	1 ano, 2 meses	P.10, Cl.250	0	82,0	43,5	1:16	1,52	2,19
R A	27/F	7 anos	P.10, Cl.250	2-rash	51,5	54,0	1:4	6,63	9,55
J B A	21/F	1 ano	P.20	2-complemento	85,6	20,0	n.r.	1,14	1,64
D C	23/F	2 anos	P. 5, Cl.150	4-pleurisia, pericardite	40,5	83,0	1:4	76,72	110,48
R S	18/F	4 anos	P.10, Cl.150	6-alopécia, rash discóide, complemento	58,0	20,0	1:32	32,03	46,12
C S	23/F	6 anos	P.10, Cl.150	0	53,4	42,0	1:16	90,99	131,03
J M S	37/M	20 anos	Cl.150; Th.100	2-rash	42,2	64,0	n.r.	79,0	113,76
R P S	27/F	5 anos	P.15, Cl.250	2-rash	66,0	49,0	n.r.	115,4	166,18
R G C	26/F	3 anos,10 meses	P.5	0	74,3	62,0	n.r.	7,10	10,22
M W R	30/F	8 anos	P.5, Cl.250	2-rash	69,8	106,0	n.r.	20,12	28,97
S T S	34/F	6 anos, 9 meses	Sem	2-rash	76,7	73,0	n.r.	1,68	2,42
I A C	23/F	9 meses	Cl. 250	0	83,0	60,0	n.r.	9,87	14,21
S O	16/F	1 ano, 7 meses	Cl. 250	2-alopécia	63,0	100,0	n.r.	143,34	206,41
M A A A	34/F	2 anos, 6 meses	P.40	0	59,0	47,0	1:2	12,0	17,28
V S A	20/F	3 anos	P.15, Cl.400	0	52,0	45,0	n.r.	1,97	2,84
MÉDIA±dp	26,1±6,3 anos	58,1±57,7 meses		1,6±1,72	63,8±14,5	57,9±24,9		39,9±47,8	57,5±68,9

F = feminino; M = masculino; P = prednisona; Cl = cloroquina; sem = sem medicação; n.r. = não reator; C3 = fração C3 do complemento; CH50 – complemento hemolítico total; A-DNA = anticorpo anti-dsDNA; μALB = microalbuminúria.

TABELA 5 – DADOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA E IMUNOFLUORESCÊNCIA EM PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE MESANGIAL CLASSE OMS II b

PACIENTE	M O	IMUNOFLUORESCÊNCIA						
		GSDA	GSGA	GGDA	GSDC	GGDV	LGD	GTR
CA	GNM	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----
RA	GNM	IgM++C3++	-----	-----	-----	-----	-----	-----
JBA	GNM	C3++	IgA+	IgM++IgG+	C3++	-----	-----	-----
DC	GNM	C3++	-----	IgM++IgG+	C3++	-----	-----	-----
RS	GNM	IgG+	-----	IgA++IgM+	-----	-----	-----	-----
				C3+				
CS	GNM	IgA+	IgG+++IgM++	-----	-----	-----	-----	-----
			C3++					
JMS	GNM	-----	-----	IgM++	-----	-----	IgA++	-----
RPS	GNM	-----	-----	IgM+++IgG++	-----	-----	-----	IgG+++IgM++
				C3++				C3++
RGC	GNM	IgA++IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MWR	GNM	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----
STS	GNM	IgG+	-----	-----	-----	-----	-----	-----
IAC	GNM	-----	-----	C3++	-----	C3++	-----	-----
SO	GNM	-----	-----	IgA+IgM++	-----	-----	-----	-----
MAAA	GNM	-----	-----	IgM++	-----	-----	-----	-----
VSA	GNM	-----	-----	IgM+IgG++	-----	-----	-----	-----
				C3++				

M O = microscopia óptica; GNM = glomerulonefrite mesangial; GSDA = granular segmentar difuso em alças capilares; GSGA = granular segmentar global em alças capilares; GGDA = granular global difuso em alças capilares; GSDC = granular segmentar difuso em cápsula de Bowman; GGDV = granular global difuso em vasos; GCM = granular em células mesangiais; LGD = linear granular difuso; GTR = granular em túbulos renais; + = leve; ++ = moderado; +++ = intenso.

significativa entre os níveis diminuídos de CH50 e positividade para anticorpos anti-dsDNA ($p < 0,029$).

Na microscopia óptica, todos os pacientes apresentaram hiper celularidade mesangial, caracterizando a GN mesangial. Na imunofluorescência, o depósito mais freqüente foi o granular em alças capilares observando-se um padrão de distribuição difusa tanto segmentar quanto global. O tipo de imunoglobulina mais comumente observada foi a IgM, tanto no padrão segmentar (4/15, 26,6%) quanto no difuso (8/15, 53,3%), seguida pela fração C3 do complemento observada quatro vezes em ambos os padrões (4/15, 26,6%). Num caso se observou o depósito linear subendotelial global difuso de IgA.

A avaliação da existência ou não de diferença nos níveis de microalbuminúria nas classes I, IIa e IIb foi realizada pela aplicação do teste de Kruskal-Wallis. Este teste avalia a hipótese de que amostras diferentes na comparação foram coletadas da mesma distribuição ou de distribuições com a mesma mediana. Quando significativo, ele revela diferenças significativas entre os grupos experimentais analisados. Em relação à microalbuminúria, não houve subsídios suficientes para a rejeição da hipótese de níveis iguais de microalbuminúria nas três classes de pacientes.

5.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, BIÓPSIA RENAL E MICROALBUMINÚRIA NORMAL E ANORMAL

5.6.1 Microalbuminúria normal

Os dados clínico-laboratoriais e achados de biópsia renal nos pacientes com microalbuminúria normal, estão demonstrados nas **tabelas 6 e 7**.

Microalbuminúria normal (valor <30 mg/24h) foi encontrada em 22 casos (22/30, 73,3%) e seu valor médio foi de $10,25 \pm 8,38$ mg/24h (med=8.84 μ g/min). Dos 22 casos, 11 (50%, 11/22) foram classificados como glomerulonefrite classe IIa, 9 (41%, 9/22) como glomerulonefrite classe IIb e 2 (9,1%, 2/22) como glomerulonefrite classe I. A média de idade encontrada nestes pacientes era de $33,14 \pm 12,92$ anos (med=30,5 anos), com variação entre 20 e 69 anos. O tempo médio de duração da doença foi de $42,0 \pm 32,2$ meses (med=33,0 meses) e o índice de atividade do lúpus eritematoso apresentou a média de $1,9 \pm 2,3$ (med=1,0). *Rash* malar foi o achado clínico mais comum nos pacientes (6/22, 27,7%), seguido por alopecia e miosite. A taxa média da fração C3 do complemento de $76,3 \pm 20,8$ mg/dl (med=78,55 mg/dl) e a da fração hemolítica total do complemento foi de $67,4 \pm 23,8$ U/l (med=62 U/l). Os anticorpos anti-dsDNA foram positivos em 3 pacientes (15%).

Na biópsia renal, a análise por microscopia óptica mostrou fragmentos sem alteração em 13 casos (60%) e glomerulonefrite mesangial em 9 (40%). Na imunofluorescência, os depósitos mais freqüentes foram os granulares em alças capilares, observando-se distribuição segmentar difusa em 10 casos (50%) e distribuição global difusa em 5 (25%); em 3 casos (15%) houve co-existência de depósito granular segmentar difuso e global difuso em alças capilares. O tipo de imunoglobulina mais freqüente nos depósitos segmentares difusos foi a IgM em 9 casos, seguida pela IgG em 4 e pela fração C3 do complemento em 3. No padrão global difuso, depósito de IgM foi encontrado em 6 casos, seguido por depósito de C3 em 4 e por depósito de IgG em 3. Depósito linear subendotelial difuso de IgA foi observado num

TABELA 6 – DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA NORMAL

PACIENTE	IDADE/SEXO (anos)	EVOLUÇÃO Anos/Meses	TRATAMENTO	SLE-DAI	C3 (mg/dL)	CH50 (U/l)	A-DNA	μALB μg/min	μALB mg/24hs
DGR	29 / F	2 anos	P.20	4-artrite	88	74	n.r.	1,43	2,06
MRLP	39 / F	4 anos	P.5	0	64,2	85	n.r.	5,65	8,14
STS	32 / F	6 meses	P.30	6-miosite complemento	43	33	n.r.	10,66	15,35
J A.	28 / F	1ano,9 m.	P.7,5	0	54	71	n.r.	8,21	11,82
DRGL	31 / F	1 ano	Cl.250	2-rash	75,5	55,5	n.r.	3,01	4,33
ESM	65 / F	9 anos	P.10	0	126	62	n.r.	0,74	1,07
RBF	31 / F	5 anos	P.10	0	90	52	n.r.	14,28	20,56
GPL.	69 / M	6 anos	Cl.250	4-alopécia rash	80,6	100	n.r.	11,71	16,86
SS	22 / F	1 ano,9 m.	P.20, Cl.250	8-vasculite	81	104	n.r.	20,07	28,9
MSG	40 / F	7 anos	Cl.250	2-rash	51,5	81	n.r.	5,06	7,29
DAL	28 / F	1 ano	P.5	4-alopécia	80,4	62	n.r.	3,69	5,31
CA	32/F	1 ano, 2 meses	P.10, Cl.250	0	82,0	43,5	1:16	1,52	2,19
RA	27/F	7 anos	P.10, Cl.250	2-rash	51,5	54,0	1:4	6,63	9,55
JBA	21/F	1 ano	P.20	2-complemento	85,6	20,0	n.r.	1,14	1,64
HFS	48 / F	1 ano	P.60, Cl.250	4-miosite	90,0	87,0	n.r.	2,05	2,95
RGC	26/F	3 anos,10 meses	P.5	0	74,3	62,0	n.r.	7,10	10,22
MWR	30/F	8 anos	P.5, Cl.250	2-rash	69,8	106,0	n.r.	20,12	28,97
STS	34/F	6 anos, 9 meses	Sem	2-rash	76,7	73,0	n.r.	1,68	2,42
IAC	23/F	9 meses	Cl. 250	0	83,0	60,0	n.r.	9,87	14,21
MAAA	34/F	2 anos, 6 meses	P.40	0	59,0	47,0	1:2	12,0	17,28
VSA	20/F	3 anos	P.15, Cl.400	0	52,0	45,0	n.r.	1,97	2,84
EFR	20 / F	3 anos	P.10	0	121,0	105,0	n.r.	8,06	11,61
MÉDIA±dp	33,14±12,9 anos	42,0±32,2 meses		1,9±2,3	76,3±20,8	67,4±23,8		7,12±5,8	10,25±8,4

F = feminino; M = masculino; P = prednisona; Cl = cloroquina; sem = sem medicação; n.r. = não reator; C3 = fração C3 do complemento; CH50 – complemento hemolítico total; A-DNA = anticorpo anti-dsDNA; μALB = microalbuminúria.

TABELA 7 – DADOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA E IMUNOFLUORESCÊNCIA EM PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA NORMAL

PACIENTE	M O	IMUNOFLUORESCÊNCIA							
		G S D A	G S G A	G G D A	G S D C	G G D V	G C M	L G D	G T R
D G R	S/alt.	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
M R L P	S/alt.	IgM++IgG+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
S T S	S/alt.	IgM+	-----	IgA++IgG+	-----	-----	-----	-----	-----
				C3++					
J A	S/alt.	IgA++C3+	-----	-----	-----	-----	IgM+	-----	-----
D R G L	S/alt.	-----	-----	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----
E S M	S/alt.	IgM+IgG+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
R B F	S/alt.	IgG++	-----	IgA+IgM+	-----	-----	-----	-----	-----
G P L	S/alt.	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
S S	S/alt.	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
M S G	S/alt.	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
D A L	S/alt.	-----	-----	IgM++C3+	-----	-----	-----	IgA+++	-----
C A	G N M	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
R A	G N M	IgM+C3+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
J B A	G N M	C3++	IgA+	IgM++IgG+	C3++	-----	-----	-----	-----
H F S	S/alt.	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
R G C	G N M	IgA++IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
M W R	G N M	IgM+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
S T S	G N M	IgG+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
I A C	G N M	-----	-----	C3++	-----	C3++	-----	-----	-----
M A A A	G N M	-----	-----	IgM++	-----	-----	-----	-----	-----
V S A	G N M	-----	-----	IgM+IgG++	-----	-----	-----	-----	-----
E F R	S/alt.	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

M O = microscopia óptica; s/alt. = sem alterações; G N M = glomerulonefrite mesangial; G S D A = granular segmentar difuso em alças capilares; G S G A = granular segmentar global em alças capilares; G G D A = granular global difuso em alças capilares; G S D C = granular segmentar difuso em cápsula de Bowman; G G D V = granular global difuso em vasos; G C M = granular em células mesangiais; L G D = linear granular difuso; G T R = granular em túbulos renais; + = leve; ++ = moderado; +++ = intenso.

único caso. Dois pacientes não apresentaram depósitos na imunofluorescência (10%).

5.6.1 Microalbuminúria anormal

Os dados clínico-laboratoriais e os achados de biópsia renal nos pacientes portadores de microalbuminúria anormal estão demonstrados nas tabelas 8 e 9.

Microalbuminúria anormal (taxa: 30-300 mg/24h) foi encontrada em 8 casos (8/30, 26,7%) e seu valor médio foi de 109,8 +/- 58,5 mg/24h (med=111,76 mg/24h); destes, 6 casos (75%, 6/8) foram classificados como glomerulonefrite classe IIb, e apenas 1 (12,5%, 1/8) como glomerulonefrite classe IIa e outro (12,5%, 1/8) como glomerulonefrite classe I. A média de idade desses pacientes era de 26,25 +/- 8,7 anos (med= 24 anos), com variação entre 16 e 41 anos, valor estatisticamente menor ($p < 0.029$) que o do grupo normal. O tempo de duração médio da doença foi de 92,5 +/- 105,12 meses (med=54,0 meses) e a média do índice de atividade do lúpus eritematoso foi 2,5 +/- 1,8 (med=2,0), sendo *rash* malar o achado clínico mais comum, observado em 50% dos pacientes.

A média da dosagem da fração C3 do complemento foi 55,13 +/- 9,8 mg/dl (med= 55,7 mg/dl) e a da fração hemolítica total (CH50) foi de 70,1 +/- 33,3 U/l (med=72 U/l). O valor médio de C3 foi menor do que o encontrado para o grupo normal, e este achado foi estatisticamente significativo ($p < 0,0098$). Mas ainda, a análise de correlações pelo coeficiente de Spearman-R, mostrou um valor de -0,482 ($p < 0,0069$) inversamente proporcional entre microalbuminúria e níveis de C3. Tal correlação não foi significativa em relação aos níveis de CH50.

TABELA 8 – DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA ANORMAL

PACIENTE	IDADE/SEXO (anos)	EVOLUÇÃO Anos/Meses	TRATAMENTO	SLE-DAI	C3 (mg/dL)	CH50 (U/l)	A-DNA	μALB μg/min	μALB mg/24hs
D N O	25 / F	1 mês	P.40	2-pleurisia	64,9	80	n.r.	28,0	40,32
D C	23 / F	2 anos	P. 5, Cl.150	4-pleurisia, pericardite	40,5	83,0	1:4	76,72	110,48
R S	18 / F	4 anos	P.10, Cl.150	6-alopécia, rash discóide, complemento	58,0	20,0	1:32	32,03	46,12
C S	23 / F	6 anos	P.10, Cl.150	0	53,4	42,0	1:16	90,99	131,03
J M S	37 / M	20 anos	Cl.150; Th.100	2-rash	42,2	64,0	n.r.	79,0	113,76
R P S	27 / F	5 anos	P.15, Cl.250	2-rash	66,0	49,0	n.r.	115,4	166,18
S O	16 / F	1 ano, 7 meses	Cl. 250	2-alopécia	63,0	100,0	n.r.	143,34	206,41
L R P S	41 / F	23 anos	Sem	2- rash	53,0	123,0	n.r.	44,63	64,27
MÉDIA±dp	26,25±8,7 anos	92,5±105,1 meses		2,5±1,8	55,13±9,8	70,1±33,3		76,3±40,6	109,8±58,5

F = feminino; M = masculino; P = prednisona; Cl = cloroquina; sem = sem medicação; n.r. = não reator; C3 = fração C3 do complemento; CH50 – complemento hemolítico total; A-DNA = anticorpo anti-dsDNA; μALB = microalbuminúria.

TABELA 9 – DADOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA E IMUNOFLUORESCÊNCIA EM PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA ANORMAL

PACIENTE	M O	IMUNOFLUORESCÊNCIA							
		G S D A	G S G A	G G D A	G S D C	G G D V	G C M	L G D	G T R
D N O	S/alt.	IgM+IgG+	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
D C	G N M	C3++	-----	IgM++IgG+	C3++	-----	-----	-----	-----
R S	G N M	IgG+		IgA++IgM+C3+	-----	-----	-----	-----	-----
C S	G N M	IgA+	IgG++IgM++ C3++	-----	-----	-----	-----	-----	-----
J M S	G N M	-----	-----	IgM+	-----	-----	-----	IgA++	-----
R P S	G N M	-----	-----	IgM+++IgG++ C3++	-----	-----	-----	-----	IgG++IgM++ C3++
S O	G N M			IgA+IgM++	-----	-----	-----	-----	-----
L R P S	S/alt.	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

M O = microscopia óptica; s/alt. = sem alterações; G N M = glomerulonefrite mesangial; G S D A = granular segmentar difuso em alças capilares; G S G A = granular segmentar global em alças capilares; G G D A = granular global difuso em alças capilares; G S D C = granular segmentar difuso em cápsula de Bowman; G G D V = granular global difuso em vasos; G C M = granular em células mesangiais; L G D = linear granular difuso; G T R = granular em túbulos renais; + = leve; ++ = moderado ++; +++ = intenso.

Os anticorpos anti-dsDNA foram positivos em somente 3 pacientes (37,5%). Quando a positividade para anticorpos anti-dsDNA serviu como variável independente, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre níveis de CH50 (73,06 +/- 25,2 U/l vs. 48,25 +/- 20,25 U/l) diminuídos e anticorpos anti-dsDNA positivos ($p < 0,024$).

Na biópsia renal a lesão mais freqüente foi glomerulonefrite mesangial IIb em 6 pacientes (6/8, 75%), houve um caso de glomerulonefrite mesangial IIa e outro de biópsia normal tanto na microscopia óptica quanto na imunofluorescência. Na imunofluorescência, o padrão de depósito mais comum foi o granular segmentar difuso em alças capilares, observado em 6 biópsias (6/8, 75%). Tanto o depósito de IgM quanto o de C3 foram observados em 3 biópsias cada. O padrão granular global e difuso em alças capilares foi observado em 5 biópsias (5/8, 62,5%) - coexistindo com o padrão granular segmentar difuso em 2 biópsias - e o tipo de depósito mais comum foi o de IgM (5/8, 62,5%), seguido pelo de C3 e de IgG em 2 biópsias cada. O padrão linear subendotelial difuso de IgA foi observado em uma biópsia com microalbuminúria anormal. Num único caso não se observou depósitos na imunofluorescência.

6 - DISCUSSÃO

6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

6.1.1 Distribuição por sexo e idade no LES

A distribuição por sexo e idade mostra que a população de pacientes portadores de LES deste estudo apresenta algumas características esperadas para a doença: constitui-se de 93% de mulheres e 90% de jovens (tinham entre 14 e 40 anos na época da realização do estudo). Esses dados correspondem aos de ZIMMERMANN et al. (1997), que obtiveram um perfil demográfico semelhante em sua série de pacientes com LES em acompanhamento no mesmo hospital onde esta pesquisa foi realizada.

O LES é mais prevalente em mulheres, principalmente no seu período reprodutivo. Noventa por cento dos pacientes, na maior parte dos estudos de LES, são mulheres. Para o grupo etário entre 14-64 anos, as razões das taxas de incidência relacionadas com sexo e idade mostram um aumento de 6 a 10 vezes para o sexo feminino, o que não é observado em pacientes com menos de 14 anos ou com mais de 65 anos. Esse efeito de sexo e idade nas taxas de incidência e prevalência da doença sugere que as mudanças hormonais que ocorrem durante a puberdade e a menopausa interferem na patogênese (HOCHBERG, 1990). Além do seu efeito sobre a incidência e prevalência, é possível que idade, sexo, raça e condição sócio-econômica podem influenciar a expressão da doença pois foi mostrado que anticorpos anti-RNP e Sm, lesões de pele discóides, cilindros celulares e serosite são mais comuns entre pacientes negros com LES (WARD & STUDENSKI, 1990).

6.2 DADOS CLÍNICOS

6.2.1 Índice de atividade

O índice de atividade do lúpus eritematoso (SLEDAI) variou de 0 a 8 nos pacientes estudados, com média de 2,0 +/- 2,03. Não houve paciente com atividade grave da doença (SLEDAI >10). Esta investigação foi uma das primeiras a utilizar o escore do SLEDAI como medida da atividade da doença em pacientes com LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial, residindo, neste fato, uma de suas peculiaridades, não encontrada em outros estudos. NOSSENT et al. (1991) utilizaram o SLEDAI para determinar a evolução do transplante renal em pacientes com LES, comparando a atividade da doença antes e depois da cirurgia. Utilizando esse índice, verificaram que a atividade mais grave da doença não afetou a sobrevida do enxerto, e após o transplante essa atividade regrediu, bem como a incidência global de exacerbações do LES. Já GONZÁLEZ-CRESPO et al. (1996), em sua análise sobre a evolução a longo prazo de 20 pacientes com nefrite lúpica silenciosa, encontraram valor médio do SLEDAI igual a zero, o que não difere muito do valor de 2,0 encontrado nesta casuística.

Comparando as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes aqui estudados com as relatadas em outros estudos da literatura internacional (DUBOIS & TUFFANELLI, 1964; ESTES & CHRISTIAN, 1971; HOCHBERG et al., 1985; WARD & STUDENSKI, 1990; WORRAL et al., 1990; PISTINER et al., 1991), observa-se, que depois das anormalidades músculo-esqueléticas, as cutâneas foram as mais freqüentes em todas as pesquisas, inclusive nesta, onde *rash* malar foi observado em 36,6% dos pacientes.

6.2.2 Níveis de complemento

Os valores médios dos níveis de complemento, aferidos tanto pelo complemento hemolítico total (CH50) quanto pela fração C3, foram normais nos pacientes estudados. Nos portadores de GN classe IIb foram encontrados valores anormalmente baixos de C3 em 3 pacientes, enquanto que CH50 anormal foi observado em 15, valor que coincide com a literatura onde 1/3 dos pacientes com GN mesangial podem apresentar níveis anormais de complemento (POLLAK et al., 1973; BALDWIN et al., 1977; APPEL et al., 1978; CAMERON et al., 1979; KANT et al., 1981; MORROW et al., 1982; TATENO et al., 1983).

VAUGHAN et al. (1961) foram os primeiros a demonstrar que os níveis séricos de complemento estão diminuídos em pacientes com LES. Na seqüência, vários estudos demonstraram que existe associação dos níveis de CH50 e C3 com a atividade clínica da doença e que indivíduos com LES e doença renal tendem a apresentar níveis médios de CH50 e C3 menores do que os doentes sem doença renal (LLOYD & SCHUR, 1981; SWAAK, GORENWOLD, BRONSVELD, 1986).

LLOYD et al. (1981) observaram em seu estudo níveis médios mais baixos de CH50, C1q, C4 e C3 em pacientes que tinham tanto nefrite ativa quanto manifestações extra-renais ativas. Dos pacientes com doença renal ativa (com ou sem manifestações extra-renais), 87% tinham baixos níveis de CH50, 80% tinham C1q e C4 baixos e 68% tinham níveis baixos de C3. Em contraste, entre os pacientes apenas com manifestações extra-renais ativas, 50% tinham CH50 e C1q baixos, 62% tinham baixos níveis de C4 e 37% tinham C3 diminuído.

6.2.3 Anticorpos anti-dsDNA

A prevalência de anticorpos anti-dsDNA em LES relatada na literatura internacional apresenta grandes variações, de 28% em HOCHBERG et al. (1985) a 78% em CERVERA et al. (1993). Anticorpos anti-dsDNA ocorreram em 20% dos pacientes, resultados esses similares aos encontrados por TAKAYASU et al. (1992) (18%), GOLDFARB et al. (1981) (35%) e CONSTALLAT & COIMBRA (1995) (36%). No entanto deve-se ressaltar que alguns fatores como a época em que os testes foram realizados, se durante a atividade da doença ou não, além do número de vezes em que os mesmos são testados e se houve ou não tratamento anterior com corticóide, podem influenciar a positividade de auto-anticorpos circulantes, especialmente dos anti-dsDNA. O único trabalho consultado que fornece tais informações foi o de GOLDFARB et al. (1981), segundo o qual 50% dos pacientes estavam em remissão quando o teste anti-dsDNA foi realizado, o que justificaria sua baixa positividade.

A aferição dos níveis de anti-dsDNA sérico tem duas aplicações clínicas úteis: a primeira é que altos títulos desses anticorpos têm especificidade para LES maior que 90%, sendo portanto úteis para o diagnóstico da doença; a segunda é que títulos em ascensão devem alertar o clínico para a possibilidade de uma recaída iminente da doença, e títulos elevados (especialmente se associados com baixos níveis de complemento sérico) sugerem risco aumentado para nefrite lúpica (HAHN & TSAO, 1993).

6.3 MICROALBUMINÚRIA

Apesar de a microalbuminúria ter sido normal em 22 pacientes ($VN \leq 30 \text{mg}/24\text{h}$) (73%), ela apresentou-se anormal em 8 ($VN = 30-300 \text{mg}/24\text{h}$)

(27%), número significativo de pacientes dado o tamanho da amostra. É possível questionar se as características da população no presente estudo que incluiu pacientes com LES clinicamente estáveis e em acompanhamento a longo prazo, não tenham influenciado no resultado da dosagem de microalbuminúria. Além disso, também é possível que tratamento anterior com corticóide nesses pacientes venha a subestimar a real prevalência da microalbuminúria; tendo em vista o estudo de TERAJ et al. (1987) onde houve diminuição do nível de albumina urinária nos pacientes com LES e nefrite subclínica, após o tratamento com corticóide.

O valor médio global aumentado da microalbuminúria nos pacientes sem nefrite ativa indica a existência de permeabilidade glomerular alterada à albumina persistentemente. Explicações possíveis para tal alteração incluem tanto inflamação glomerular quanto início de esclerose glomerular com hiperperusão e hipertrofia dos glomérulos remanescentes (CHAGNAC et al., 1989). Outra explicação possível para a alteração da função glomerular em pacientes sem história de nefrite é que eles são de fato portadores de nefrite subclínica (O'DELL et al., 1985; WOOLF et al., 1979; BENNETT et al., 1977; MAHAJAN et al., 1977), e provavelmente inflamação glomerular ou esclerose são responsáveis por excreção urinária de albumina.

Alterações na função glomerular também podem ser secundárias à produção alterada de substâncias vasoativas ou pró-inflamatórias que podem preceder lesão estrutural dos glomérulos. Já se demonstrou que ocorre síntese anormal de prostanóides em pacientes com LES sem diagnóstico anterior de nefrite (KIMBERLY et al., 1978). A fim de determinar a significância clínica dessas observações, optou-se aqui por realizar biópsia renal em todos os pacientes do estudo.

6.4 BIÓPSIA RENAL

6.4.1 Patologia

A incidência e a extensão de patologia renal significativa encontrada através da biópsia renal nos pacientes com LES sem evidência de anormalidade renal clínica são controversas (MAHAJAN et al., 1977). Existe pouca discussão na literatura sobre o fato de que quase todos os pacientes com LES, independentemente de seu estado clínico, apresentam alterações mesangiais na microscopia óptica ou depósitos de imunoglobulinas e complemento na imunofluorescência (DILLARD et al., 1975; BENNETT et al., 1977; MAHAJAN et al., 1977). Em várias pesquisas verificou-se que 90-100% das biópsias de indivíduos com LES têm alterações mesangiais mesmo na ausência de anormalidade renal clínica. O presente estudo está em concordância com tais relatos, uma vez que 27 dos pacientes apresentaram glomerulonefrite classe II da OMS, que compreende as lesões mesangiais puras. Dos 27 pacientes, 15 apresentaram lesões pela microscopia óptica (classe IIb) quanto pela imunofluorescência e 12 somente pela imunofluorescência (classe IIa). Na série, apenas 3 pacientes apresentaram biópsia renal normal (classe I), mas em nenhum se verificou patologia renal significativa (glomerulonefrite proliferativa focal/difusa ou membranosa), o que difere drasticamente dos resultados encontrados por MAHAJAN et al. (1977), CAVALLO et al. (1977), BENNETT et al. (1977), WOOLF et al. (1979) e BENNETT et al. (1982).

Existem várias explicações para justificar essa discrepância entre os resultados desta pesquisa e dos autores citados, mas uma é básica: todos aqueles estudos foram publicados antes de a glomerulonefrite mesangial ter

sido aceita como parte da classificação de nefrite lúpica proposta pela OMS; dessa forma, os autores não incluíram essa categoria de biópsia em suas classificações, tornando pouco claro qual subgrupo de pacientes teria sido classificado como portador de glomerulonefrite mesangial. Alguns dos pacientes com glomerulonefrite proliferativa focal poderia ter sido atribuída glomerulonefrite mesangial, mas é improvável que a inclusão do subgrupo mesangial alterasse a classificação dos indivíduos do subgrupo com glomerulonefrite proliferativa difusa que apresentam alterações histológicas e depósitos subendoteliais marcantes.

Outra explicação possível para a diferença entre os resultados desta série e os demais encontra-se na seleção dos pacientes: neste estudo a população avaliada estava em acompanhamento ambulatorial a longo prazo, sem ter desenvolvido alterações renais e sem atividade do LES conforme aferido pelo SLEDAI. Apenas um dos pacientes apresentou tempo de evolução menor que 6 meses do início da doença até a realização do estudo, todos os outros apresentaram tempo de doença maior que 6 meses. Assim sendo, os pacientes com LES de maior gravidade - geralmente os com menor tempo de evolução de doença - haviam sido tratados anteriormente, além de terem sido excluídos do estudo indivíduos com história anterior de doença renal ou hipertensão. Não ficou claro se semelhante procedimento foi adotado nas outras pesquisas, o que torna possível que pacientes com história anterior de doença renal ou com LES em atividade já submetidos a tratamento, tenham sido incluídos nos seus resultados.

Já os estudos realizados por O'DELL et al. (1985) e por FONT et al. (1987), em que foi utilizada a classificação da OMS, que incluía lesão mesangial, obtiveram resultados semelhantes aos aqui relatados: no

primeiro, das 11 biópsias, 3 tiveram resultados normais e 8 acusaram lesões mesangiais; no segundo, das 15 biópsias, 6 tiveram resultados normais, 7 mostraram lesão mesangial e 2 revelaram lesão proliferativa focal. A partir desses estudos, o papel da biópsia no LES passou a ser controverso, sendo indicada apenas para os indivíduos com manifestações clínicas outras que artrite ou lesões cutâneas ou com doença renal clínica em que a patologia renal pode vir a influenciar a terapêutica a ser instituída (FONT et al., 1987).

6.4.2 Imunofluorescência

Os achados de imunofluorescência demonstraram a deposição, característica de nefrite lúpica, de múltiplas imunoglobulinas (IgM, IgG, IgA) e de complemento (C3) Apesar de a literatura descrever que os depósitos de imunoglobulinas mais freqüentes são os de IgG (SINNIAH & FENG, 1976; ROSAI & ORDÓÑEZ, 1996; STRIKER et al., 1997), o mais freqüente nesta série foi o de IgM, encontrado em 83 % das biópsias - isolado em 34% dos casos ou em combinação com outra imunoglobulina (IgG, IgA) ou fração C3 do complemento em 66%.

Já se admite que um dos mecanismos de lesão na nefrite lúpica é a formação de complexos imunes. Assim, as imunoglobulinas que são mediadores da via humoral da resposta imune ligam-se especificamente ao antígeno para promover a remoção ou a inativação do fator agressor. A molécula de IgM é a primeira imunoglobulina a surgir durante a resposta imune (resposta primária do anticorpo), fato que coincide com achados freqüentes desse tipo de depósito nas biópsias renais realizadas no presente estudo, traduzindo talvez lesão incipiente do LES, uma vez que nenhum paciente apresentou doença renal clínica com proteinúria, hematúria ou

hipertensão arterial.

A discrepância entre os achados deste estudo e os de outros pode ser talvez justificada: (1) pelo fato de esta série ter sido composta de 30 pacientes com LES sem doença renal clínica acompanhados a longo prazo, (2) por terem sido excluídos dela todos os pacientes com história de doença renal anterior, mesmo que em remissão, (3) por terem as todas biópsias renais sido realizadas num período de 6 meses e (4) por nenhum paciente ter apresentado atividade clínica do LES, como foi aferido com base no SLEDAI.

Em 2 casos nesta pesquisa foi encontrado depósito de IgA com padrão linear subendotelial, similar àquele visualizado na doença anti-MBG, mas seu significado clínico e patogênico permanece incerto. Em sua série de pacientes, BANFI et al. (1985) também encontraram depósitos de IgA com menos freqüência nos pacientes com GN mesangial do que nos pacientes com GN proliferativa difusa, confirmando a relação existente entre a presença deste componente e a gravidade da lesão glomerular, conforme havia observado anteriormente KASHGARIAN (1982).

No presente estudo observou-se também que os depósitos granulares foram mais comuns em alças capilares (quase 100% dos casos) ao contrário do que relata a literatura quando descreve sua ocorrência aumentada em células mesangiais e endotélio. A deposição de complexos imunes nas alças capilares pode também refletir formação de complexos imunes *in situ* - um dos mecanismos responsáveis pela lesão glomerular (CHURG et al., 1995). Depósito de imunoglobulinas em células mesangiais, aqui encontrado em apenas um paciente da classe IIa, tem associação protetora estatisticamente significativa contra o desenvolvimento subsequente de insuficiência renal

nos pacientes com nefrite lúpica, segundo ESDAILE, LEVINTON, FEDERGREEN (1989). Deposição tubular de imunoglobulinas e complemento foi encontrada nesta pesquisa em apenas um indivíduo. Uma vez que esta série apresentou pacientes apenas com GN mesangial, tal achado coincide com os encontrados em estudos de KASHGARIAN (1982) e BANFI et al. (1985) em que depósitos tubulares foram observados com maior frequência em pacientes com lesão glomerular mais grave.

6.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, MICROALBUMINÚRIA E ACHADOS DE BIÓPSIA RENAL

6.5.1 Classe OMS IIa

Os pacientes portadores de glomerulonefrite mesangial classe IIa apresentavam maior média de idade (36.3 vs. 26.04 anos) e menor tempo médio de duração do LES (3.25 vs. 4.8 anos) quando comparados aos pacientes com glomerulonefrite classe IIb, ainda que esses achados não tenham sido significativos. Os indivíduos com LES de início tardio apresentam menor frequência de envolvimento renal, segundo um estudo de 40 pacientes publicado por FONT et al. em 1991, ao contrário dos mais jovens no início da enfermidade (PISTINER et al., 1991). Entretanto não existe relato na literatura que confirme a associação entre menor tempo de duração do LES e gravidade da doença renal.

Os níveis de complemento, tanto da fração C3 quanto na CH50, tiveram valores médios normais neste sub-grupo de pacientes, podendo traduzir a ausência de atividade sistêmica e renal do LES, uma vez que não foram consumidos por complexos imunes circulantes presentes durante a atividade da doença. Já a negatividade para anticorpos anti-dsDNA pode traduzir a

ausência de atividade renal do LES neste subgrupo de pacientes.

O valor médio de microalbuminúria de 9,35 $\mu\text{g}/\text{min}$ encontrado na classe Ila foi muito menor que o valor anormal mínimo considerado ($<20 \mu\text{g}/\text{min}$) e foi semelhante ao encontrado entre os pacientes do grupo controle dos estudos de PARVING et al. (1980), YAMADA et al. (1980), TERAJ et al. (1987), COTTIERO et al. (1995) e BATTLE-GUALDA et al. (1997). Entretanto em nenhum deles se realizou biópsia renal dos doentes para esclarecer tal alteração na permeabilidade glomerular à albumina. Na classe Ila os achados de biópsia mostrados por microscopia óptica eram completamente normais e enquanto a imunofluorescência revelou depósitos granulares em algumas porções das alças capilares e em todos os glomérulos, com amplo predomínio de IgM. Apesar de numerosos estudos com correlações clínico-patológicas do LES estabelecerem que aproximadamente 1/3 dos pacientes com depósitos mesangiais apresentam leucocitúria, hematúria e proteinúria leve, com função renal normal e níveis de C3 e anti-dsDNA levemente anormais (POLLAK et al., 1973; BALDWIN et al., 1977; APPEL et al., 1978; CAMERON et al., 1979; KANT et al., 1981; MORROW et al., 1982; TATENO et al., 1983), nenhum paciente da classe Ila nesta pesquisa apresentou qualquer alteração acima descrita no exame parcial de urina ou nos testes sorológicos.

Este estudo tem sido pioneiro na tentativa de caracterizar, através da dosagem da excreção urinária de albumina, um subgrupo de pacientes com LES sem comprometimento renal verificado em exame clínico-laboratorial como portadores de nefrite incipiente. Diferente das pesquisas anteriores em que se utilizaram pacientes com LES acometidos tanto de nefrite incipiente quanto de nefrite clinicamente estabelecida.

6.5.2 Classe OMS IIb

Os indivíduos portadores de glomerulonefrite mesangial classe IIb apresentavam menor média de idade (26,04 vs. 36,3 anos) quando comparados aos portadores de glomerulonefrite classe IIa ($p < 0,029$). Discussão sobre o fato da idade média no aparecimento de LES ser menor em pacientes com nefrite foi publicada por previamente por WALLACE et al. (1982), que obtiveram em seu grupo de pacientes com nefrite, uma média de idade de 27 anos, muito similar à aqui encontrada, de 26,04 anos.

NOSENT et al. (1989) observaram em seu estudo não haver diferença significativa quanto ao sexo; entretanto, em relação à idade, os pacientes com nefrite lúpica eram marcadamente mais jovens do que aqueles com LES sem nefrite. A idade média dos pacientes com nefrite lúpica era significativamente menor que a dos pacientes sem nefrite - 33,1 vs. 40,3 -, valores similares aos encontrados no grupo de pacientes aqui estudados. Outros autores sugerem que pacientes mais jovens portadores de nefrite lúpica podem apresentar uma evolução mais rapidamente progressiva da doença (BALDWIN et al., 1970; APPEL et al., 1978; WALLACE et al., 1981; AUSTIN et al., 1983). Por consequência, dependendo da faixa etária dos doentes incluídos num dado estudo, da frequência de suas condições co-mórbidas e da evolução da doença, existe uma pequena tendência para que os mais jovens apresentem prognóstico pior no que concerne à doença renal (ESDAILE et al., 1989).

O tempo médio de duração do LES também foi maior nos pacientes da classe IIb (58,1 meses) - quando comparados ao da classe IIa (39,0 meses), mas não houve significância estatística. Quanto à duração da doença, a de 58,1 meses (4,8 anos) encontrada nesta pesquisa corresponde à verificada

na revisão de literatura dos últimos 5 anos, quando os achados clínicos com relação à nefrite começaram a tornar-se mais relevantes (ADELMAN et al., 1987).

Apesar de nenhum paciente ter sido caracterizado com SLEDAI >10 - em atividade da doença -, verificou-se que os indivíduos da classe IIb apresentaram valor médio do SLEDAI menor (1,6 vs. 2,5) do que os portadores de glomerulopatia menos grave da classe IIa. Essa diferença pode ser justificada pelo fato de alguns dos doentes do grupo IIa manifestarem doença com maior escore no SLEDAI, como, por exemplo, miosite (STS), vasculite de extremidades (SS) e artrite (DGR).

Com relação aos testes sorológicos, tanto o valor médio da fração C3 como o da fração hemolítica do complemento (CH50) apresentaram-se dentro do limite da normalidade, apesar de serem pouco menores quando comparados aos da classe IIa. A positividade para anticorpos anti-dsDNA observada somente nos pacientes da classe IIb ($p < 0,02$) bem como sua associação positiva com níveis diminuídos de CH50 ($p < 0,04$), provavelmente reflete o papel patogênico desses anticorpos e do consumo de complemento na gênese da nefrite lúpica, por meio da formação e deposição de complexos imunes nos rins, além de possíveis mecanismos de reação cruzada com estruturas do néfron (SMEENK et al., 1990).

Assim, com relação à população estudada na classe IIb, tais achados sugerem que os pacientes mais jovens, com níveis de complemento hemolítico total diminuído e positividade para anticorpos anti-dsDNA podem vir a desenvolver nefrite clínica e LES mais grave do que os indivíduos sem essas características, como os da classe IIa, possivelmente com repercussões negativas no prognóstico global da doença (GOLBUS & McCUNE, 1994).

Ainda que o valor médio da microalbuminúria na urina de 24 horas estava aumentado neste grupo de pacientes ($>20 \mu\text{g}/\text{min}$), ao contrário do valor encontrado para o grupo da classe IIa, não foi possível estabelecer significância estatística para este achado. Considerando outros estudos que demonstraram anormalidades histológicas glomerulares em pacientes com LES sem envolvimento renal clínico (CAVALLO et al., 1977; MAHAJAN et al., 1977), o aumento na passagem de albumina pelo glomérulo deve refletir alteração glomerular. Além disso, pelo fato de o valor médio da excreção urinária de albumina estar aumentado em todos os pacientes com glomerulonefrite mesangial classe IIb que incluiu alterações histológicas reveladas na microscopia óptica, pode-se sugerir uma possível correlação entre albumina urinária e grau de alteração histológica glomerular. Na atual série, glomerulonefrite mesangial (depósitos mesangiais com hiper celularidade) foi a lesão renal mais comum, presente em metade dos casos (50%, 15/30). Ao contrário dos resultados encontrados por MAHAJAN et al. (1977), CAVALLO et al. (1977), BENNETT et al. (1977), WOOLF et al. (1979) e BENNETT et al. (1982), não foi observada presença de GN proliferativa focal/difusa ou membranosa. Apesar de a relação entre anormalidades histológicas e prognóstico da nefrite lúpica ser controversa, é geralmente aceito que indivíduos com GN proliferativa focal e/ou difusa tenham evolução pior do que aqueles com GN membranosa ou mesangial (POLLACH & DOREKUM, 1982).

Quanto à imunofluorescência, foram observados depósitos em todas as alças capilares e em todos os glomérulos em mais da metade das biópsias, sendo os depósitos de IgM - seguidos pelos de C3 - os mais freqüentes, o

sendo os depósitos de IgM - seguidos pelos de C3 - os mais freqüentes, o que sugere uma forma mais grave de lesão glomerular quando comparado esse padrão de depósito ao observado na classe IIa.

Quanto à correlação clínico-patológica, apesar de todos os pacientes terem apresentado hiper celularidade mesangial na MO, não foi observada proteinúria, hematúria ou insuficiência renal; houve, porém em 1/3 dos casos, anticorpos anti-dsDNA positivos, bem como diminuição dos níveis de CH50 (< 63 U/l em 8 pacientes) e de C3 (<50 mg/dl em 3 pacientes), como descrito nas correlações clínico-patológicas anteriores (POLLAK et al., 1973; BALDWIN et al., 1977; APPEL et al., 1978; CAMERON et al., 1979; KANT et al., 1981; MORROW et al., 1982; TATENO et al., 1983).

6.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, BIÓPSIA RENAL E MICROALBUMINÚRIA NORMAL E ANORMAL

6.6.1 Microalbuminúria normal

Os 22 pacientes portadores de microalbuminúria normal (valor <30 mg/24h) apresentavam maior média de idade (33,14 vs. 26,25 anos) e menor tempo médio de duração do LES (42,0 vs. 92,5 meses) quando comparados aos pacientes com microalbuminúria anormal. Apenas o estudo de COTTIERO et al. (1995) demonstrou significativamente a existência de microalbuminúria anormal em pacientes com LES e maior duração da doença. Nenhum estudo anterior (YAMADA et al., 1980; TERAJ et al., 1987; COTTIERO et al., 1995; KOSEDA-DRAGAN et al., 1996; BATLLE-GUALDA et al., 1997; GUY et al., 1997) correlacionou significativamente a idade do paciente com a excreção urinária de albumina.

As dosagens de C3 e de CH50 apresentaram neste grupo valores médios dentro da normalidade, ainda que discretamente mais elevados que no grupo com microalbuminúria anormal. O anticorpo anti-dsDNA foi positivo em somente 15% dos pacientes, ressaltando-se que nesses 3 casos a morfologia renal foi compatível com GN classe IIb. Conforme descrito por HAHN & TSAO (1993), a associação entre níveis séricos de complemento normais e negatividade de anticorpos anti-dsDNA descarta a possibilidade de atividade renal do LES.

Quanto à morfologia renal, ao contrário dos achados no grupo com microalbuminúria anormal, GN mesangial da classe IIa foi mais freqüente que GN da classe IIb. Entretanto o número de pacientes com GN classe IIa (n=11) foi muito semelhante ao dos pacientes com GN classe IIb (n=9) apesar do valor médio normal (<30 mg/24h) da microalbuminúria. Assim sendo, fica claro que a lesão da nefrite incipiente é a GN mesangial.

6.6.2 Microalbuminúria anormal

Os 8 portadores de microalbuminúria anormal (30-300 mg/24h) apresentaram menor média de idade (26,25 vs. 33,14 anos) quando comparados aos pacientes com microalbuminúria normal ($p < 0,029$).

Já tempo médio de duração do LES foi maior nos portadores de microalbuminúria anormal (92,5 vs. 42,0 meses) quando comparados aos pacientes com microalbuminúria normal, apesar de não significativo. Esses valores médios também foram muito semelhantes aos das classes IIa e IIb, excetuando-se o tempo médio de duração da doença (de 92,5 meses), encontrado para os portadores de microalbuminúria anormal. Isso pode ser

devido ao fato de que 2 pacientes (JMS & LRPS) deste grupo apresentavam mais de 20 anos de duração do LES, enquanto no grupo com dosagem normal, não havia paciente com mais de 10 anos de doença. Com relação à idade, esse achado diferiu do obtido por COTTIERO et al. (1995) em que a idade dos pacientes com LES não foi significativamente diferente da idade dos pacientes do grupo controle; mas, quanto à maior duração da doença, foi semelhante no grupo de pacientes com LES. Já nos estudos realizados por KOSEDA-DRAGEN et al. (1996) e GUY et al. (1997), não se verificou correlação entre microalbuminúria e idade do paciente ou duração da doença.

Quanto à sorologia, apesar de ter estado dentro do limite da normalidade, o valor médio de C3 nos pacientes com microalbuminúria anormal foi significativamente menor ($p < 0,0098$) do que aquele nos pacientes com microalbuminúria normal. Apenas 3 pacientes (30%, 3/10) apresentaram positividade para anticorpos anti-dsDNA. Quando os anticorpos anti-dsDNA reagente e não-reagente serviram como variáveis independentes, observou-se uma diferença entre os níveis de CH50 ($p < 0,024$). Deste modo, os níveis de CH50 são menores quando os anticorpos anti-dsDNA são reagentes. Tais achados diferem dos encontrados por KOSEDA-DRAGAN et al. (1996) em cujo estudo não havia correlação entre valores aumentados de microalbuminúria e velocidade de hemossedimentação ou parâmetros de atividade imunológica (por ex., anticorpos antinucleares, anticorpos anti-dsDNA, níveis de C3 e C4).

O estudo da morfologia renal mostrou que 75% dos pacientes com microalbuminúria anormal apresentaram lesões mesangiais significativas na microscopia óptica. Na imunofluorescência, houve distribuição de forma

quase que similar entre depósitos granulares segmentares e globais difusos em alças capilares, e em 2 pacientes houve co-existência desses depósitos.

Este estudo foi pioneiro em tentar associar microalbuminúria anormal com anormalidades morfológicas renais, o que viria à satisfazer às necessidades manifestadas em todas as publicações anteriores (YAMADA et al., 1980; TERAÍ et al., 1987; COTTIERO et al., 1995; KOSEDA-DRAGAN et al., 1995; BATLLE-GUALDA et al., 1997; GUY et al., 1997) onde a biópsia renal não estava disponível para confirmar a associação de excreção aumentada de albumina na urina com LES quando comparados os doentes com controles normais. Assim, a confirmar-se microalbuminúria como indício de nefropatia subclínica do LES, sua subsequente monitorização periódica poderá traduzir a transformação histológica que ocorre na doença renal do LES, bem como a atividade renal da doença quando do tratamento com imunossuppressores. Para tal serão necessários estudos de coorte contemporâneos com acompanhamento ambulatorial a longo prazo e dosagem periódica de albumina urinária para detectar elevação anormal. Também será necessária nova biópsia renal para indicar a transformação histológica da nefrite incipiente em formas mais graves de comprometimento renal pelo LES.

Apesar dos estudos realizados por MAHAJAN et al. (1977), CAVALLO et al. (1977), BENNETT et al. (1977), WOOLF et al. (1979), BENNETT et al. (1982), que mostraram formas mais graves de glomerulonefrite nos pacientes com LES sem comprometimento renal clinicamente estabelecido, fica claro pelo número inédito de 30 pacientes estudados nesta amostra, que a lesão mais prevalente da nefrite subclínica é a GN mesangial. Considerando a apresentação benigna aqui observada, sem proteinúria, hematuria ou

insuficiência renal, é provável que essa lesão corresponda à lesão experimental do LES, em que a geração - em pequeno número - de complexos imunes estáveis de tamanho intermediário formado com anticorpos acarreta sua acumulação no mesângio como resultado do sistema de depuração mesangial para remoção de macromoléculas (GERMUTH & RODRIGUEZ, 1975). O pequeno número relativo de complexos característicos dessa lesão previne o sistema mesangial de tornar-se sobrecarregado e permite que os complexos sejam seqüestrados no mesângio, onde estão sujeitos a degradação e remoção, em vez de permanecerem nos locais onde poderiam iniciar uma resposta inflamatória (KASHGARIAN & STERZEL, 1992). Tal explicação de acúmulo e restrição dos complexos imunes no mesângio não outorga características específicas nem à natureza do antígeno nem à natureza do anticorpo (VLAHAKOS et al., 1992; TERMAAT et al., 1992). Entretanto existem fortes evidências de que características específicas tanto do antígeno quanto do hospedeiro estão envolvidas na localização de complexos em sítios glomerulares distintos. A fibronectina é um componente importante da matriz mesangial e, dada sua capacidade de interagir com agregados de imunoglobulinas e complexos imunes na circulação, sua presença no mesângio pode interferir nesse tipo de localização. Não levando em conta os mecanismos envolvidos na localização mesangial, o seqüestro de tais complexos para esse sítio permite que eles sejam isolados de mediadores inflamatórios, resultando numa lesão não-inflamatória relativamente benigna.

Este é um dos primeiros estudos que tenta descrever os subtipos de glomerulonefrite em pacientes com LES sem comprometimento renal clinicamente estabelecido e sem história anterior de doença renal, com

seguimento a longo prazo e sem atividade da doença conforme aferido pelo SLEDAI. Estudos anteriores, que fizeram correlações clínico-patológicas (POLLAK et al., 1973; BALDWIN et al. 1977; APPEL et al., 1978; CAMERON et al., 1979; KANT et al., 1981; MORROW et al., 1982; TATENO et al., 1983) não só utilizaram populações de pacientes com LES na qual era pequeno o número de portadores de GN mesangial, como também consideraram somente os critérios da *ACR* na seleção dos pacientes (TAN et al., 1982) para o diagnóstico da doença, não levando em conta os fatores que caracterizam a presença de doença renal.

Apesar de 73% dos pacientes apresentarem microalbuminúria normal com valores menores que 30 mg/24h e da biópsia renal mostrar GN mesangial classe IIa em 50% e de GN mesangial classe IIb em 40% dos casos estudados, não houve associação estatisticamente significativa entre microalbuminúria e classe histológica de lesão renal. Entretanto será necessário o acompanhamento ambulatorial clínico-laboratorial periódico e a longo prazo desses pacientes com pelo menos uma dosagem ao ano de microalbuminúria, para detectar precocemente possível transformação da GN mesangial em GN proliferativa focal/difusa ou membranosa. Havendo aumento na microalbuminúria ou aparecimento de doença renal clínica sugere-se aqui por nova biópsia renal, principalmente para nortear a terapêutica a ser estabelecida.

Existem vários relatos de pacientes com GN mesangial e proteinúria de níveis nefróticos na ausência de transformação histológica (BAKIR et al., 1989; TRACHTMAN, 1990; BRAUN et al., 1991). STANKEVICIUTE et al. (1997) relataram 7 casos, entre os quais foi observada síndrome nefrótica em 4, transformação histológica em 3 e em todos algum grau de insuficiência

renal. Tais achados vieram reforçar o conceito de que no LES os achados laboratoriais podem não correlacionar-se com lesão histoiológica adjacente, daí por que afirmar a biópsia renal como instrumento essencial na abordagem da nefrite lúpica.

Na população deste estudo sem atividade clínica do LES e com acompanhamento ambulatorial a longo prazo, a biópsia renal foi esclarecedora em relação ao tipo de lesão histológica da nefrite incipiente, todavia numa população com tais características a biópsia não deve ser considerada imperativa, mesmo que exames de rotina não sejam capazes de diferenciar os tipos de glomerulonefrite existentes.

Pelos dados encontrados, sugere-se que pacientes adultos-jovens com diagnóstico de LES, que na evolução da doença venham a apresentar níveis diminuídos de C3 (<43 mg/dl), positividade para anticorpos anti-dsDNA - sem caracterizar atividade sistêmica do LES (SLEDAI <10) - e microalbuminúria anormal (valor = 30-300 mg/24h), tenham seguimento periódico a fim de se detectar a transformação da nefrite incipiente em formas mais graves de nefrite pelo LES.

7 - CONCLUSÕES

- O perfil da população aqui estudada com base em seus aspectos demográficos e nos resultados dos exames clínico-laboratoriais mostrou indivíduos com idade média de 31,1 anos, 93% de mulheres; tempo médio de duração da doença 55,43 meses (4,61 anos); manifestações clínicas mais freqüentes *rash* malar (36.6%) e alopecia (13.3%); normais os valores globais médios da dosagem de C3 e CH50 e positiva em 20% dos pacientes a dosagem de anticorpos anti-dsDNA.

- Na microscopia óptica, 50% das biópsias renais apresentaram lesões compatíveis com proliferação mesangial e 50% eram normais; não houve alterações compatíveis com GN proliferativa focal/difusa ou membranosa. Na imunofluorescência, 90% das biópsias apresentaram depósitos granulares de imunoglobulinas e complemento em alças capilares e células mesangiais; IgM foi a imunoglobulina mais comum, visualizada em 83% das amostras;

- O valor global médio da dosagem de albumina na urina de 24 horas foi de 25,5 +/- 37,25 mg/24h. O valor médio da microalbuminúria considerada de dosagem normal foi de 10,25 mg/24h, enquanto o da microalbuminúria considerada anormal foi de 109,82 mg/24h. Não houve correlação significativa entre o valor da microalbuminúria e as diferentes classes de histologia renal.

- Apesar de não ter sido a microalbuminúria marcador da gravidade de lesão renal na população de pacientes, alguns dados significativos devem ser considerados: (1) a diferença de idade entre as classes IIA e IIB associada com positividade para anticorpos anti-dsDNA e baixos níveis de CH50; (2) a diferença de idade entre os grupos com microalbuminúria normal e anormal, associada com diminuição dos níveis da fração C3 do complemento; ou positividade para anticorpos anti-dsDNA associada com diminuição do CH50.

- Com base nessas conclusões, sugere-se que adultos jovens, com história de LES e sem evidência clínico-laboratorial de comprometimento renal, que na evolução da doença venham a apresentar diminuição dos níveis de C3 e CH50, positividade para anticorpos anti-dsDNA e níveis anormais de microalbuminúria sejam acompanhados periodicamente a fim de se detectar a transformação da nefrite incipiente em formas mais graves de nefrite pelo LES.

ANEXOS

ANEXO I

**CRITÉRIOS REVISADOS DE CLASSIFICAÇÃO PARA O LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO (TAN et al., 1982)**

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
1 - Rash malar	Eritema fixo sobre a região malar, tendendo a poupar os sulcos nasolabiais.
2 - Rash discóide	Lesões eritemato-papulares com cicatrização ceratótica e destruição folicular; cicatrizes atróficas.
3 - Fotossensibilidade	Lesões cutâneas decorrentes de reação anormal à luz solar, relatadas pelo paciente ou observadas pelo médico.
4 - Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, em geral indolor, observada pelo médico.
5 - Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, com dor, edema ou efusão.
6 - Serosite	Pleurite, diagnosticada por dor pleurítica, atrito pleural ou derrame pleural; pericardite, evidenciada por ECG, atrito ou derrame pericárdico.
7 - Anormalidade renal	Proteinúria persistente maior que 0,5g/dia ou presença de cilindrúria.
8 - Anormalidade neurológica	Convulsões ou psicose, excluídas causas secundárias.
9 - Anormalidade hematológica	Anemia hemolítica com reticulocitose, ou leucopenia menor que 4.000/mm ³ em 2 ou mais ocasiões, ou linfopenia menor que 1.500/mm ³ em 2 ou mais ocasiões; ou plaquetopenia menor que 100.000/mm ³ em 2 ou mais ocasiões, excluídas drogas que as poderiam causar.
10 - Anormalidade imunológica	Presença de célula LE ou anticorpos anti-dsDNA ou anti-Sm ou VDRL falso-positivo.
11- Anticorpos antinucleares	Títulos significativos por imunofluorescência em qualquer época e na ausência de drogas capaz de induzir lúpus.

ANEXO II
ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
(SLEDAI) (BOMBARDIER et al., 1992)

Escore	Descrição	Definição
8	Convulsão	Início recente, excluir causas metabólicas, infecciosas ou relacionadas a drogas;
8	Psicose	Não desempenha normalmente as funções devido a distúrbio grave na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, lapsos de memória, empobrecimento intelectual, pensamento ilógico, comportamento bizarro-catatônico;
8	Síndrome orgânico -cerebral	Função mental alterada, com desorientação e diminuição das funções intelectuais. Inclui diminuição no nível de consciência com incapacidade de se concentrar ou prestar atenção à sua volta e pelo menos dois itens: falta de percepção, fala incoerente, insônia ou sonolência excessiva, aumento ou diminuição na atividade psicomotora. Excluir causas infecciosas, metabólicas ou relacionadas a drogas;
8	Visual	Alterações retinianas do LES: corpos citóides, hemorragias retinianas, exsudatos serosos, hemorragia coróide, neurite óptica;
8	Pares cranianos	Novo episódio de neuropatia sensitivo-motora envolvendo par craniano;
8	Cefaléia lúpica	Severa, persistente, não responde a analgesia;
8	A.V.C.	Nova síndrome, excluir arteriosclerose;
8	Vasculite	Ulceração - gangrena - nódulos dolorosos nas mãos, infartos periungueais, vasculite confirmada por biópsia ou angiograma;
4	Artrite	Mais que duas articulações com dor, calor, rubor;
4	Miosite	Dor ou fraqueza muscular proximal associada com elevação da CPK ou aldolase, alteração na eletromiografia ou padrão de miosite na biópsia muscular;
4	Cilindros	Hemáticos ou granulosos;
4	Hematúria	Mais que 5 hemácias por campo, excluir litíase;
4	Proteinúria	Mais que 0,5 g de proteinúria de 24 horas, novo episódio ou início recente de proteinúria de 24 horas maior que 0,5 g;
4	Piúria	Mais que 5 leucócitos por campo, excluir infecção;
2	Rash malar	Novo episódio ou recorrência de <i>rash</i> inflamatório;
2	Alopécia	Nova ou recorrente, perda de cabelo difuso-segmentar;
2	Membrana-mucosa	Novo episódio ou recorrência de úlceras orais ou nasais
2	Pleurisia	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame ou espessamento pleural;
2	Pericardite	Dor pericárdica com atrito ou derrame pericárdico confirmado pelo E.C.G. ou ecocardiograma;
2	Complemento diminuído	Decréscimo no CH50, C3 e C4 para valor menor que o limite inferior determinado pelo laboratório;
2	Aumento no a-DNA	Aumento na positividade em mais que 25% pelo ensaio de Farr;
Escore total		Entrar com o valor para cada descrição do SLEDAI

ANEXO III - ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1- Microscopia óptica sem alterações significativas (OMS classe I). A arquitetura glomerular é normal, sem aumento na matriz ou na celularidade mesangial ou nas alças capilares (hematoxilina-eosina; 200x).

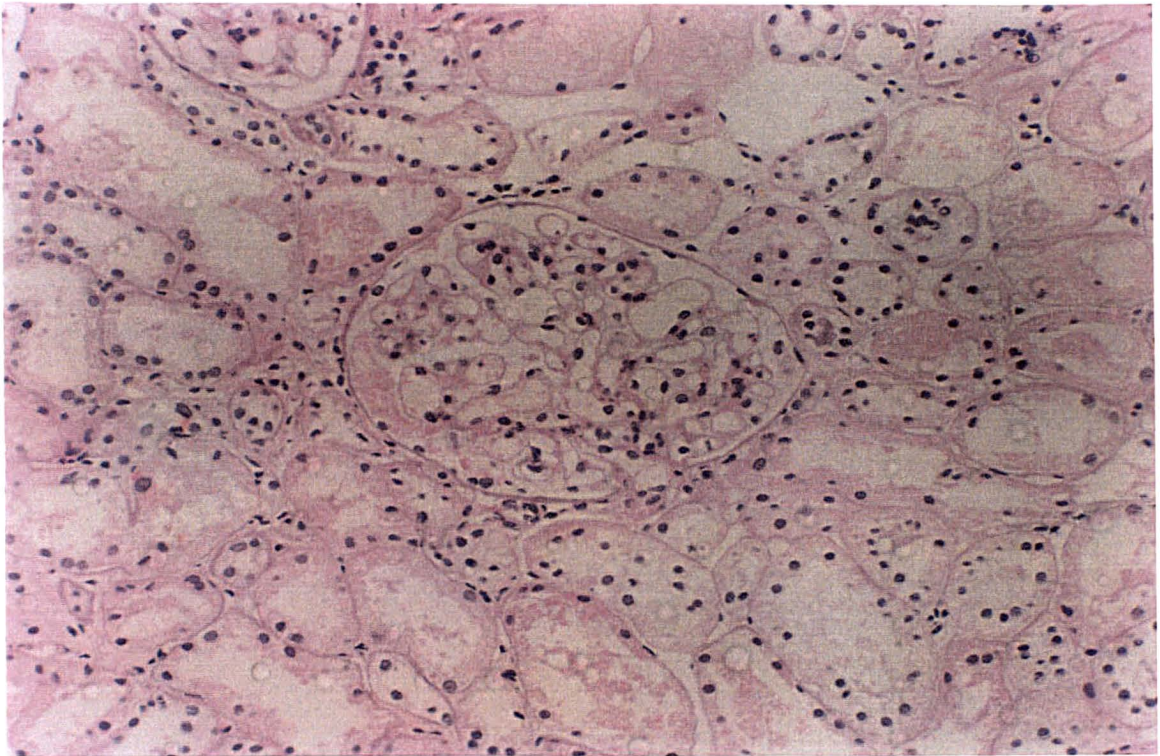


FIGURA 2- Microscopia óptica sem alterações significativas (OMS classe I), mostrando glomérulo sem aumento no número de células ou alteração na membrana basal glomerular (metenamina argêntica-ácido periódico; 400x).

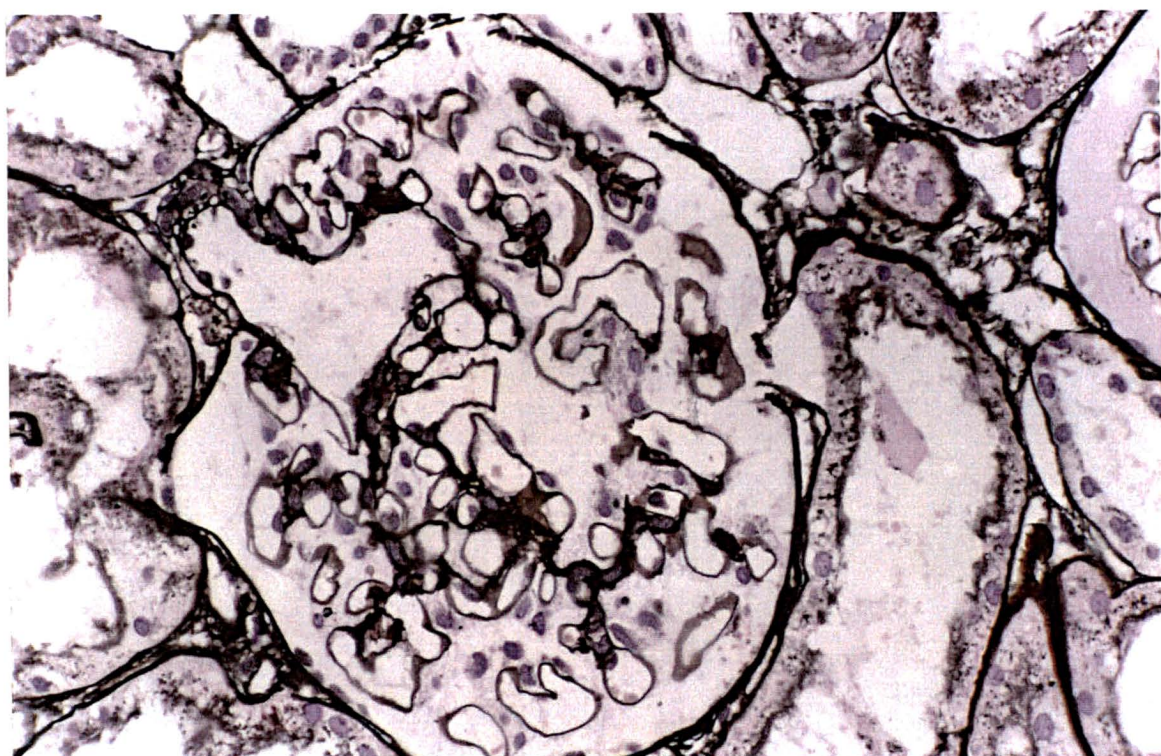


FIGURA 3 - Imunofluorescência observada por microscopia óptica, mostrando glomérulo e alças capilares sem depósito de imunoglobulinas ou de complemento (200x).

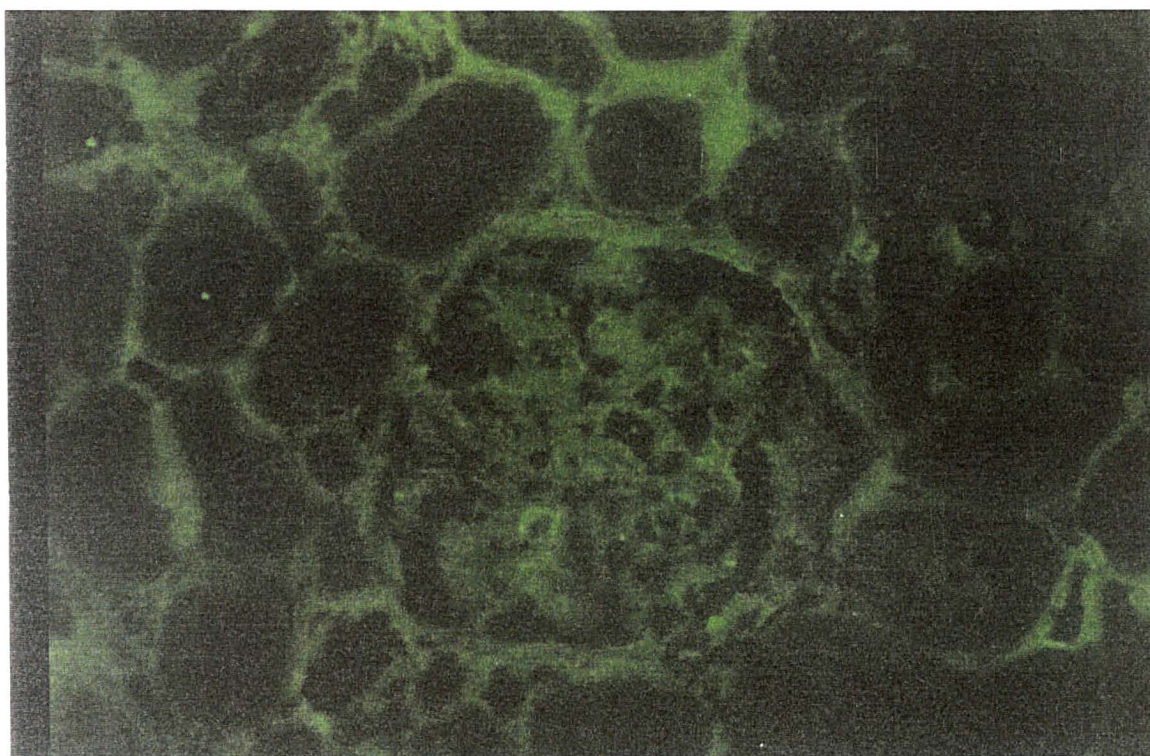


FIGURA 4 - Microscopia óptica mostrando dois glomérulos contendo alterações compatíveis com nefrite lúpica classe IIb da OMS. A matriz e a celularidade mesangial encontram-se levemente aumentadas (hematoxilina- eosina; 400x).

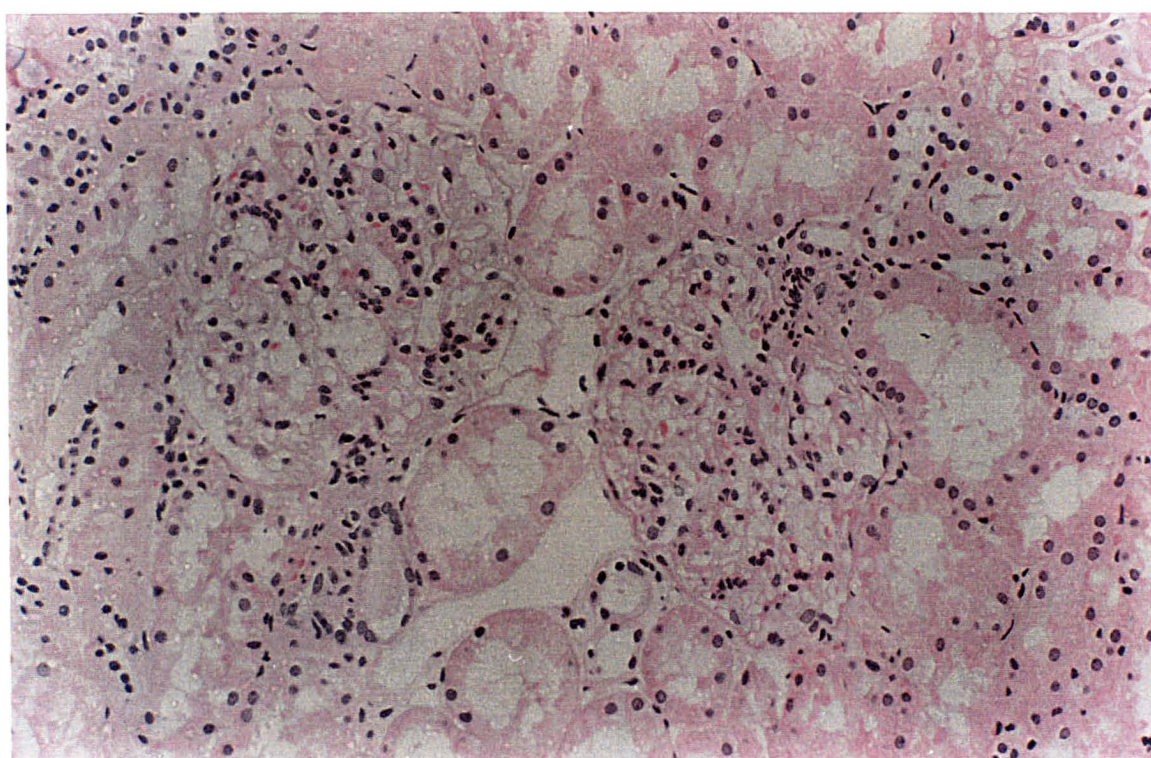


FIGURA 5 - Microscopia óptica mostrando glomérulo contendo alterações compatíveis com nefrite lúpica classe IIb da OMS. A membrana basal glomerular encontra-se difusamente espessada (metenamina argêntica-ácido periódico, 400X).

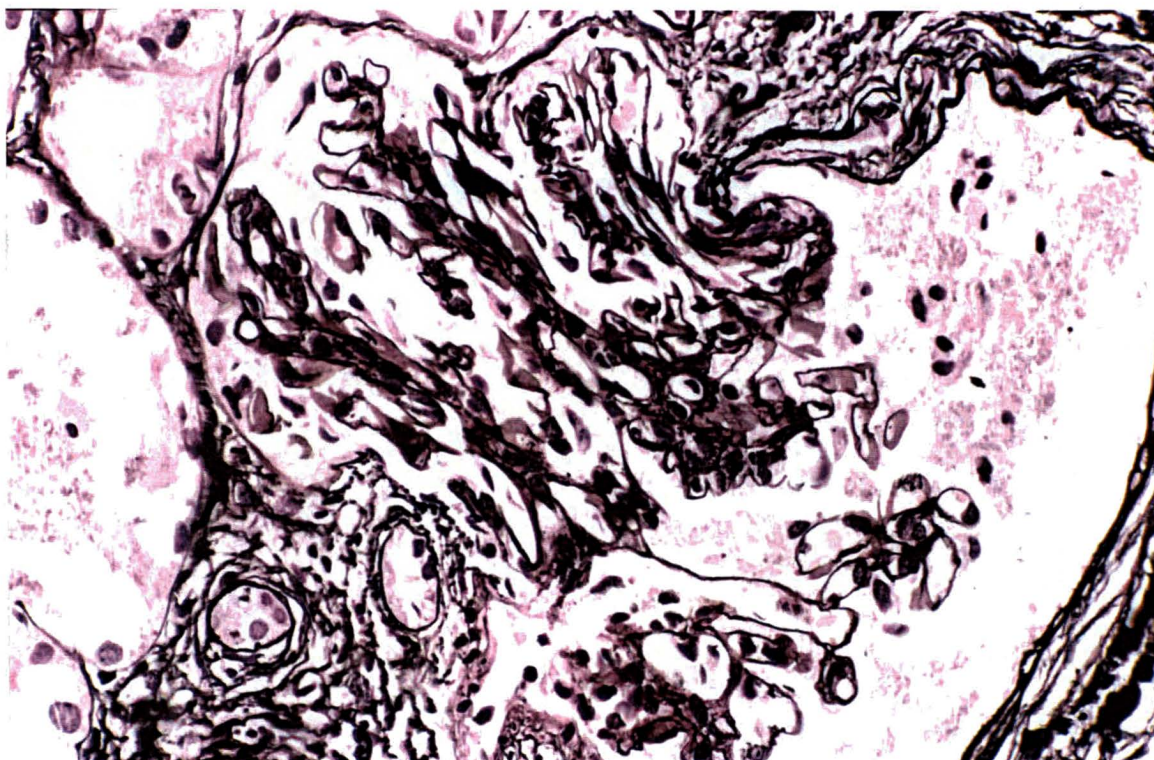


FIGURA 6 - Imunofluorescência observada por microscopia óptica mostrando depósito granular global e difuso de IgM, de moderada intensidade, em alças capilares glomerulares (400x).

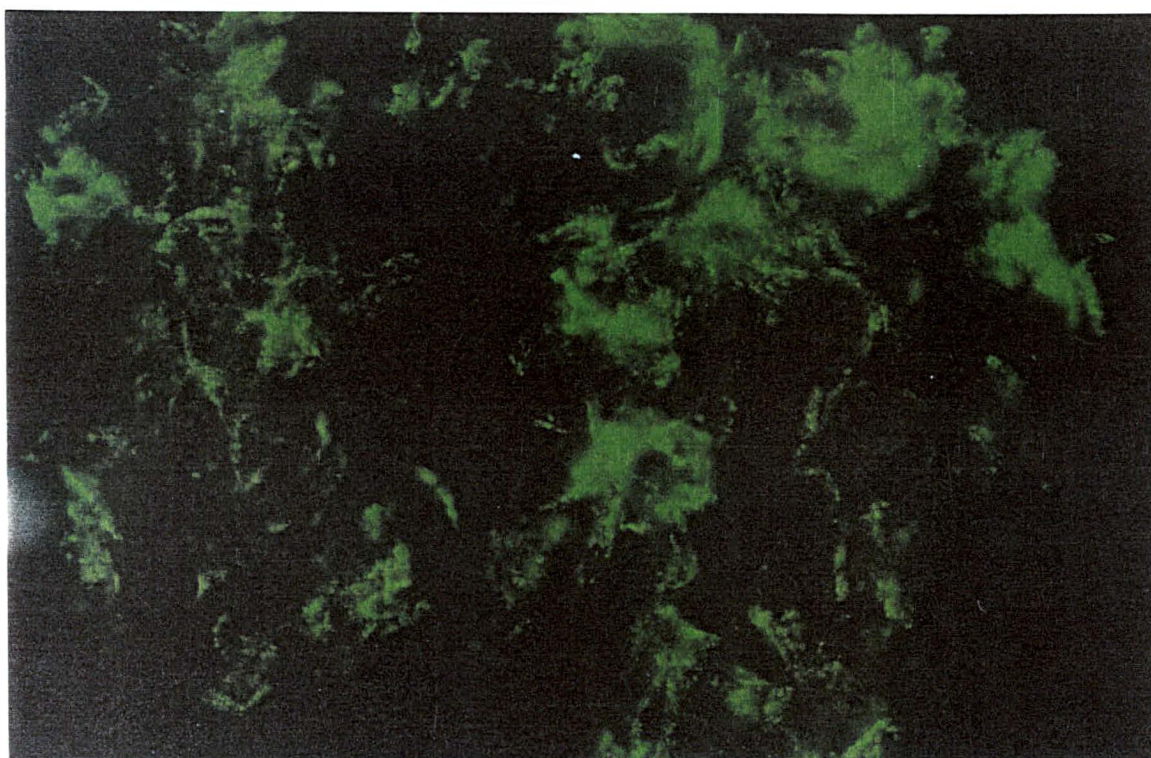


FIGURA 7 - Microscopia óptica mostrando glomérulo com aumento da celularidade e espessamento da matriz mesangial. Observa-se aumento da celularidade principalmente em pólo vascular glomerular (hematoxilina-eosina, 400x).

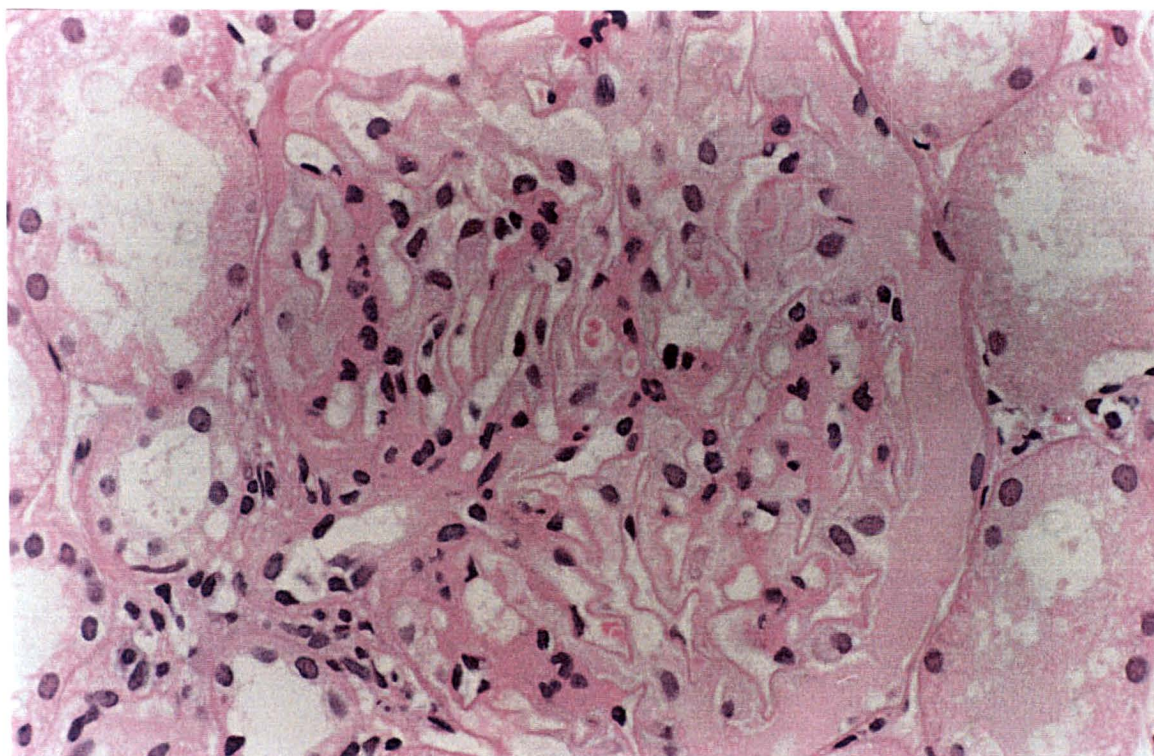
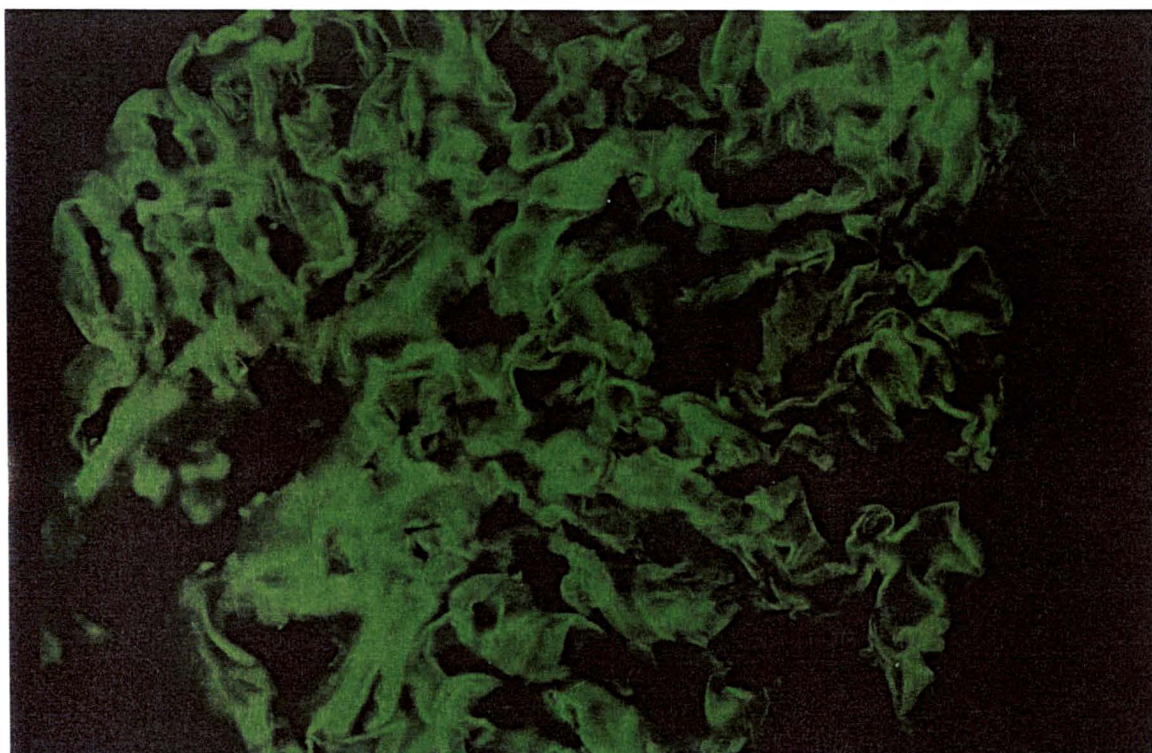


FIGURA 8 - Imunofluorescência observada por microscopia óptica onde se observa depósito linear difuso de IgA em alças capilares glomerulares (400x).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARDEN, L.A.; LAKMAKER, F.; DE GROOT, E.R.; SWAAK, A.J.; FELTKAMP, T.E. Detection of antibodies to DNA by radioimmunoassay and immunofluorescence. **Scan J Rheumatol Suppl** v.11, p.12-19, 1975.
- ADELMAN, D.C.; WALLACE, D.J.; KLINEMBERG, J.R. Thirty-four year delayed-onset lupus nephritis: case report. **Arthr Rheum** v.30, n.4, p.479-480, 1987.
- APPEL, G.B.; SILVA, F.G.; PIRANI, C.L.; MELTZER, J.I.; ESTES, D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 56 patients emphasizing histologic classification. **Medicine** v.57, n.5, p.371-410, 1978.
- APPEL, G.B.; COHEN, D.J.; PIRANI, C.L.; MELTZER, J.I.; ESTES, D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. **Am J Med** v.83, n.5, p.877-885, 1987.
- APPEL, G.B.; VALERI, A. The course and treatment of lupus nephritis. **Annu Rev Med** v.45, n.4, p.525-537, 1994.
- ARNETT, F.C.; REVEILLE, J.D. Genetics of systemic lupus erythematosus. **Rheum Dis Clin Clin North Am** v.18, n.4, p.865-892, 1992.
- ATTA, M.S.; POWELL, R.J.; HOPKINSON, N.D.; TODD, I. Human anti-fibronectin antibodies in systemic lupus erythematosus. Occurrence and antigenic specificity. **Clin Exp Immunol** v.96, n.1, p.20-25, 1994.
- AUSTIN III, H.A.; MUENZ, L.R.; JOYCE, K.M.; ANTONOVYCH, T.A.; KULLICK, M.E.; KLIPPEL, J.H.; DECKER, J.L.; BALOW, J.E. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. **Am J Med** v.75, n.3, p.382-392, 1983.
- AUSTIN III, H.A.; MUENZ, L.R.; JOYCE, K.M.; ANTONOVYCH, T.A.; BALOW, J.E. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features. **Kidney Int** v.25, n.4, p.689-695, 1984.
- BALDWIN, D.S.; LOWENSTEIN, J.; ROTHFIELD, N.F.; GALLO, G.; MCCLUSKEY, R.T. The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. **Ann Intern Med** v.73, n.6, p.929-942, 1970.

- BALDWIN, D.S.; GLUCK, M.L.; LOWENSTEIN, J.; GALLO, G.R. Lupus nephritis: clinical course of related to morphologic forms and their transitions. **Am J Med** v.62, n.1, p.12-30, 1977.
- BALOW, J.E.; AUSTIN III, H.A. Renal disease in systemic lupus erythematosus. **Rheum Dis Clin North Am** v.14, n.1, p.117-133, 1988.
- BAKIR, A.A.; RHEE, H.L.; AINIS, H.; DUNEA, G. Nephrotic syndrome, hematuria and hypocomplementenemia ia a case of mesangial lupus nephritis evolving later to a membranous lesion. **Am J Med** v.85, n.5, p.609-611, 1989.
- BANFI, G.; MAZZUCCO, G.; DI BELGIOJOSO, G.B.; BOSISIO, M.B.; STRATTA, P.; CONFALONIERI, R.; FERRARIO, F.; IMBASCIATI, E.; MONGA, G. Morphological parameters in lupus nephritis: their relevance for classification and relationship with clinical and histological findings and outcome. **Q J Med** v.55, n.217, p.153-168, 1985.
- BATLLE-GUALDA, E.; MARTÍNEZ, A.C.; GUERRA, R.A.; PASCUAL, E. Urinary albumin excretion in patients with systemic lupus erythematosus without renal disease. **Ann Rheum Dis** v.56, n.6, p.386-389, 1997.
- BENNETT, W.M.; BARDANA, E.J.; HOUGHTON, D.C.; PIROFSKY, B.; STRIKER, G.D. Silent renal involvement in systemic lupus erythemathosus. **Int Arch Allergy Appl Immun** v.55, n.1-6, p.420-428, 1977.
- BENNETT, W.M.; BARDANA, E.J.; NORMAN, D.J.; HOUGHTON, D.C. Natural history of "silent" lupus nephritis. **Am J Kid Dis** v.1, n.6, p. 359-363, 1982.
- BIGAZZI, R.; BIANCHI, S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. **Nephrol Dial Transplant** v.10, n.6, p.10-14, 1995.
- BLANCO, F.J.; DE LA MATA, J.; LÓPEZ-FERNÁNDEZ, J.I.; GÓMEZ-REINO, J.J. Light, immunofluorescence and electron microscopy renal biopsy findings as predictors of mortality in eighty-five spanish patients with systemic lupus erythematosus. **Br J Rheumatol** v.33, n.3, p.260- 266, 1994.

- BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; CARON, D.; CHANG, C.H.; and the COMMITTEE ON PROGNOSIS STUDIES IN SLE. Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. **Arthritis Rheum** v.35, n.6, p.630-639, 1992.
- BRAUN, J.; SIEPER, J.; SCHWARTZ, A.; KELLER, F.; HEITZ, J.; VON AMELN, H. Severe lupus crisis with agranulocytosis and anuric renal failure due to a mesangial lesion (WHO IIB): successful treatment with cyclophosphamide pulse followed by plasmapheresis. **Br J Rheumatol** v.30, n.4, p.312-313, 1991.
- BRUIJN, J.A.; BERGIJK, E.C.; DEHEER, E. Induction and progression of experimental lupus nephritis: exploration of a pathogenetic pathway. **Kidney Int** v.41, n.1, p.5-13, 1992.
- CAMERON, J.S.; TURNER, D.R.; OGG, C.S.; WILLIAMS, D.G.; LESSOF, M.H.; CHANTLER, C.; LEIBOWITZ, S. Systemic lupus with nephritis: a long-term study. **Q J Med** v.48, n.189, p.1-24, 1979.
- CAVALLO, T.; CAMERON, W.R.; LAPENAS, D. Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy. **Am J Pathology** v.87, n.1, p.1-18, 1977.
- CERVERA, R.; KHAMASHTA, M.A.; FONT, J.; SEBASTIANI, G.D.; GIL, A.; LAVILLA, P.; DOMENECH, I.; AYDINTUG, O.; JEDRIKAGORAL, A.; RAMON, E.; GALLEAZZI, M.; HAGA, H.J.; MATHIEU, A.; HOUSSIAU, F.; INGELSMO, M.; HUGHES, G.R.V. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. **Medicine (Baltimore)** v.72, n.2; p.113-124, 1993.
- CHAGNAC, A.; KIBERD, B.A.; FARINAS, M.C.; STROBER, S.; SIBLEY, R.K.; HOPPE, R.; MYERS, B.D. Outcome of acute glomerular injury in proliferative lupus nephritis. **J Clin Invest** v.84, n.3, p.922-930, 1989.
- CHIVERS, B.M.; BILOWS, R.W.; ELLIS, E.N.; STEFFES, M.W., MAUER, S.M. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. **N Eng J Med** 1985, v.312, n.15, p.966-970, 1989.
- CHURG, J.; BERNSTEIN, J.; GLASSOCK, R.J. Glomerulonephritis of systemic diseases. In: _____. **Renal Disease - Classification and Atlas of Glomerular Diseases**. 2.ed. New York: Igaku-Shoin, 1995. p.151-156.

- CONSTALLAT, L.T.L.; COIMBRA, A.M.V. Lúpus eritematoso sistêmico: análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário (1973-1992). **Rev Bras Reumatol** v.35, n.1, p.23-29, 1995.
- COTTIERO, R.A.; MADAIO, M.P.; LEVEY, A.S. Glomerular filtration rate and urinary albumin excretion rate in systemic lupus erythematosus. **Nephron** v.69, n.2, p.140-146, 1995.
- DATTA, S.K.; RAJAGOPALAN, S.; O'KEEFE, T.L.; GATA, K.S.; IMANUSHI-KARI, T. Pathogenic anti-DNA autoantibodies and pathogenic autoantibody-inducing T cells. **Immunol Ser** v.55, p.133-153, 1991.
- DAWNAY, A.; WILSON, A.G.T.; LAMB, E.; KIRBY, J.D.T.; CATELL, W.R. Microalbuminuria in systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis** v.51, n.3, p.384-388, 1992.
- D'CRUZ, D.P.; HOUSSIAU, F.A.; RAMIREZ, G.; BAGULY, E.; VIANNA, J.; MCCUTCHEON, J.; HAGA, H.J.; SVANA, G.T. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis. **Clin Exp Immunol** v.85, n.2, p.254-261, 1991.
- DILLARD, M.G.; TILLMAN, R.L.; SAMPSON, C.C. Lupus nephritis. Correlation between the clinical course and presence of electron-dense deposits. **Lab Invest** v.32, n.3, p.261-269, 1975.
- DONADIO, J.V.Jr. Cytotoxic drug treatment of lupus nephritis. **N Eng J Med** v.311, n.8, p.528-529, 1984.
- DUBOIS, E.L.; TUFFANELLI, D.L. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. **J Am Med Assoc** v.190, n.2, p.104-111, 1964.
- DUBOIS, E.L.; WIERZCHOWIECK, I.M.; COX, M.B.; WEINER, J.B. Duration and death in systemic lupus erythematosus. An analysis of 249 cases. **JAMA** v. 227, n.12, p.1399-1402, 1974.
- EISER, A.R.; KATZ, S.M.; SWARTZ, C. Clinically occult diffuse proliferative lupus nephritis. An age-related phenomenon. **Arch Intern Med** v.139, n.9, p.1022-1025, 1979.
- ESDAILE, J.M.; LEVINTON, C.; FEDERGREEN, W.; HAYSLETT, J.P.; KASHGARIAN, M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. **Q J Med** v.72, n.269, p.779-833, 1989.

- ESTES, D.; CHRISTIAN, C.L. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. **Medicine (Baltimore)** v.50, n.2, p.85-95, 1971.
- FONT, J.; TORRAS, A.; CERVERA, R.; DARNELL, A.; REVERT, L.; INGELMO, M. Silent renal disease in systemic lupus erythematosus. **Clin Nephrol** v.27, n.6, p.283-288, 1987.
- FONT, J.; PALLARES, L.; CERVERA, R.; LOPEZ-SOTO, M.; NAVARRO, M.; BOSCH, X.; INGELMO, M. Systemic lupus erythematosus in the elderly. Clinical and serological characteristics. **Ann Rheum Dis** v.50, n.10, p.702-705, 1991.
- FOSTER, M.H.; CIZMAN, B.; MADAIO, M.P. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition and genetic origins. **Lab Invest** v.69, n.5, p.494-507, 1993.
- FRIOU, G.J. Setting the scene: a historical and personal view of immunologic diseases, autoimmunity and ANA. **Clin Exp Rheumatol** v.12, supl.11, s.23-25, 1994.
- GERMUTH, F.G.; RODRIGUEZ, E. Focal mesangiopathic glomerulonephritis: prevalence and pathogenesis. **Kidney Int** v.7, n.4, p.216-223, 1975.
- GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; COLE, E.; RITCHIE, S.; CHANG, C.H.; CHURG, J. Kidney biopsy in SLE. I. A clinical - morphologic evaluation. **Q J Med** v.73, n.272, p.1125-1133, 1989.
- GLASSOCK, R.J.; COHEN, A.H.; ADLER, S.G.; WARD, H.J. Secondary glomerular diseases. In: BRENNER, B.M.; RECTOR, F.C.; Ed. **The Kidney**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991. p.1280.
- GOLBUS, J.; MCCUNE, W.J. Lupus nephritis: classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. **Rheum Dis Clin North Am** v.20, n.1, p. 213-242, 1994.
- GOLDFARB, M.; BARBOSA, L.S.G.; LEDERMAN, R.; LEITE, N.; RUBINSTEIN, J.; GUIMARÃES, S.; MESQUITA, M.L. Lúpus eritematoso sistêmico: análise de 150 casos no Hospital dos Servidores do Estado - RJ. **Rev Bras Reumatol** v.21, n.4, p.127-131, 1981.

- GONZALEZ - CRESPO, M.R.; LOPEZ-FERNANDEZ, J.I.; USERA, G.; POVEDA, M.J.; GOMEZ-REINO, J.J. Outcome of silent lupus nephritis. **Sem Arth Rheum** v.26, n.1, p. 468-476, 1996.
- GUY, J.M.; BRAMMAH, T.B.; HOLT, L.; BERNSTEIN, R.M.; MCMURRAY, J.R.; TIESZEN, K.; COOPER, R.G. Urinary excretion of albumin and retinol binding protein in systemic lupus erythematosus. **Ann Clin Biochem** v.34, n.6, p.668-674, 1997.
- HAHN B.H.; TSAO, B.P. Antibodies to DNA. In: **Dubois' Lupus Erythematosus**. 4.ed. WALLACE, D.J.; HAHN, B.H.; ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.201.
- HARGRAVES, M.M. Discovery of the LE cell and its morphology. **Mayo Clin Proc** v.44, n.9, p.579-599, 1968.
- HERBERT, L.A.; DILLON, J.J.; MIDDENDORF, D.F.; LEWIS, E.J.; PETER, J.B. Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in systemic lupus erythematosus. **Am J Kidney Dis** v.26, n.3, p.432-438, 1995.
- HOCHBERG, M.C.; BOYD, R.E.; AHEARN, J.M.; ARNETT, F.C.; BIAS, W.B.; PROVOST, T.T.; STEVENS, M.B. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. **Medicine (Baltimore)** v.64, n.5, p.285-295, 1985.
- HOCHBERG, M.C. Systemic lupus erythematosus. **Rheum Dis Clin North Am** v.16, n.3, p.617-639, 1990.
- HOLLICRAFT, R.M.; DUBOIS, E.L.; LUNDBERG, G.D.; CHANDOR, S.B.; GILBERT, S.B.; QUISMORIO, F.P.; BARBOUR, B.H.; FRIOU, G.J. Renal damage in systemic lupus erythematosus with normal renal function. **J Rheumatol** v.3, n.3, p. 251-261, 1976.
- HOWARD, P.F.; HOCHBERG, M.C.; BIAS, W.; ARNETT, F.C.; MCLEAN, R.H. Relationship between C4 null genes, HLA-D region antigens, and genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in caucasians and black americans. **Am J Med** v.81, n.2, p.187-193, 1986.

- IZUI, S.; LAMBERT, P.H.; MIESCHER, P.A. Failure to detect circulating DNA-anti-DNA complexes by four radioimmunological methods in patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Exp Immunol** v.30, n.3, p.384-392, 1977.
- KANT, K.S.; POLLAK, V.E.; WEISS, M.A.; GLUECK, H.I.; MILLER, A.N.; HESS, E.V. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. **Medicine** v.60, n.2, p. 71-86, 1981.
- KASHGARIAN, M. New approaches to clinical pathologic correlation in lupus nephritis. **Am J Kid Dis** v.2, supl.1, p.164-169, 1982.
- KASHGARIAN, M.; STERZEL, R.B. The pathobiology of the mesangium. **Kidney Int** v.41, n.6, p.524-529, 1992.
- KIMBERLY, R.P.; GILL, J.R.; BOWDEN, R.E.; KEISER, H.R.; PLOTZ, P.H. Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erythematosus. **Ann Intern Med** v.89, n.3, p.336-341, 1978.
- KLEMPERER, P.; POLLACK, A.D.; BAEHR, G. Landmark article May 23, 1942: diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. By Paul Klemperer, Abou D. Pollack and George Baehr. **JAMA** v.251, n.12, p.1593-1594, 1984.
- KOSEDÁ-DRAGAN, M.; HEBANOWSKI, M.; JAKUBOWSKI, K.; BAKOWSKA, A. Microalbuminuria in patients with systemic lupus erythematosus. **Pol Arch Med Wewn** v.96, n.2., p.124-131, 1996.
- KRAMERS, C.; HYLKEMA, M.N.; VAN BRUGEN, M.C.; VAN DE LANGEMAAT, R.; DIJKMAN, H.B.; ASSMANN, K.J. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. **J Clin Invest** v.94, n.2, p.568-577, 1994.
- LEEHEY, D.J.; KATZ, A.I.; AZARAN, A.H.; ARONSON, A.J.; SPARGO, B.H. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. **Am J Kid Dis** v.11, n.1, p.188-195, 1982.
- LEWIS, E.J.; HUNSICKER, L.G.; LAN, S.P.; ROHDE, R.D.; LACHIN, J.M. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaboration Study Group. **N Eng J Med** v.326, n.21, p.1373-1379, 1992.

- LLOYD, W.; SCHUR, P.H. Immune complexes, complement and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus. **Medicine (Baltimore)** v.60, n.3, p.208-217, 1981.
- MACHIN, S.J.; AND THE LUPUS ANTICOAGULANT WORKING PARTY. Guidelines on testing for the lupus anticoagulant. **Clin Pathol** v.44, n.5, p.885-889, 1991
- MAHAJAN, S.K.; ORDÓÑEZ, N.G.; FEITELSON, P.; LIM, V.S.; SPARGO, B.H. Lupus nephropathy without clinical renal involvement. **Medicine** v.56, n.6, p.493-501, 1977.
- MALIDE, D.; LONDOÑO, I.; RUSSO, P.; BENDAYAN, M. Ultrastructural localization of DNA in immune deposits of lupus nephritis. **Am J Pathol** v.143, n.1, p.304-311, 1993.
- MAYER, M.M. The complement system. **Sci Am** v.229, n.5, p.54-56, 1973.
- MICHALANY, J. **Técnica histológica em Anatomia Patológica**. São Paulo: Pedagógica e Universitária, 1980. 265p.
- MILLER, G.W.; NUSSENZEIG, V. A new complement function: solubilization of antigen-antibody aggregates. **Proc Natl Acad Sci** v.72, n.2, p.418-422, 1975.
- MILLS, J.A. Systemic lupus erythematosus. **N Eng J Med** v.330, n.26, p.1871-1879, 1994.
- MOGENSEN, C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes mellitus. **N Eng J Med** v.310, n.6, p.356-360, 1984.
- MOGENSEN, C.E., SCHIMITZ, O. The diabetic kidney, from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. **Med Clin North Am** v.72, n.6, p.1465-1492, 1988.
- MORIOKA, T.; WOITAS, R.; FUJIGAKI, Y.; BATSFORD, S.R. Histones mediates glomerular deposition of small size DNA anti-DNA complex. **Kidney Int** v.45, n.4, p.991-997, 1994.
- MORROW, W.J.W.; ISENBERG, D.A.; TODD-POKROPEK, A.; PARRY, H.F.; SNAITH, M.L. Useful laboratory measurements in the management of systemic lupus erythematosus. **Q J Med** v.51, n.202, p.125-138, 1982.

- NOSSENT, J.C.; BRONSVELD, W.; SWAAK, A.J.G. Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. **Ann Rheum Dis** v.48, n.10, p.810-816, 1989.
- NOSSENT, J.C.; SWAAK, T.J.G.; BERDEN, J.H.M.; and THE DUTCH WORKING PARTY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. **Ann Int Med** v.114, n.3, p.183-188, 1991.
- O'DELL, J.R.; HAYS, R.C.; GUGGENHEIM, S.J.; STEIGERWALD, J.C. Systemic lupus erythematosus without clinical renal abnormalities: renal biopsy findings and clinical course. **Ann Rheum Dis** v.44, n.6, p.415-419, 1985.
- PARVING, H.H.; FREIESLEBEN -SORENSEN, S.; MOGENSEN, C.E.; HELIN, P. Urinary albumin and β 2-microglobulin excretion rates in patients with systemic lupus erythematosus. **Scand J Rheum** v.9, n.1, p.49-51, 1980.
- PARVING, H.H.; HOMMEL, E.; MATHIESEN, E.; SKOTT, P.; EDSBERG, B.; BAHNSEN, M.; LAURITZEN, M.; HOUGAARD, P. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. **B Med J (Clin Res Ed)** v.296, n.6616, p.156-160, 1988.
- PEDERSEN, L.M.; NORDIN, H.; SVENSSON, B.; BLIDDAL, H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** v.54, n.3, p.189-192, 1995.
- PISTINER, M.; WALLACE, D.J.; NESSIM, S.; METZGER, A.L.; KLINIENBERG, J.R. Lupus erythematosus in the 1980's: a survey of 570 patients. **Semin Arthritis Rheum** v.21, n.1, p.55-64, 1991.
- POLLACH, V.E.; DOREKUM, A.K. Evaluation of treatment in lupus nephritis: effects of prednisone. **Am J Kidney Dis** v.2, suppl.1, p.170-175, 1982.
- POLLAK, V.E.; PIRANI, C.L.; DUJOVNE, I.; DILLARD, M.G. The clinical course of lupus nephritis. In: **Glomerulonephritis**. KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L.; ed. New York: Wiley, 1973. p.1167-1181.
- POLLAK, V.E.; PIRANI, C.L.; SCHWARTZ, F.D. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. **J Am Soc Nephrol** v.8, n.7, p.1189-1198, 1987.

- RAZ, E.; BREZIS, M.; ROSENMAN, E.; EILAT, D. Anti-DNA antibodies bind directly to renal antigens and induce kidney dysfunction in the isolated perfused rat kidney. **J Immunol** v.142, n.2, p.3076-3082, 1989.
- REICHLIN, M.; MARTIN, A.; TAYLOR-ALBERT, E.; TSUZAKA, K.; ZHANG, W.; REICHLIN, M.W.; HAHN, B.H. Lupus antibodies to native DNA cross-react with the A and D SnRNP polypeptides. **J Clin Invest** v.93, n.1, p.443-449, 1994.
- ROSAI, J.; ORDÓÑEZ, N.G. Urinary tract. In **Ackerman's Surgical Pathology**. 8.ed. ROSAI, J.; ed. New York: Mosby-Year Book, 1996. p.1095 -1101.
- ROUJEAU, J.C.; BELGHITI, D.; HIRBEC, G.; POLI, F.; SOBEL, A.T.; REVUZ, J.; TOURAINE, R. Silent lupus nephritis among patients with discoid lupus erythematosus. **Acta Derm Venereol (Stockh)** v.64, n.2, p.160-163, 1984.
- ROWE, D.J.; DAWNAY, A.; WATTS, G.F. Microalbuminuria in diabetes mellitus review and recommendations for the measurement of albumin in urine. **Ann Clin Biochem** v.27, n.4, p.297-312, 1990.
- SABBAGA, J.; PANKEWYCZ, O.G.; LUFFT, V.; SCHWARTZ, R.S. Cross reactivity distinguishes serum and nephritogenic anti-DNA antibodies in human lupus from their natural counterparts in normal serum. **J Autoimmun** v.3, n.2, p.215-235, 1990 .
- SHIVAKUMAR, S.; TSOKOS, G.C.; DATTA, S.K. T-cell receptor α/β expressing double-negative (CD4/CD8) and CD4 T helper cells in humans augment the production of pathogenic anti-DNA autoantibodies associated with lupus nephritis. **J Immunol** v.143, n.1, p.103-112, 1989.
- SINNIAH, R., FENG, P.H. Lupus nephritis: correlation between light, electron microscopic and immunofluorescent findings and renal function. **Clin Nephrol** v.6, n.2, p.340-351, 1976.
- SMEENK, R.; BRINKMAN, K.; VAN DER BRINK, H.; TERMAAT, R.M.; BERDEN, J.; NOSSENT, H.; SWAAK, T. Antibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus. Their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease. **Clin Rheumatol** v.9, suppl.1, p.100-110, 1990.

- SMITH, C.D.; CYR, M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. **Rheum Dis Clin North Am** v.14, n.1, p.1-14, 1988.
- STANKEVICIUTE, N.; JAO, W.; BAKIR, A.; LASH, J.P. Mesangial lupus nephritis with associated nephrotic syndrome. **J Am Soc Nephrol** v.8, n.7, p.1199-1204, 1997.
- STEINMAN, C.R. Circulating DNA in systemic lupus erythematosus, isolation and characterization. **J Clin Invest** v.73, n.3, p.832-841, 1984.
- STRIKER, G.; STRIKER, L.J.; D'AGATI, V. Glomerular diseases associated with systemic disease. In: _____. **The Renal Biopsy**. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. p.125-142.
- SUZUKI, N.; HATAKEYAMA, A.; KAMEOKA, J.; TAMATE, E.; YUSA, A.; KUROSAWA, K.; SAITO, T. Anti-DNA idiotypes deposited in renal glomeruli of patients with lupus nephritis. **Am J Kidney Dis** v.18, n.2, p.232-239, 1991.
- SUZUKI, N.; HARADA, T.; MIZUSHIMA, Y.; SAKANE, T. Possible pathogenic role of cationic anti-DNA antibodies in the development of nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. **J Immunol** v.151, n.2, p.1128-1136, 1993
- SWAAK, A.J.G.; GORENWOLD, J.; BRONSVELD, W. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** v.45, n.3, p.359-366, 1986.
- TAKAYASU, V.; BONFÁ, E.; LEVY NETO, M.; KUMEDA, C.; DAUD, R.M.; COSSEMELLI, W. Lúpus eritematoso sistêmico no idoso: características clínicas e laboratoriais. **Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo** v.47, n.1, p.6-9, 1992.
- TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; MASI, A.T.; MCSHANE, D.J.; ROTHFIELD, N.F.; SCHILLER, J.G.; TALAL, N.; WINCHESTER, R.J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** v.25, n.11, p.1271-1277, 1982.
- TATENO, S.; KOBAYASHI, Y.; SHIGENMATSU, H.; HIKI, Y. Study of lupus nephritis: its classification and the significance of subendothelial deposits. **Q J Med** v.52, n.207, p.311-331, 1983.

- TERAI, C.; NOJIMA, K.; TAKANO, K.; YAMADA, A.; TAKAKU, F. Determination of urinary albumin excretion by radioimmunoassay in patients with subclinical lupus nephritis. **Clin Nephrol** v.27, n.2, p.79-83, 1987.
- TERMAAT, R.M.; BRINKMAN, K.; NOSSENT, J.C.; SWAAK, A.J.; SMEENK, R.J.; BERDEN J.H. Anti-heparan sulphate reactivity in sera from patients with systemic lupus erythematosus with renal or non-renal manifestations. **Clin Exp Immunol** v.82, n.2, p.268-274, 1990.
- TERMAAT, R.M.; ASSMANN, K.J.M.; VAN SON, J.P.H.F.; DIJKMAN, H.B.; KOENE, R.A.; BERDEN, J.H. Antigen-specificity of antibodies bound to glomeruli of mice with systemic lupus erythematosus-like syndromes. **Lab Invest** v.68, n.2, p.164-172, 1993.
- TRACHTMAN, H. Mesangial lupus nephritis. **Am J Med** v.88, n.3, p.312, 1990.
- TSAO, B.P.; EBLING, F.M.; ROMAN, C.; PANOSIAN-SAHAKIAN, N.; CALAME, K.; HANH, B.H. Structural characteristics of the variable regions of immunoglobulin genes encoding a pathogenic autoantibody in murine lupus. **J Clin Invest** v.85, n.2, p.530-540, 1990.
- VALERI, A.; RADHAKRISHNAN, J.; ESTES, D.; D'AGATI, V.; KOPELMAN, R.; PERNIS, A.; FLIS, R.; PIRANI, C.L.; APPEL, G.B. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. **Clin Nephrol** v.42, n.2, p.71-78, 1994.
- VAUGHAN, J.H.; BAYLES, T.B.; SAVOUR, C.B. The response of serum gammaglobulin level and complement titer to adrenocorticotrophic hormone therapy in lupus erythematosus disseminatus. **J Lab Clin Med** v.37, n.6, p.698-672, 1961.
- VIBERTI, G.C.; PICKUP, J.C.; JARRETT, R.J.; KEEN, H. Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and β_2 microglobulin in insulin-dependent diabetes. **N Eng J Med** v.300, n.12, p.638-641, 1979.
- VIBERTI, G.C.; HILL, R.D.; JARRET, R.J.; ARGYROPOULOS, A.; MAHMUD, U.; KEEN, H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet** v.1, n.8287, p.1430-1432, 1982.
- VIBERTI, G.C.; WALKER, J.D. Diabetic nephropathy: etiology and prevention. **Diabetes Metab Rev** v.4, n.2, p.147-162, 1988.

- VLAHAKOS, D.V.; FOSTER, M.H.; ADAMS, S.; KATZ, M.; UCCI, A.A.; BARRETT, K.J.; DATTA, S.K.; MADAIO, M.P. Anti-DNA antibodies form immune deposits at distinct glomerular and vascular sites. **Kidney Int** v.41, n.6, p.1690-1700, 1992.
- WALLACE, D.J.; PODELL, T.E.; WEINER, J.; KLINEMBERG, J.R.; FOROUZESH, S.; DUBOIS, E.L. Systemic lupus erythematosus - survival patterns. Experience with 609 patients. **JAMA** v.245, n.9, p.934-938, 1981.
- WALLACE, D.J.; PODELL, T.E.; WERNER, J.M.; COX, M.B.; KLENENBERG, J.R.; FOROUZESH, S.; DUBOIS, E.L. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practise from 1950-1980. **Am J Med** v.72, n.2, p.209-220, 1982.
- WALLACE, D.J.; HAHN, B.H., KLIPPEL, J.H. Lupus Nephritis. In WALLACE, D.J.; HAHN, B.H.; ed. **Dubois' Lupus Erythematosus**. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.542-549.
- WAER, M. The role of anti-DNA antibodies in lupus nephritis. **Clin Rheumatol** v.9, n.1, p.111-114, 1990.
- WARD, M.M.; STUDENSKI, S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. **J Rheumatol** v.17, n.2, p.220-224, 1990.
- WILSON, J.G.; WONG, W.W.; SCHUR, P.H.; FEARON, D.T. Mode of inheritance of decreased C3b receptors on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. **N Eng J Med** v.307, n.16, p.981-986, 1982.
- WOOLF, A.; CROKER, B.; OSOFSKY, S.G.; KREDICH, D.W. Nephritis in children and young adults with systemic lupus erythematosus and normal urinary sediment. **Pediatrics** v.64, n.5, p.678-685, 1979.
- WORRAL, J.G.; SNAITH, M.L.; BATCHELOR, J.R.; ISEMBERG, D.A. SLE: a rheumatological view. Analysis of clinical features, serology and immunogenetics of 100 patients during long-term follow-up. **Q J Med** v.74, n.275, p.319-330, 1990.
- YAMADA, A.; MIYAKAWA, Y.; SHIBATA, S.; KOSAKA, K. Radioimmunoassay of urine albumin in subclinical lupus nephritis. **N Eng J Med** v.303, n.11, p.643, 1980.

ZIMMERMANN, A.F.; MESSIAS, I.J.T.; UTIYAMA, S.R.R.; CHIU, Y.Y.; NISHIHARA, R.M.; MOURA, M.L.; BARBOSA, J.M. Clinical, autoimmune and demographic profile in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from Southern Brazil. **J Invest Allergol Immunol** v.7, n.1, p.24-31, 1997.