

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CAMILA BARBOSA LYRA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DAS DIFERENÇAS CLÍNICAS,  
HISTOPATOLÓGICAS E NO PROGNÓSTICO RENAL DE  
PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA CLASSE IV  
SEGMENTAR E GLOBAL**

Recife  
2018

CAMILA BARBOSA LYRA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DAS DIFERENÇAS CLÍNICAS,  
HISTOPATOLÓGICAS E NO PROGNÓSTICO RENAL DE  
PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA CLASSE IV  
SEGMENTAR E GLOBAL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Lucila Maria Valente  
Coorientador: Prof. Dr. Henrique Mariz

Recife  
2018

Catálogo na fonte:  
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

O48a Oliveira, Camila Barbosa Lyra de.  
Avaliação das diferenças clínicas, histopatológicas e no prognóstico renal de pacientes com nefrite lúpica classe IV segmentar e global / Camila Barbosa Lyra de Oliveira. – Recife: o autor, 2017.  
76 f.; il.; 30 cm.

Orientadora: Lucila Maria Valente.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde. Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Nefrite lúpica. 2. Biópsia. 3. Classificação. 4. Prognóstico. I. Valente, Lucila Maria (orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2018 - 103)

**CAMLA BAROSA LYRA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DAS DIFERENÇAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS E NO  
PROGNÓSTICO RENAL DE PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA  
CLASSE IV SEGMENTAR E GLOBAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovado em: 28/02/2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profª Drª Cláudia Diniz Lopes Marques  
(Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profª. Drª. Andréa Tavares Dantas  
(Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profª. Drª. Emmanuelle Tenório Albuquerque  
Godoi Berenguer de Barros e Silva  
(Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse estudo a todos (as) nossos  
(as) pacientes com lupus eritematoso  
sistêmico que todo dia vencem uma  
batalha para viver mais e melhor e aos  
meus filhos, Luísa e Rafael, minha dose  
diária de inspiração

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, em especial, a minha orientadora, Dra. Lucila, por quem tenho profunda admiração, pela orientação, pelos ensinamentos e por todas as portas que já abriu em minha vida profissional.

Ao meu co-orientador, Dr. Henrique Mariz, pela orientação, olhar crítico e pela grande ajuda nos momentos mais importantes.

Ao meu querido grupo de Glomerulopatias do HC-UFPE, Dra. Lucila, Dra. Alina, Gisele e Denise, pelas discussões, ensinamentos e pelo esforço constante em fazer mais e melhor pelo paciente sempre, apesar das dificuldades.

A minha companheira das segundas-feiras, Denise Costa, pelo apoio, pela ajuda e pelo exemplo de médica, mãe, filha, esposa, pesquisadora e tudo mais que ela é.

Ao meu amigo, Dr. Luís Sette, que fez eu me apaixonar pelo glomérulo durante a residência, me inspira a estudar sempre mais um pouquinho e que sempre me ajuda a pensar mais e melhor sobre a minha vida.

Aos funcionários do ambulatório de nefrologia do HC-UFPE, pela ajuda com os prontuários que precisaram organizar tantas vezes.

Ao meu marido, Ricardo, pela paciência nos meus momentos de maior estresse, por estar sempre me apoiando nas minhas decisões e por estar sempre ao meu lado.

A minha mãe e minha irmã, que não medem esforços para me ajudar e estão sempre comigo para tudo.

## RESUMO

A Sociedade Internacional de Nefrologia e a Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) subdividiu a nefrite lúpica (NL) classe IV em segmentar (IV-S) e global (IV-G), baseada na evidência de que pacientes com lesões segmentares têm pior prognóstico. No entanto, estudos subsequentes falharam em comprovar diferença no prognóstico renal entre as classes, com alguns estudos mostrando tendência a maior risco de doença renal crônica terminal (DRCT) e duplicação de creatinina sérica (sCr) nos pacientes com classe IV-G. Diante disso, este trabalho tem como objetivo analisar se existe diferença nas características clínicas, histopatológicas e no prognóstico renal entre as duas subclasses. Estudo de coorte retrospectivo de pacientes adultos com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e biópsia renal evidenciando NL classe IV-S ou IV-G pela classificação da ISN/RPS. Foi realizada a análise das características clínicas, histopatológicas e do seguimento a longo prazo. O desfecho primário foi DRCT. Os desfechos secundários foram a resposta ao tratamento e duplicação de sCr. Foram avaliados 89 pacientes, 34 classe IV-S e 55 classe IV-G. Não houve diferença entre os grupos em relação à idade, sexo ou cor. A prevalência de hipertensão foi maior no grupo de pacientes com classe IV-G (89% x 65%,  $p=0,006$ ). Em pacientes classe IV-G, glomerulonefrite rapidamente progressiva no início do quadro foi 2 vezes mais comum (60% x 29%  $p=0,005$ ) e o risco de terapia renal substitutiva foi 4 vezes maior em relação aos pacientes classe IV-S (IC95% 1,1-17,9;  $p=0,019$ ). Na avaliação histopatológica, pacientes classe IV-G tiveram maior prevalência de crescentes (70,1% x 57,1%;  $p=0,002$ ) e maior percentual de biópsias com crescentes em 50% ou mais dos glomérulos (34,5% x 5,8%;  $p=0,007$ ). Após um seguimento médio de  $57,2 \pm 37,4$  meses, pacientes com classe IV-S apresentaram melhor TFGe (79,7 x 56,0 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p=0,009$ ) e maior percentual de resposta completa (58,8% x 32,7%,  $p=0,016$ ). O grupo IV-G apresentou maior probabilidade de duplicação da sCr (58,2% x 20,6%;  $p=0,001$ ) e DRCT (34,5% x 8,8%;  $p=0,006$ ) comparado ao grupo IV-S. Pacientes do grupo IV-G tiveram apresentação clínica e histopatológica mais grave e um maior risco de duplicação de sCr e DRCT comparado ao grupo IV-S.

**Palavras-chave:** Nefrite lúpica. Biópsia. Classificação. Prognóstico.

## ABSTRACT

The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification of lupus nephritis (LN) divided class IV into segmental and global (IV-S and IV-G), based on evidence suggesting worse renal outcomes in patients with segmental lesions. However, others subsequent studies failed to detect significant differences and showed a trend toward higher risk of end stage renal disease (ESRD) and doubling of serum creatinine in LN IV-G. This retrospective analysis was performed to evaluate the differences in clinicopathological characteristics and renal outcomes between these two subclasses. Retrospective cohort study of adult patients with diagnosis of systemic lupus erythematosus and biopsy proven LN class IV using ISN/RPS classification. Clinical characteristics, pathological data and long-term follow-up were analyzed. Primary end point was ESRD. Secondary end points were treatment response and doubling serum creatinine (sCr). We evaluated 89 patients, 34 patients with class IV-S and 55 patients with class IV-G. There were no differences in age, gender and race among the groups. The rate of hypertension was significantly higher in IV-G group (89% vs. 65%,  $p=0.006$ ). Rapidly progressive glomerulonephritis was 2 times more frequent in IV-G group (60% vs 29%  $p=0.005$ ). The risk of renal replacement therapy at baseline was 4.3 times greater in IV-G group than in IV-S group (95% CI 1.1-17.9;  $p=0.019$ ). LN IV-G group had a higher rate of patients with crescents (70.1% vs. 57.1%;  $p=0.002$ ) and more biopsies with crescents in  $\geq 50\%$  of glomeruli (34.5% vs. 5.8%;  $p=0.007$ ). After a mean follow-up of  $57.2 \pm 37.4$  months, the IV-S group had greater estimated glomerular filtration rate (79.7 vs 56.0ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p=0.009$ ) and a higher rate of complete remission than the IV-G group (58.8% vs 32.7%,  $p=0.016$ ). Patients with class IV-G had significantly greater probability of doubling sCr (58.2% vs 20.6%;  $p=0.001$ ) and ESRD (34.5% vs 8.8%,  $p=0.006$ ) than patients with class IV-S. Patients with class IV-G had more severe clinicopathological presentation and higher risk of doubling sCr and ESRD compared to patients with class IV-S.

**Keywords:** Lupus nephritis. Biopsy. Classification. Prognosis.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação histopatológica da nefrite lúpica - Organização Mundial de Saúde 1974 .....	20
Quadro 2 – Classificação histopatológica da nefrite lúpica - Organização Mundial de Saúde 1982 .....	20
Quadro 3 – Classificação histopatológica da nefrite lúpica - Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal 2003 .....	21
Quadro 4 – Definição e categorização das variáveis .....	32
Quadro 5 – Comparação dos estudos que avaliam as diferenças clínicas, laboratoriais e histopatológicas entre pacientes com nefrite lúpica classe IV segmentar e global .....	46
Quadro 6 – Comparação dos estudos que avaliam as diferenças no prognóstico renal entre pacientes com nefrite lúpica classe IV segmentar e global .....	47

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo teórico do estudo .....	28
Figura 2 – Fluxograma do estudo .....	29
Figura 3 – Distribuição dos pacientes por etapa do estudo .....	37
Figura 4 – Probabilidade de não duplicar creatinina em pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	42
Figura 5 – Sobrevida renal acumulada em pacientes com nefrite lúpica classe IV ...	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas iniciais de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	38
Tabela 2 – Apresentação clínica inicial de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	39
Tabela 3 – Características laboratoriais basais de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	39
Tabela 4 – Análise das alterações glomerulares de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	40
Tabela 5 – Avaliação dos crescentes na biópsia de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	40
Tabela 6 – Caracterização das alterações túbulo-intersticiais de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	41
Tabela 7 – Avaliação final de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	41
Tabela 8 – Desfecho primário e desfechos secundários de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
ANCA	Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo
BRA	Bloqueadores do Receptor da Angiotensina
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FAN	Fator Anti-Núcleo
GLADEL	Grupo Latino Americano de Estudo em Lupus
GN	Glomerulonefrite
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
IA	Índice de Atividade
IC	Índice de Cronicidade
iECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IF	Imunofluorescência
ISN	Sociedade Internacional de Nefrologia
IV-G	Nefrite Lúpica Difusa Global
IV-S	Nefrite Lúpica Difusa Segmentar
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
ME	Microscopia Eletrônica
MO	Microscopia Ótica
NL	Nefrite Lúpica
NR	Não Resposta
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica RC Resposta Completa
RC	Resposta Completa
RP	Resposta Parcial
RPS	Sociedade de Patologia Renal

sCr	Creatinina Sérica
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Epidemiologia da nefrite lúpica</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Características clínicas e histopatológicas da nefrite lúpica</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Classificação da nefrite lúpica</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>Nefrite lúpica IV-S versus IV-G: existe diferença?</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>27</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>HIPÓTESE</b> .....	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>29</b>
<b>6.1</b>	<b>Delineamento do estudo</b> .....	<b>29</b>
<b>6.1.1</b>	<i>Desenho do estudo</i> .....	<b>29</b>
<b>6.1.2</b>	<i>Fluxograma</i> .....	<b>29</b>
<b>6.2</b>	<b>Local e período de realização do estudo</b> .....	<b>30</b>
<b>6.3</b>	<b>População do estudo</b> .....	<b>30</b>
<b>6.3.1</b>	<i>Critérios de inclusão</i> .....	<b>30</b>
<b>6.3.2</b>	<i>Critérios de exclusão</i> .....	<b>30</b>
<b>6.3.3</b>	<i>Tipo de amostragem</i> .....	<b>31</b>
<b>6.4</b>	<b>Protocolo de avaliação</b> .....	<b>31</b>
<b>6.5</b>	<b>Desfechos</b> .....	<b>31</b>
<b>6.6</b>	<b>Definição e categorização das variáveis</b> .....	<b>31</b>
<b>6.7</b>	<b>Análise estatística</b> .....	<b>36</b>
<b>6.8</b>	<b>Aspectos Éticos</b> .....	<b>36</b>

<b>7</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b>7.1</b>	<b>Características clínicas e laboratoriais .....</b>	<b>37</b>
<b>7.2</b>	<b>Avaliação histopatológica .....</b>	<b>39</b>
<b>7.3</b>	<b>Seguimento e desfechos .....</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>49</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICE A – Ficha clínica nefrite lúpica classe IV .....</b>	<b>54</b>
	<b>APÊNDICE B – Artigo original .....</b>	<b>56</b>
	<b>ANEXO – Aprovação do comitê de ética em pesquisa .....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A nefrite lúpica (NL) é uma manifestação comum do lupus eritematoso sistêmico (LES) e representa uma importante causa de morbidade e mortalidade (CERVERA et al., 2003; HANLY et al., 2016). Cerca de 30% dos pacientes podem apresentar NL no momento do diagnóstico do LES, podendo a prevalência chegar a 60% durante o seguimento (BASTIAN et al., 2002; CERVERA et al., 2003; HANLY et al., 2016; LIM et al., 2014).

A NL pode se manifestar de diversas formas histopatológicas (lesões glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares), muitas vezes sem correlação direta com a gravidade das manifestações clínicas e laboratoriais (GLADMAN et al., 1989; NOSENT et al., 1991; WEENING et al., 2004b). Por esse motivo, apesar do diagnóstico da NL ser laboratorial, é a biópsia renal que confirma o tipo de acometimento renal pelo LES e afasta outras formas de lesão renal causadas por medicamentos, infecções ou pelo estado volêmico do paciente (BIHL; PETRI; FINE, 2006; MITTAL; RENNKE; SINGH, 2005; PETRI et al., 2012).

Diante da importância da caracterização dos achados da biópsia renal para o diagnóstico, tratamento e prognóstico da NL, a Sociedade Internacional de Nefrologia e a Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) publicaram em 2004 uma nova classificação histopatológica (WEENING et al., 2004a, 2004b). Os autores propuseram várias modificações com base em conhecimentos clínicos e histopatológicos acumulados, mas mantiveram a simplicidade da classificação original da Organização Mundial de Saúde (OMS) (APPEL et al., 1978). Algumas inconsistências e ambiguidades foram eliminadas e as definições se tornaram mais claras, com o principal objetivo de aumentar a reprodutibilidade da classificação.

Várias modificações foram propostas, mas a mais controversa foi a divisão da classe IV em segmentar (IV-S) e global (IV-G). Esta subclassificação foi baseada na evidência que lesões segmentares envolvendo 50% ou mais dos glomérulos apresentam provável mecanismo pauci-imune e maior risco de doença renal crônica terminal (DRCT) em comparação com lesões globais envolvendo 50% ou mais dos glomérulos. Estudos subsequentes à nova classificação compararam as subclasses IV-S e IV-G e evidenciaram características clínicas e histopatológicas distintas, no entanto, não conseguiram reproduzir o pior prognóstico renal na classe IV-S (ALAIYA et al., 2015; HARING et al., 2012; MITTAL et al., 2004; SCHWARTZ; KORBET;

LEWIS, 2007; VANDEPAPELIÈRE et al., 2014; YOKOYAMA et al., 2004). Além disso, alguns desses estudos mostraram tendência a um pior prognóstico renal na classe IV-G (CARNEIRO FILHO et al., 2017; GROOTSCHOLTEN et al., 2007; HILL et al., 2005; HIRAMATSU et al., 2008; KIM et al., 2008; KOJO et al., 2009; YU et al., 2009a).

Considerando os resultados contraditórios de estudos anteriores, o objetivo desse estudo foi avaliar as diferenças clínicas, histopatológicas e no prognóstico renal a longo prazo de pacientes com NL classe IV-S e IV-G. Para isso, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de pacientes adultos de origem latino-americana com diagnóstico histopatológico de NL classe IV pela ISN/RPS.

A hipótese deste estudo é que as lesões globais se caracterizam por uma resposta inflamatória mais extensa, sendo responsáveis por uma apresentação clínica mais grave e menor resposta ao tratamento. Como consequência, pacientes com classe IV-G evoluem mais comumente com lesões crônicas na biópsia (glomeruloesclerose global/segmentar, atrofia tubular e fibrose intersticial) e com pior prognóstico renal.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Epidemiologia da nefrite lúpica

O LES é uma doença inflamatória crônica autoimune, caracterizada pela grande variabilidade de manifestações clínicas, evolução e prognóstico. O acometimento renal do LES ou NL é uma manifestação comum, com prevalência variável entre grupos étnicos (BASTIAN et al., 2002; CERVERA et al., 2003; HANLY et al., 2016; LIM et al., 2014). Cerca de 30% dos pacientes apresentam nefrite no momento do diagnóstico do LES, sendo essa frequência mais alta em hispânicos (50%) e negros (40%) e mais baixa em brancos (20%) (HANLY et al., 2016; LIM et al., 2014). Durante o curso da doença, a proporção de pacientes com diagnóstico de NL aumenta, podendo chegar a cerca de 30% em brancos, 60% em hispânicos e 69% em negros (BASTIAN et al., 2002; CERVERA et al., 2003).

Em 2004, o grupo latino americano de estudo em lupus (GLADEL) realizou um estudo de coorte com 1.124 pacientes de origem latino-americana e evidenciou uma prevalência de NL de 52% (PONS-ESTEL et al., 2004). Na análise dos diferentes grupos étnicos, a prevalência foi de 43% em brancos, 58% em mestiços e 55% em negros (chamados no estudo de africanos latino-americanos). Na comparação dos grupos, pacientes brancos tiveram uma prevalência de NL inferior a mestiços (43% x 58%,  $p < 0,001$ ) e negros (43% x 55%,  $p = 0,012$ ), e não houve diferença entre mestiços e negros (58% x 55%,  $p = 0,515$ ) (PONS-ESTEL et al., 2004).

A prevalência de NL em pacientes brancos foi maior nos de origem latino-americana comparado com pacientes brancos da Europa e Estados Unidos (43% x 30%). A prevalência em negros, no entanto, foi inferior nos de origem latino-americana (55% x 69%) e em mestiços foi semelhante (58% x 60%) (BASTIAN et al., 2002; CERVERA et al., 2003; PONS-ESTEL et al., 2004).

Alguns fatores de risco estão associados à maior prevalência de nefrite em pacientes com LES. O grupo de estudo PROFILE comparou 229 pacientes com NL e 570 sem NL e identificou como principais fatores risco para o envolvimento renal: sexo masculino, etnia afro-americana, menor escolaridade, maior número de critérios diagnósticos, maior tempo de duração do LES e hipertensão (ALARCÓN et al., 2006). O estudo realizado pelo grupo LUMINA, também evidenciou maior risco de NL entre pacientes mais jovens e não brancos (negros e hispânicos). Além disso, o estudo

detectou como principal fator de risco sociodemográfico o fato do paciente não ser casado ou morar sozinho (OR 3,45 IC95% 1,69-7,69;  $p < 0,001$ ) (BASTIAN et al., 2002). Esse resultado pode ser justificado pela ideia que esse grupo de pacientes apresenta menor suporte social e menor renda familiar, fatores sabidamente associados a desfechos adversos em paciente com LES (KASITANON; MAGDER; PETRI, 2006; STUDENSKI et al., 1987).

Além de ser uma manifestação frequente, a NL representa um importante fator de risco para DRCT e óbito. Um estudo de coorte prospectivo multicêntrico realizado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) avaliou 1.827 pacientes com LES de diversos grupos étnicos e identificou uma incidência acumulada de DRCT em 10 anos de 10% em pacientes com NL e 0,5% em pacientes sem nefrite ( $p = 0,03$ ) (HANLY et al., 2016). Esse mesmo estudo mostrou que pacientes com diagnóstico de NL apresentaram um risco 45 vezes maior de DRCT (IC 95%: 6,1 – 329,7;  $p < 0,001$ ) e 3 vezes maior de óbito (IC 95%: 1,6 – 6,5;  $p = 0,002$ ) comparados a pacientes sem NL. De forma semelhante, um estudo multicêntrico europeu acompanhou 1.000 pacientes com diagnóstico de LES e evidenciou uma sobrevida em 10 anos menor em pacientes com NL comparada a pacientes sem nefrite (88% versus 94%,  $p = 0,045$ ) (CERVERA et al., 2003). Maior risco de DRCT foi encontrado em pacientes hispânicos, mais jovens, sem emprego e de menor escolaridade, mostrando que a etnia e os fatores socioeconômicos também tem influência no prognóstico renal de pacientes com LES (ALARCÓN et al., 2006).

## **2.2 Características clínicas e histopatológicas da nefrite lúpica**

A NL pode se manifestar clinicamente de diversas formas, variando desde proteinúria não nefrótica com ou sem hematúria, até glomerulonefrite rapidamente progressiva com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) (CAMERON, 1999; NOSSENT et al., 1991). A proteinúria é o principal achado, podendo atingir níveis nefróticos em até 65% dos casos. A hematúria microscópica pode estar presente em cerca de 80% dos pacientes, com o achado de cilindros hemáticos em apenas 10% dos casos. Cerca de metade dos pacientes podem evoluir com disfunção renal e 30% deles com rápido declínio da função renal no início do quadro (CAMERON, 1999).

As alterações histológicas também podem ser bastante variadas, podendo se estender aos compartimentos glomerular, vascular e túbulo-intersticial em diversos

graus, muitas vezes sem correlação direta com a gravidade das manifestações clínicas e laboratoriais (GLADMAN et al., 1989; NOSSENT et al., 1991; WEENING et al., 2004b). Além disso, pacientes com LES podem apresentar lesões renais secundárias a infecções graves ou ao uso de drogas nefrotóxicas, como anti-inflamatórios e antibióticos, o que dificulta o diagnóstico diferencial das alterações renais. Sendo assim, apesar do diagnóstico da NL ser laboratorial, a biópsia renal é fundamental para o diagnóstico histopatológico e, conseqüentemente, para escolha correta do tratamento (BIHL; PETRI; FINE, 2006; GIANNICO; FOGO, 2013; MITTAL; RENNKE; SINGH, 2005). Além disso, a biópsia renal é um importante instrumento no diagnóstico do LES, na medida que, uma biópsia renal compatível com NL na presença do fator anti-núcleo (FAN) ou anti-DNA de dupla hélice (anti-DNA) positivo é suficiente para confirmar o diagnóstico de LES, mesmo na ausência de outros critérios clínicos e imunológicos (PETRI et al., 2012).

### **2.3 Classificação da nefrite lúpica**

A classificação histopatológica das lesões é capaz de fornecer informações importantes para a escolha do tratamento imunossupressor e para a avaliação de prognóstico renal (BIHL; PETRI; FINE, 2006; MITTAL; RENNKE; SINGH, 2005; PETRI et al., 2012). Os primeiros relatos de divisão dos achados histológicos em classes datam de 1964, quando Pollak e Pirani estudaram 176 biópsias de pacientes com LES e as dividiram em categorias: (1) sem evidência histológica de envolvimento renal, (2) glomerulite lúpica, (3) glomerulonefrite (GN) lúpica ativa, e (4) GN lúpica membranosa (POLLAK; PIRANI; SCHWARTZ, 1964). Em 1970, Baldwin et al. (1970) descreveram as correlações clinico-histopatológicas de pacientes com alterações na biópsia renal definidas como: NL proliferativa focal, NL proliferativa difusa e NL membranosa.

Em 1974, foi criada a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicada em 1978, quando classes foram organizadas por números (Quadro 1) (APPEL et al., 1978). A partir da classificação da OMS, a GN proliferativa foi classificada como focal quando as lesões comprometiam menos de 50% dos glomérulos e difusa quando as lesões comprometiam 50% ou mais dos glomérulos. Lesões vasculares, tubulares e intersticiais não foram incluídas na classificação.

**Quadro 1** – Classificação histopatológica da nefrite lúpica - Organização Mundial de Saúde 1974

Classe I	Glomérulo normal sob todas as técnicas (MO, IF e ME)
Classe II	Doença puramente mesangial <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Glomérulo normal à MO, com depósitos mesangiais à IF e/ou ME</li> <li>b. Hiper celularidade mesangial com depósitos mesangiais à IF e/ou ME</li> </ul>
Classe III	Glomerulonefrite proliferativa focal (< 50% dos glomérulos)
Classe IV	Glomerulonefrite proliferativa difusa (≥ 50% dos glomérulos)
Classe V	Glomerulonefrite membranosa

MO, microscopia ótica; IF, imunofluorescência; ME, microscopia eletrônica. (APPEL et al., 1978)

Em 1982, a classificação da OMS foi modificada. As classes III e IV deixaram de ser divididas de acordo com a percentagem de glomérulos acometidos. A classe III passou a ser nomeada GN segmentar e focal e a classe IV como GN proliferativa difusa. Além disso, as classes III e IV foram subdivididas em mais 3 e 4 subclasses, respectivamente. A classe V também foi subdividida em pura ou associada a classe II, III e IV (Quadro 2) (CHURG J, 1982). Em 1995, outras modificações foram realizadas e a classe IV foi subdividida, aumentando ainda mais o número de subcategorias em cada classe e tornando a classificação mais complexa (CHURG J, BERNSTEIN J, 1995).

**Quadro 2** – Classificação histopatológica da nefrite lúpica - Organização Mundial de Saúde 1982

Classe I	Glomérulo normal <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Glomérulo normal sob todas as técnicas (MO, IF e ME)</li> <li>b. Glomérulo normal à MO, com depósitos mesangiais à IF e/ou ME</li> </ul>
Classe II	Glomerulonefrite mesangial pura <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hiper celularidade/expansão mesangial leve</li> <li>b. Hiper celularidade/expansão mesangial moderada</li> </ul>
Classe III	Glomerulonefrite segmentar e focal (associada com alterações mesangiais leves ou moderadas) <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Com lesões necrotizantes ativas</li> <li>b. Com lesões ativas e esclerosantes</li> <li>c. Com lesões esclerosantes</li> </ul>
Classe IV	Glomerulonefrite difusa (proliferação mesangial severa e/ou endocapilar severa e/ou depósitos subendoteliais extensos) <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Sem lesões segmentares</li> <li>b. Com lesões necrotizantes ativas</li> <li>c. Com lesões ativas e esclerosantes</li> <li>d. Com lesões esclerosantes</li> </ul>
Classe V	Glomerulonefrite membranosa difusa <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Glomerulonefrite membranosa pura</li> <li>b. Associada à classe II</li> <li>c. Associada à classe III</li> <li>d. Associada à classe IV</li> </ul>
Classe VI	GN esclerosante avançada

MO, microscopia ótica; IF, imunofluorescência; ME, microscopia eletrônica. (CHURG J, 1982)

O excesso de subdivisões e a presença de classes mistas tornou a classificação da OMS complexa, dificultando o uso entre os patologistas e clínicos. Diante disso, a ISN/RPS publicaram em 2004 uma revisão da classificação da OMS (Quadro 3) (WEENING et al., 2004a, 2004b). A classificação da ISN/RPS manteve a simplicidade da classificação original da OMS e tornou as definições mais claras, aumentando sua reprodutibilidade.

**Quadro 3** – Classificação histopatológica da nefrite lúpica - Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal 2003

Classe I	Nefrite lúpica mesangial mínima
Classe II	Nefrite lúpica proliferativa mesangial
Classe III	Nefrite lúpica focal (< 50% dos glomérulos)
III (A)	Lesões ativas
III (A/C)	Lesões ativas e crônicas
III (C)	Lesões crônicas
Classe IV	Nefrite lúpica difusa (≥ 50% dos glomérulos)
IV-S (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa difusa segmentar
IV-G (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa difusa global
IV-S (A/C)	Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa difusa segmentar e nefrite lúpica esclerosante
IV-G (A/C)	Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa difusa global e nefrite lúpica esclerosante
IV-S (C)	Lesões crônicas inativas com cicatriz: nefrite lúpica esclerosante difusa segmentar
IV-G (C)	Lesões crônicas inativas com cicatriz: nefrite lúpica esclerosante difusa global
Classe V	Nefrite lúpica membranosa
Classe VI	Nefrite lúpica esclerosante avançada

(WEENING et al., 2004a, 2004b)

Da mesma forma que as outras, a classificação da ISN/RPS é baseada nas alterações glomerulares, porém com a recomendação forte de se descrever lesões vasculares, tubulares e intersticiais importantes no laudo, juntamente com sua gravidade (leve, moderada ou severa). Além disso, mais duas recomendações importantes foram acrescentadas: indicar a proporção de glomérulos com lesões ativas e crônicas e a proporção de glomérulos com necrose fibrinóide e/ou crescentes celulares. Para excluir lesões focais, os autores recomendaram que a biópsia deve ter no mínimo 10 glomérulos. Além disso, diante da dificuldade no acesso à microscopia eletrônica (ME) em muitos centros, a classificação proposta foi baseada nos achados da microscopia ótica (MO) e imunofluorescência (IF) (WEENING et al., 2004a, 2004b).

Modificações importantes foram propostas na classificação da ISN/RPS. A classe I deixou de ser chamada “Glomérulo normal” e passou a ser denominada NL mesangial mínima (glomérulos normais na MO com depósitos mesangiais na IF, sem

a necessidade de ME normal). A classe II deixou de ser subdividida em leve e moderada e passou a ser caracterizada por qualquer grau de proliferação mesangial na MO, associado a depósitos mesangiais na IF. A identificação de qualquer depósito subendotelial na MO (mesmo na ausência de proliferação endocapilar), esclerose glomerular segmentar ou global deve afastar o diagnóstico de classe II. Esses achados são compatíveis com classe III ou IV ativa ou crônica, a depender da extensão das lesões. A classe V deixou de ser subdividida e passou a ser descrita em combinação com outras classes. A classe VI foi definida pela presença de glomeruloesclerose global em 90% ou mais dos glomérulos (WEENING et al., 2004a, 2004b).

As classes III e IV deixaram de ser classificadas como proliferativas e passaram a ser descritas como glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar, ativa ou inativa, envolvendo menos de 50% ou 50% ou mais dos glomérulos, respectivamente. Glomérulos com esclerose global passaram a fazer parte da contagem de glomérulos afetados pela NL, exceto em casos de esclerose secundária a retração isquêmica. A proporção de glomérulos envolvidos passou a ser definida pelo total de glomérulos com lesões ativas e crônicas. No entanto, a modificação mais controversa foi a subdivisão da classe IV em segmentar e global (WEENING et al., 2004a, 2004b).

#### **2.4 Nefrite lúpica IV-S versus IV-G: existe diferença?**

De acordo com a classificação da ISN/RPS, a classe IV-S foi definida pela presença de lesões segmentares (lesões envolvendo menos de 50% do glomérulo) em 50% ou mais dos glomérulos envolvidos e a classe IV-G pela presença de lesões globais (lesões envolvendo 50% ou mais do glomérulo) em 50% ou mais dos glomérulos envolvidos. Essa subdivisão foi baseada em um estudo prospectivo que avaliou 86 pacientes com NL e evidenciou que lesões segmentares envolvendo mais de 50% dos glomérulos (classe III  $\geq$  50% pela classificação da OMS) apresentam mais características tipo vasculite e um pior prognóstico renal comparado a pacientes com glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV da OMS) (NAJAFI et al., 2001).

Neste estudo, pacientes com classe IV da OMS apresentaram maior quantidade de depósitos subendoteliais tipo “alça de arame”, enquanto que pacientes classe III  $\geq$  50% da OMS apresentaram mais necrose fibrinóide e proliferação endocapilar segmentar. Esses achados sugerem diferentes mecanismos patogênicos,

com menor deposição de imunocomplexos e um possível mecanismo “pauci-imune” em pacientes classe III  $\geq$  50% da OMS. Além das diferenças na biópsia renal, o estudo evidenciou sobrevida renal em 10 anos de 52% para pacientes com classe III  $\geq$  50% da OMS, comparado com 75% para pacientes com classe IV da OMS ( $p < 0,05$ ), e uma chance 2,9 vezes maior de DRCT em pacientes classe III  $\geq$  50% da OMS (NAJAFI et al., 2001).

Após a subdivisão da classe IV, estudos de validação foram realizados para testar a hipótese de que a classe IV-S e IV-G apresentam diferentes características e fisiopatologias. Em relação ao quadro inicial, a maioria dos estudos evidenciou maior gravidade nos pacientes do grupos IV-G, com creatinina sérica (sCr) e proteinúria mais elevadas, além de mais hipertensão (GROOTSCHOLTEN et al., 2007; HILL et al., 2005; MITTAL et al., 2004; YU et al., 2009a). Além disso, as biópsias de pacientes com classe IV-G apresentaram lesões de maior gravidade e extensão, com maior proporção de crescentes, mais proliferação endocapilar, depósitos subendoteliais mais extensos e maior índice de atividade comparadas às biópsias com classe IV-S (CARNEIRO FILHO et al., 2017; HILL et al., 2005; MITTAL et al., 2004; YU et al., 2009a).

Com o objetivo de avaliar a hipótese de diferentes fisiopatologias entre as subclasses, o estudo de Yu et al. (2009a) realizou a dosagem do anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) e anticorpos anti-C1q em pacientes com NL classe IV. Isso porque, pacientes com NL têm alta prevalência de anticorpo anti-C1q (97%) e sua positividade está fortemente associada a um mecanismo de deposição de imunocomplexos glomerulares (TRENDELENBURG et al., 2006). O ANCA, por sua vez, por ser positivo em 15-20% dos pacientes com LES e pode ser associado a lesões renais de mecanismo “pauci-imune” (SEN; ISENBERG, 2003).

Dos 20 pacientes classe IV-S avaliados por Yu et al (2009a), 4 (20%) apresentaram ANCA positivo pela imunofluorescência indireta e, entre eles, 2 (10%) foram positivos pelo Ensaio Imunoenzimático (ELISA). Dos 152 pacientes com classe IV-G, 7 (4,6%) apresentaram ANCA positivo pela imunofluorescência indireta e entre eles, 5 foram ANCA positivo pelo ELISA (3,2%). Pacientes IV-S apresentaram uma maior proporção de ANCA positivo pela IF ( $p = 0,008$ ), mas essa diferença não foi significativa no ANCA realizado pelo ELISA. A prevalência de anticorpos anti-C1q foi semelhante entre as subclasses (60% na IV-S e 71,8% na IV-G;  $p = 0,281$ ) e o valor dosado também não foi diferente entre os grupos ( $p = 0,152$ ). No entanto, a prevalência

de anti-C1q dos subtipos IgG1 e IgG3 foi significativamente maior na classe IV-G ( $p=0,006$  e  $p=0,011$ ) (YU et al., 2009a).

A partir dos dados apresentados, o estudo concluiu que apesar do grupo IV-S ter apresentado uma maior prevalência de ANCA positivo, a prevalência semelhante de anticorpos anti-C1q não consegue afastar a hipótese de uma fisiopatologia mediada por imunocomplexos para as duas subclasses, mais proeminente na classe IV-G (YU et al., 2009a). Em um estudo avaliando apenas biópsias com classe IV-G, pacientes com 50% ou mais de crescentes apresentaram uma frequência de ANCA positivo de 30%, mostrando que ANCA também pode estar presente em pacientes classe IV-G (YU et al., 2009b).

A análise proteômica de biópsias com classe IV não encontrou diferenças quantitativas na expressão proteica de pacientes com classe IV-S e IV-G. No entanto, quando essas biópsias foram comparadas com as biópsias de pacientes ANCA-positivos, foram encontradas diferenças quantitativas na expressão de duas proteínas (proteína 14-3-3 Epsilon e Anexina V) (ALAIYA et al., 2015). Associado a isso, estudos avaliando biópsias protocolares ou por indicação clínica mostraram transformação entre as subclasses (ALSUWAIDA et al., 2012; HILL et al., 2005; MITTAL et al., 2004). Dos 46 pacientes com NL classe IV avaliados Hill et al. (2005), 30 evoluíram para classe II na biópsia protocolar de 6 meses, após o tratamento de indução. Dos 16 pacientes restantes, 7 pacientes IV-G mudaram para IV-S, 3 pacientes IV-S mudaram para IV-G e 6 pacientes IV-G continuaram como IV-G, mostrando a possível mudança entre as classes.

Os resultados desses estudos questionam a hipótese de um possível mecanismo “pauci-imune” da classe IV-S e sugerem que as subclasses representam diferentes estágios da mesma doença (ALAIYA et al., 2015; WILHELMUS et al., 2015). Em uma revisão realizada após 10 anos da classificação da ISN/RPS, Wilhemus et al. (2015) concluem que apesar das lesões tipo vasculite serem na maioria segmentares, a maioria das lesões segmentares não são tipo vasculite.

Em relação ao prognóstico renal, estudos subsequentes à classificação da ISN/RPS não conseguiram confirmar a hipótese de que a classe IV-S tem maior chance de DRCT comparada à classe IV-G (ALAIYA et al., 2015; HARING et al., 2012; MITTAL et al., 2004; SCHWARTZ; KORBET; LEWIS, 2007; VANDEPAPELIÈRE et al., 2014; YOKOYAMA et al., 2004). Além disso, alguns autores detectaram uma tendência a pior prognóstico no grupo de pacientes com classe IV-G (CARNEIRO

FILHO et al., 2017; GROOTSCHOLTEN et al., 2007; HILL et al., 2005; HIRAMATSU et al., 2008; KIM et al., 2008; KOJO et al., 2009; YU et al., 2009a).

Diante dos resultados conflitantes, um estudo realizado por Schwartz et al. (2007) reclassificou paciente com classe III  $\geq$  50% e IV pela OMS para avaliar se essas classes são de fato equivalentes às classes IV-S e IV-G da ISN/RPS. Após a reclassificação, metade dos pacientes III  $\geq$  50% foi reclassificada com IV-S e a outra metade como IV-G (denominado IV-Q). Todos os pacientes classificados como classe IV da OMS, foram reclassificados como IV-G. Quando comparado o prognóstico renal, pacientes do grupo IV-Q apresentaram menor sobrevida renal comparada a pacientes IV-S e IV-G (28% x 62% x 76%;  $p=0,010$ ). Esses resultados podem justificar os achados de outros estudos que não confirmaram o pior prognóstico na classe IV-S e mostram uma tendência a pior prognóstico da classe IV-G (CARNEIRO FILHO et al., 2017; GROOTSCHOLTEN et al., 2007; HILL et al., 2005; HIRAMATSU et al., 2008; KIM et al., 2008; KOJO et al., 2009; YU et al., 2009a). Isso porque, a troca de classe desse grupo de pacientes mais graves (biópsias III  $\geq$  50% da OMS reclassificados como IV-G), melhorou o prognóstico da classe IV-S e piorou o da IV-G.

Concluindo, a NL é uma manifestação comum do LES e está associada ao risco maior de DRCT e óbito. Para melhorar a avaliação dos pacientes com NL, a ISN/RPS propôs modificações na classificação da OMS para tornar as definições mais objetivas e aumentar a reprodutibilidade entre os patologistas. Entre as alterações propostas, a mais controversa foi a subdivisão da classe IV em segmentar e global. Isso porque, apesar dos estudos mostrarem características clínicas e histopatológicas diferentes, não foram encontradas diferenças significativas no prognóstico renal entre as classes, questão que permanece em aberto. A ausência de diferenças no prognóstico coloca em dúvida a real necessidade da subclassificação.

### 3 JUSTIFICATIVA

A classificação da ISN/RPS subdividiu a NL classe IV em segmentar e global a partir da evidência que esses dois grupos possuem características clínicas e prognóstico diferentes. Estudos de validação evidenciaram diferenças clínicas e histopatológicas entre as subclasses, com características de maior gravidade na classe IV-G. Esses estudos, no entanto, não conseguiram detectar diferenças significativas no prognóstico renal, embora alguns deles mostrem tendência a maior risco de DRCT na classe IV-G.

Diante disso, este estudo foi realizado para fornecer mais informações sobre as diferenças clínicas e histopatológicas entre as subclasses e para avaliar possíveis diferenças no prognóstico das classes IV-S e IV-G. É importante enfatizar que o estudo avaliou pacientes de origem latino-americana (considerados como de etnia hispânica nos estudos) de um país subdesenvolvido, enquanto que a maioria dos outros estudos avaliou pacientes de maioria branca ou asiática, de países desenvolvidos. Dessa forma, o atual estudo pode contribuir com mais dados sobre o prognóstico renal nessa população.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Analisar as características clínicas e laboratoriais, os achados na biópsia renal e os desfechos renais de pacientes com NL classe IV-S e IV-G.

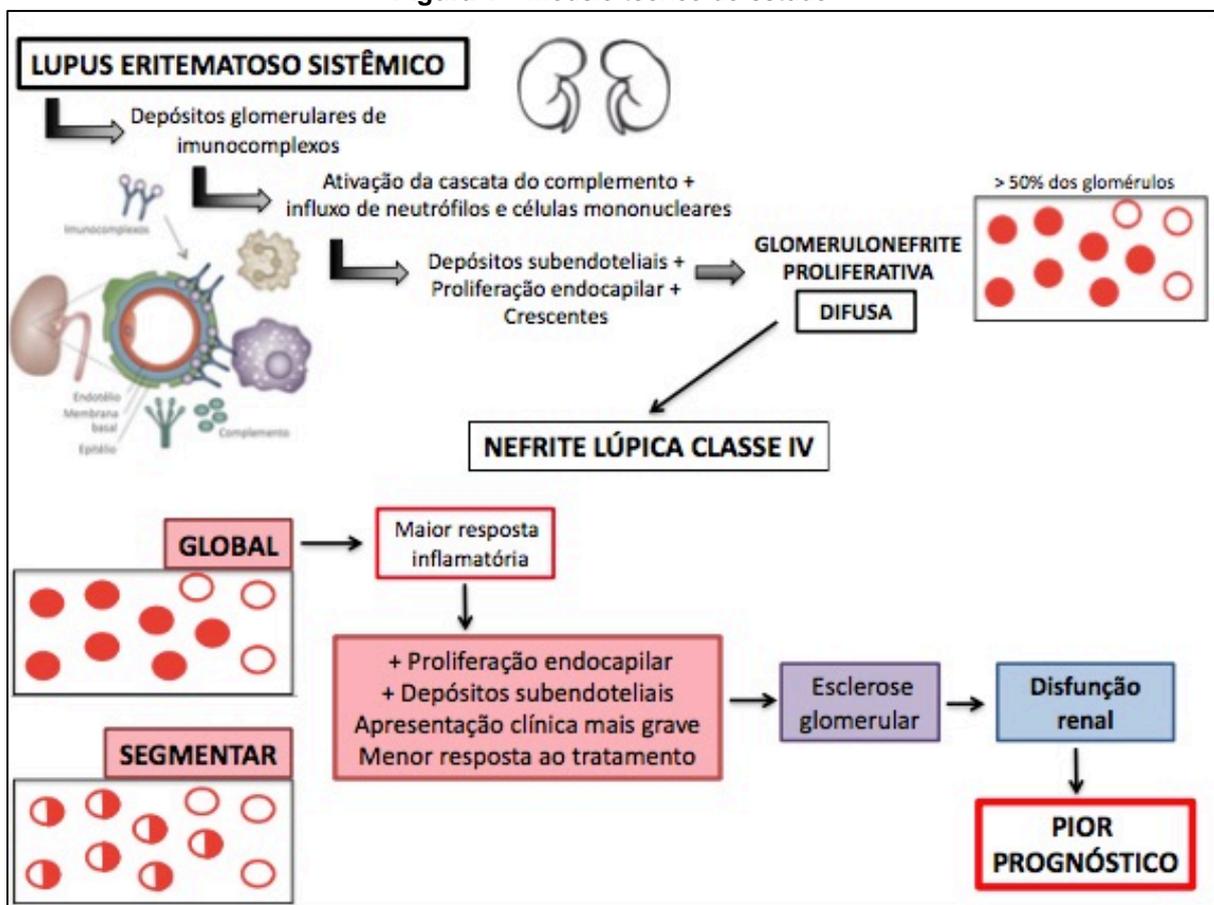
### **4.2 Objetivos específicos**

- Comparar a apresentação clínica e laboratorial de pacientes com NL classe IV-S e IV-G no momento da biópsia renal;
- Caracterizar e comparar os achados histopatológicos de pacientes com NL classe IV-S e IV-G;
- Avaliar se existe diferença na resposta ao tratamento de pacientes com NL classe IV-S e IV-G;
- Comparar a sobrevida renal de pacientes com NL classe IV-S e IV-G.

## 5 HIPÓTESES

A NL é caracterizada pela deposição de imunocomplexos nos glomérulos, capaz de gerar uma intensa resposta inflamatória provocada pela ativação da cascata do complemento e influxo de neutrófilos e células mononucleares. Como consequência, ocorre a formação de depósitos na região subendotelial, proliferação endocapilar e/ou extracapilar (crescentes). Considerando que as duas subclasses provavelmente apresentam fisiopatologia semelhante, pode-se concluir que as lesões globais são consequência de uma reação inflamatória mais extensa, com maior deposição de imunocomplexos e proliferação celular. Consequentemente, provocam maior dano às células glomerulares, mais esclerose glomerular, maior agressão ao parênquima renal e maior risco de disfunção renal. Diante do exposto, a hipótese deste estudo é que pacientes com nefrite lúpica classe IV-G têm apresentação clínica-laboratorial mais grave, maior proporção de lesões histopatológicas graves e pior prognóstico renal comparado a pacientes com classe IV-S (Figura 1).

Figura 1 – Modelo teórico do estudo



## 6 MÉTODOS

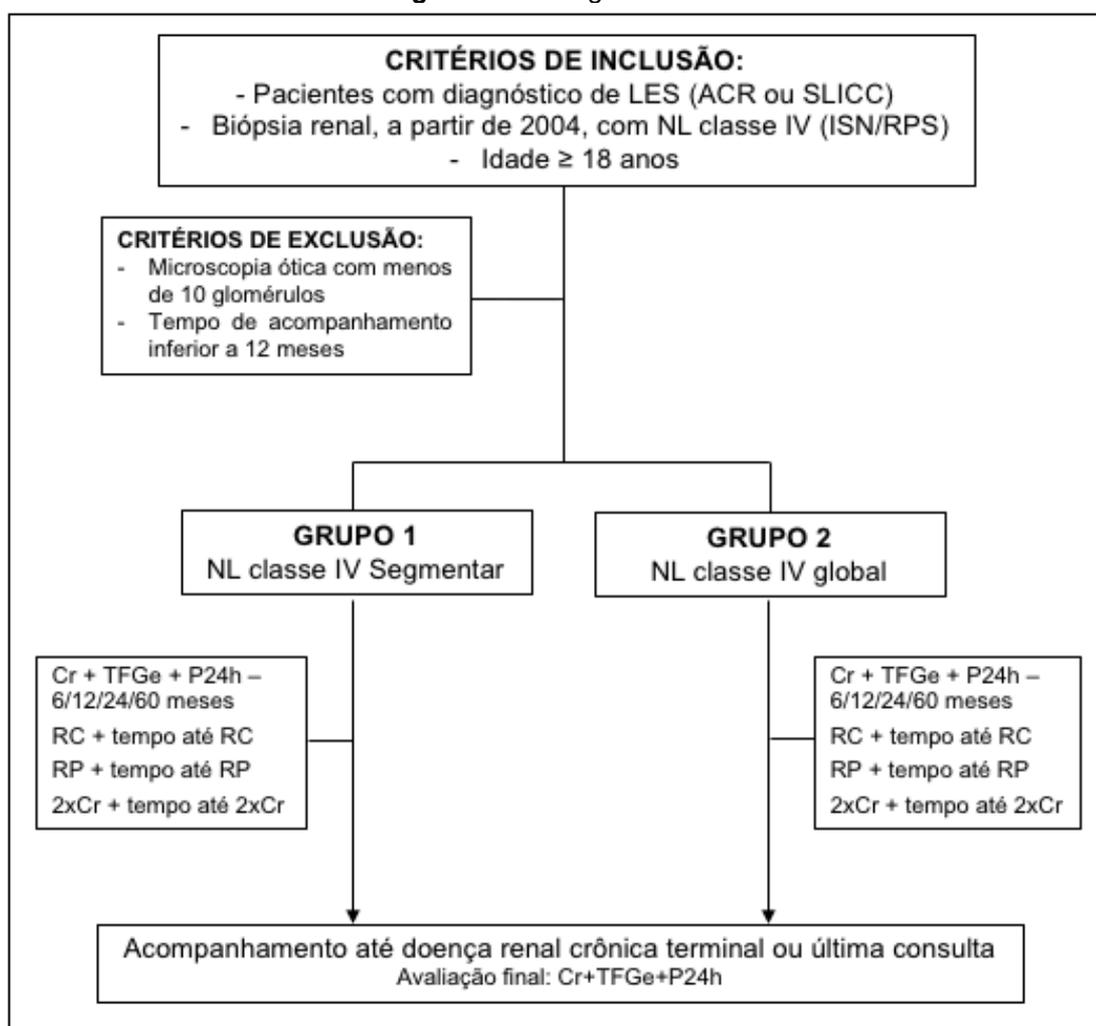
### 6.1 Delineamento do estudo

#### 6.1.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo.

#### 6.1.2 Fluxograma

**Figura 2 – Fluxograma do estudo**



LES, lupus eritematoso sistêmico; ACR, *American College of Rheumatology*; SLICC, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*; NL, nefrite lúpica; ISN/RPS, *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*; Cr, creatinina sérica; TFG, taxa de filtração glomerular estimada (calculada pela fórmula CKD-EPI); P24h, proteinúria de 24 horas; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; 2xCr, duplicação de creatinina

## 6.2 Local e período de realização do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de glomerulopatias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e os dados foram coletados no período de junho a setembro de 2017. O hospital faz parte da rede de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS) e realiza uma média de 17.000 consultas ambulatoriais, 770 procedimentos cirúrgicos e 4.300 exames de imagem por mês. O serviço de nefrologia possui 14 pontos de hemodiálise, serviço de diálise peritoneal, 12 leitos de internamento hospitalar para nefrologia, 10 leitos para transplante renal e 6 salas para atendimento ambulatorial. O ambulatório de glomerulopatias é referência para o estado de Pernambuco no atendimento de pacientes da região metropolitana e de várias cidades do interior. Possui cerca de 1.750 pacientes cadastrados, sendo aproximadamente 350 pacientes com diagnóstico de NL. O atendimento de pacientes com NL é semanal e, em média, são atendidos 15 pacientes por semana com diagnóstico de NL.

## 6.3 População do estudo

### 6.3.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de LES pelos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) ou *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) (PETRI et al., 2012; TAN et al., 1982);
- Biópsia renal, realizada a partir de 2004, evidenciando NL classe IV-S ou IV-G, com ou sem classe V, pela classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b);
- Idade igual ou superior a 18 anos.

### 6.3.2 Critérios de exclusão

- Biópsia renal com menos de 10 glomérulos;
- Tempo de acompanhamento inferior a 12 meses (exceto se paciente evoluiu para DRCT em período inferior a 12 meses).

### **6.3.3 Tipo de amostragem**

A amostra foi selecionada através da consulta sequencial dos prontuários específicos do ambulatório de glomerulopatias do HC-UFPE. Foram avaliados os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de LES e biópsia renal realizada a partir de 2004. A partir disso, foram selecionados para o estudo aqueles que preenchem os critérios de inclusão e não possuíam critérios de exclusão.

### **6.4 Protocolo de avaliação**

Todos os pacientes foram analisados retrospectivamente desde o momento da biópsia renal até a última visita clínica ou DRCT. As características clínicas, laboratoriais e histopatológicas foram analisadas retrospectivamente através do prontuário do ambulatório de glomerulopatias e do laudo da biópsia renal. Após os dados iniciais, foram analisados os dados laboratoriais (sCr, proteinúria de 24 horas, hematúria) e a resposta ao tratamento nos meses 6, 12, 24 e 60 após a biópsia. Além disso, foi realizada a análise da resposta ao tratamento (parcial, completa ou não resposta), duplicação de sCr e DRCT durante todo o seguimento e o tempo até atingir cada desfecho. Os dados foram registrados na ficha da pesquisa (APÊNDICE A)

### **6.5 Desfechos**

O desfecho primário foi evolução para DRCT. Os desfechos secundários foram: (1) resposta completa (RC); (2) resposta parcial (RP); (3) não resposta (NR); (4) duplicação de sCr.

### **6.6 Definição e categorização das variáveis**

- Proteinúria não nefrótica: proteinúria de 24 horas entre 300 e 3500mg;
- Síndrome nefrítica: hematúria, edema e hipertensão associada ou não a disfunção renal;
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva: síndrome nefrítica associada a piora rápida e progressiva da função renal (dias ou semanas);

- Síndrome nefrótica: Proteinúria nefrótica ( $\geq 3,5\text{g}/24\text{horas}$ ), hipoalbuminemia, dislipidemia e edema;
- Segmentar: lesão envolvendo menos de 50% do glomérulo;
- Global: lesão envolvendo 50% ou mais do glomérulo;
- IV-S: NL difusa, ativa ou inativa, com lesões segmentares em 50% ou mais dos glomérulos envolvidos (WEENING et al., 2004a, 2004b).
- IV-G: NL difusa, ativa ou inativa, com lesões globais em 50% ou mais dos glomérulos envolvidos (WEENING et al., 2004a, 2004b).

**Quadro 4 – Definição e categorização das variáveis**

<b>Variável</b>	<b>Definição</b>	<b>Categorização</b>
Idade	Variável contínua definida pela data de nascimento	
Sexo	Variável categórica definida no prontuário do paciente	Masculino – 1 Feminino – 2
Raça	Variável categórica definida no prontuário do paciente	Branca – 1 Negra – 2 Parda – 3 Indígena – 4
Tempo de diagnóstico de LES	Variável contínua referente ao intervalo de tempo em meses entre o diagnóstico do LES e a biópsia renal	
Apresentação clínica inicial	Variável categórica definida pelos exames laboratoriais, sinais e sintomas 1 semana antes ou após a biópsia renal	Proteinúria não nefrótica±hematúria – 1 Síndrome nefrítica – 2 GNRP – 3 Síndrome nefrótica – 4
Hipertensão arterial sistêmica	Variável categórica definida pressão arterial sistólica (PAS) $\geq 140$ mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) $\geq 90$ mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva	Sim – 1 Não – 2
Necessidade de hemodiálise	Variável categórica definida pela necessidade de realizar 1 ou mais sessões de hemodiálise	Sim – 1 Não – 2
Uso prévio de imunossupressor	Variável categórica definida pelo uso prévio de drogas imunossupressoras, exceto prednisona	Sim – 1 Não – 2
Creatinina sérica	Variável contínua registrada no prontuário	
Taxa de Filtração Glomerular estimada	Variável contínua calculada através da fórmula do <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology</i>	

	<i>Collaboration</i> (CKD-EPI) (LEVEY et al., 2009)	
Hematúria	Número maior ou igual a 5 hemácias por campo de grande aumento	Sim – 1 Não – 2
Proteinúria de 24 horas	Variável contínua registrada em prontuário referente ao exame de urina de 24 horas que quantifica a quantidade de proteínas em gramas	
Consumo de C3	Variável categórica definida pelo valor do C3 inferior ao valor de referência do laboratório que o exame foi realizado	Sim – 1 Não – 2
Consumo de C4	Variável categórica definida pelo valor do C4 inferior ao valor de referência do laboratório	Sim – 1 Não – 2
FAN positivo	Variável categórica definida pela positividade de acordo com a referência do laboratório	Sim – 1 Não – 2
Anti-DNA reagente	Variável categórica definida pela positividade de acordo com a referência do laboratório	Sim – 1 Não – 2
Número de glomérulos	Variável contínua definida pela quantidade total de glomérulos na microscopia ótica	
% de esclerose glomerular global	Variável contínua definida pelo percentual de glomérulos com esclerose global na microscopia ótica	0 – 100%
Proliferação endocapilar	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	Sim – 1 Não – 2
Depósitos subendoteliais	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	Sim – 1 Não – 2
Crescentes	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	Sim – 1 Não – 2
% Crescentes	Variável contínua registrada na biópsia renal	0 – 100%
Tipo de crescente	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	Celular – 1 Fibrocelular – 2 Fibroso – 3
Necrose fibrinóide	Variável categórica definida de acordo com a classificação da	Sim – 1 Não – 2

	ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	
Microangiopatia trombótica	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	Sim – 1 Não – 2
Esclerose segmentar	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	Sim – 1 Não – 2
Nefrite tubulointersticial	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	Sim – 1 Não – 2
Atrofia tubular	Variável categórica definida pelo grau de atrofia tubular descrita na biópsia renal (AUSTIN et al., 1984)	Ausente (0%) – 1 Leve (1-24%) – 2 Moderada (25-49%) – 3 Severa ( $\geq 50\%$ ) – 4
Fibrose intersticial	Variável categórica definida pelo grau de fibrose intersticial descrita na biópsia renal (AUSTIN et al., 1984)	Ausente (0%) – 1 Leve (1-24%) – 2 Moderada (25-49%) – 3 Severa ( $\geq 50\%$ ) – 4
Classe V	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	Sim – 1 Não – 2
Índice de atividade	Variável contínua registrada na biópsia renal pelo patologista de acordo com a presença e a gravidade das lesões ativas (AUSTIN et al., 1984)	0 - 24
Índice de cronicidade	Variável contínua registrada na biópsia renal pelo patologista de acordo com a presença e a gravidade das lesões crônicas (AUSTIN et al., 1984).	0 - 12
Subclasses da classe IV	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	IV-S – 1 IV-G – 2
Classificação de atividade/cronicidade	Variável categórica definida de acordo com a classificação da ISN/RPS (WEENING et al., 2004a, 2004b)	A – 1 A/C – 2 C – 3
Tratamento de indução	Variável categórica definida pelo imunossupressor utilizado para tratamento de indução no momento ou logo após o resultado da biópsia	Ciclofosfamida – 1 Micofenolato – 2 Corticoide isolado – 3 Rituximab – 4 Inibidor de calcineurina + micofenolato – 5

Tempo de seguimento	Variável contínua definida pela quantidade de meses desde a biópsia renal (T0) até a última consulta ou até desfecho primário	
Resposta completa	Variável categórica definida pelo retorno da sCr para o valor prévio basal associado a proteinúria menor que 500mg (KDIGO, 2012b)	Sim – 1 Não – 2
Tempo até resposta completa	Variável contínua definida pela quantidade de meses desde a biópsia renal (T0) até a resposta completa	
Resposta parcial	Estabilização da creatinina ( $\pm 25\%$ ) ou melhora, mas não para o valor normal, associada a redução de 50% na proteinúria. Se proteinúria nefrótica, o valor da proteinúria tem que reduzir 50% e ficar não nefrótica (KDIGO, 2012b)	Sim – 1 Não – 2
Tempo até resposta parcial	Variável contínua definida pela quantidade de meses desde a biópsia renal (T0) até a resposta parcial	
Não resposta	Ausência de resposta parcial ou completa	Sim – 1 Não – 2
Recidiva	Aumento agudo da creatinina em 25%, independente da proteinúria, decorrente de atividade lúpica, e/ou proteinúria > 1g/dia (confirmada em 2 exames), após atingir resposta completa, ou dobrar proteinúria para > 2g/dia (confirmada em 2 exames) após atingir resposta parcial (PARIKH et al., 2014)	Sim – 1 Não – 2
Duplicação de creatinina	Quando o valor da creatinina basal duplicou por 3 meses ou mais. Nos casos de pacientes sem valor basal de creatinina e com TFGe inferior a 90ml/min/1,73m <sup>2</sup> no início do quadro, a creatinina basal foi estimada pelo valor correspondente a uma TFG de 90ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Sim – 1 Não – 2
Doença renal crônica terminal	DRC estágio 5 (TFGe < 15 ml/min/1,73m <sup>2</sup> por mais de 3 meses) (KDIGO, 2012a)	Sim – 1 Não – 2

## 6.7 Análise estatística

A análise das variáveis contínuas foi realizada através de média  $\pm$  desvio padrão (DP), se distribuição normal, e mediana (intervalo interquartil), se distribuição não normal (teste de Kolmogorov-Smirnov). As variáveis categóricas foram analisadas através de análise percentual. Para a comparação das variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student ou Mann-Whitney, a depender da distribuição da amostra. A comparação das variáveis categóricas foi realizada através do teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, a depender das características da amostra. A comparação das taxas de sobrevida renal acumulada foi apresentada através da curva de Kaplan-Meier (teste log rank). A análise estatística foi realizada através do pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* 13.0 (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos da América). Significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ .

## 6.8 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE em outubro de 2016 (CAAE: 59021316.9.0000.5208) (ANEXO A). A equipe de pesquisa cumpriu os princípios que regem o Código de Ética Médica, as normas vigentes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa criada pela resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96 e os princípios da declaração de Helsinque para pesquisa em Humanos. Como o estudo foi realizado exclusivamente a partir da análise de prontuários, houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

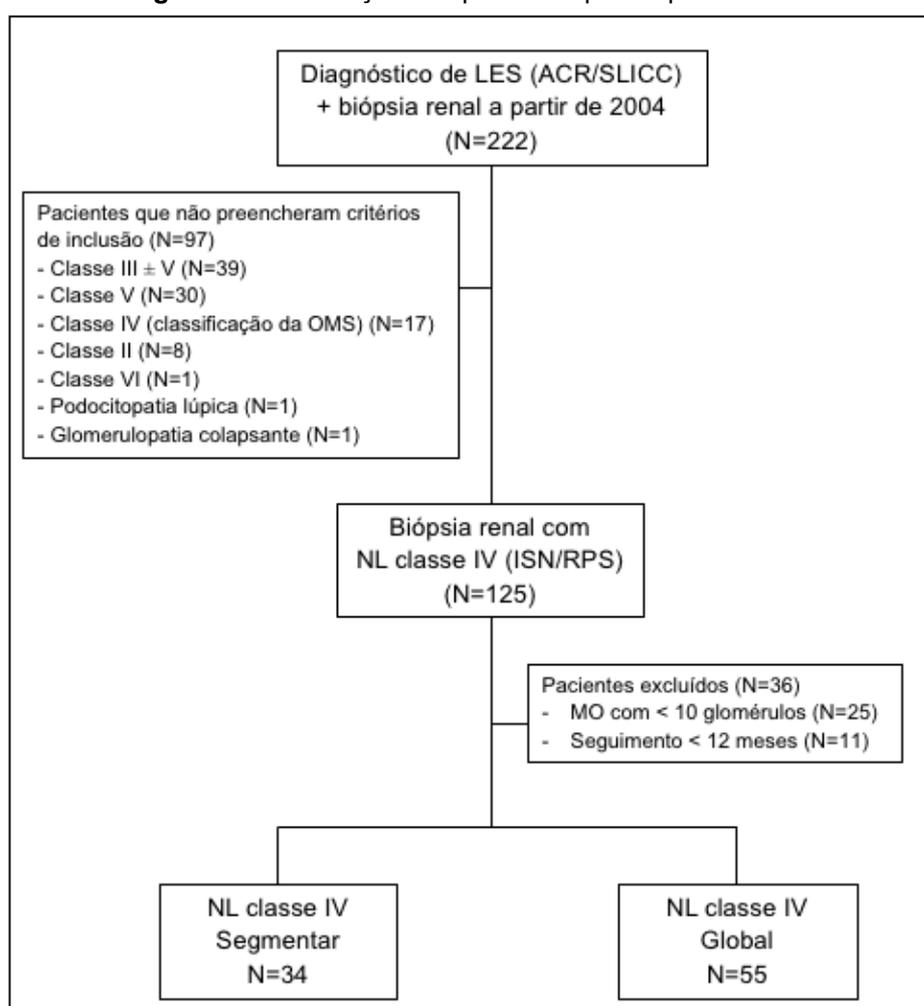
Os dados coletados estão armazenados em pastas de arquivo, no formato de fichas, sob a responsabilidade da pesquisadora Camila Barbosa Lyra de Oliveira e da orientadora Lucila Maria Valente, no Hospital das Clínicas – UFPE, endereço Av. Professor Moraes Rego, S/N – Cidade Universitária – 3º andar, sala de arquivo no ambulatório de nefrologia, e permanecerão neste local pelo período mínimo de 5 anos. As informações pessoais dos sujeitos da pesquisa foram utilizadas exclusivamente para fins científicos, sendo mantido o sigilo e garantida a não utilização em prejuízo das pessoas. Não houve perda ou extravio de documentos.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Características clínicas e laboratoriais

Após análise dos prontuários cadastrados no ambulatório de glomerulopatias do HC-UFPE, foram selecionados 222 pacientes com diagnóstico de LES (ACR ou SLICC) e biópsia renal. A distribuição dos pacientes em cada etapa do estudo está representada na figura 3.

**Figura 3** – Distribuição dos pacientes por etapa do estudo



LES, lupus eritematoso sistêmico; ACR, *American College of Rheumatology*; SLICC, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*; NL, nefrite lúpica; OMS, Organização Mundial de Saúde; ISN/RPS, Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal; MO, microscopia ótica.

Ao final, a população do estudo foi formada por 89 pacientes, 34 com NL classe IV-S e 55 com NL classe IV-G. As características clínicas no momento da biópsia estão listadas na tabela 1.

**Tabela 1** – Características clínicas iniciais de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV

Variáveis	Grupo		p-valor
	IV-S N=34	IV-G N=55	
Idade (anos)	27,5 (18-51)	33,0 (18-57)	0,114*
Sexo, n (%)			
Masculino	1 (2,9)	3 (5,4)	1,000‡
Feminino	33 (97,1)	52 (94,5)	
Cor, n (%)			
Branca	14 (44,1)	16 (29,1)	0,440‡
Parda	18 (52,9)	36 (65,5)	
Negra	1 (2,9)	3 (5,5)	
Duração do LES (meses)	48 (0-84)	8 (0-60)	0,365§
Uso prévio de IMS, n (%)	8 (23,5)	11 (20,0)	0,693‡
Hipertensão, n (%)	22 (64,7)	48 (88,9)	<b>0,006‡</b>
Uso de iECA ou BRA n (%)	12 (35,3)	13 (24,1)	0,256‡
PAS, mmHg	130 (115-140)	140 (130-160)	<b>0,002§</b>
PAD, mmHg	80 (70-90)	90 (80-100)	<b>0,016§</b>
Tratamento de indução, n (%)			
Ciclofosfamida	26 (76,5)	46 (83,6) <sup>a</sup>	0,403‡
Micofenolato de mofetil	8 (23,5)	8 (14,5) <sup>a</sup>	0,284‡

Valores em mediana (intervalo interquartil). LES, lupus eritematoso sistêmico; IMS, imunossupressor; iECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. \*Teste t de Student; ‡Teste Qui-quadrado; †Teste exato de Fisher; §Teste de Mann-Whitney

<sup>a</sup> Uma paciente do grupo IV-G fez uso de azatioprina devido a sepse grave

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a idade, sexo, cor e duração do LES. Pacientes com classe IV-G apresentaram maior prevalência de HAS, além de maior PAS e PAD que os pacientes com classe IV-S. A quantidade de pacientes com uso prévio de imunossupressor e em uso de iECA/BRA não foi diferente entre os grupos. Cerca de 80% dos pacientes fizeram tratamento de indução com ciclofosfamida, com proporções semelhantes nas subclasses. Uma paciente com classe IV-G ficou em uso de azatioprina após a biópsia devido a sepse grave logo após pulso com metilprednisolona. Após 2 meses, foi iniciado micofenolato de mofetil.

As apresentações clínicas no momento da biópsia estão listadas na tabela 2. GNRP foi a apresentação mais frequente nos pacientes com classe IV-G e foi duas vezes mais comum comparado à classe IV-S (60,0% x 29,4%, p=0,005). Além disso, o risco de TRS foi 4,3 vezes maior no grupo IV-G (IC 95% 1,1 – 17,9; p= 0,019). Apesar da apresentação com proteinúria não nefrótica ± hematúria ter sido mais comum em pacientes classe IV-S, essa diferença não foi significativa (23,5% x 7,2%, p=0,051).

**Tabela 2** – Apresentação clínica inicial de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV

Variáveis	Grupo		p-valor
	IV-S N=34	IV-G N=55	
Síndrome clínica, n (%)			
Proteinúria não nefrótica ± hematúria	8 (23,5)	4 (7,2)	0,051 <sup>¥</sup>
Síndrome nefrítica	10 (29,4)	10 (18,2)	0,217 <sup>‡</sup>
GNRP	10 (29,4)	33 (60,0)	<b>0,005<sup>‡</sup></b>
Síndrome nefrótica	6 (17,6)	8 (14,5)	0,698 <sup>‡</sup>
Terapia renal substitutiva, n (%)	2 (5,9)	14 (25,5)	<b>0,019<sup>‡</sup></b>

GNRP, glomerulonefrite rapidamente progressiva. ‡Teste Qui-quadrado; ¥Teste exato de Fisher.

Os dados laboratoriais estão descritos na tabela 3. Não houve diferença entre os grupos em relação ao valor da proteinúria e à frequência de pacientes com proteinúria nefrótica. Todos os pacientes apresentaram FAN positivo. Não houve diferença significativa na sCr e TFG<sub>e</sub> iniciais entre às subclasses.

**Tabela 3** – Características laboratoriais iniciais de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV

Variáveis	Grupo		p-valor
	IV-S N=34	IV-G N=55	
Creatinina sérica (mg/dl)	1,2 (0,9-2,5)	2,0 (0,9-3,4)	0,085 <sup>§</sup>
TFG <sub>e</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	56,0 (25,6-79,3)	30,9 (15,8-79,2)	0,085 <sup>§</sup>
Proteinúria de 24 horas (g)	3,5 (2,2-4,8)	3,9 (2,2-7,0)	0,346 <sup>§</sup>
Proteinúria ≥ 3.5 g/24h, n (%)	16/31 (51,6)	31/50 (62,0)	0,356 <sup>‡</sup>
Hematúria, n (%)	28/34 (82,4)	50/54 (92,6)	0,176 <sup>¥</sup>
Consumo de C3, n (%)	29/31 (93,5)	43/44 (97,7)	0,566 <sup>¥</sup>
Consumo de C4, n (%)	15/23 (65,2)	26/35 (74,3)	0,458 <sup>‡</sup>
Anti-DNA positivo, n (%)	9/10 (90,0)	11/13 (84,6)	1,000 <sup>¥</sup>

Valores em mediana (intervalo interquartil). TFG<sub>e</sub>, taxa de filtração glomerular estimada (calculada pela equação CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). ‡Teste Qui-quadrado; ¥Teste exato de Fisher; §Teste de Mann-Whitney

## 7.2 Avaliação histopatológica

As características encontradas na biópsia renal dos 89 pacientes estão listadas na tabela 4 e 5. Não houve diferença na prevalência de necrose fibrinóide, depósitos hialinos subendoteliais, microangiopatia trombótica e associação com classe V entre as subclasses. Cerca de 55% dos pacientes com classe IV-S apresentaram esclerose segmentar, enquanto que essa frequência foi de 35% em pacientes IV-G (p=0,071). A percentagem glomeruloesclerose global foi < 5% nas duas subclasses.

**Tabela 4** – Análise das alterações glomerulares de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV

Variáveis	Grupo		p-valor
	IV-S N=34	IV-G N=55	
Número de glomérulos	16,5 (10-29)	14,0 (10-38)	0,215 <sup>§</sup>
Proliferação endocapilar, n (%)	33 (97,1)	53 (96,4)	1,000 <sup>¥</sup>
Necrose fibrinóide, n (%)	1 (2,9)	3 (5,5)	1,000 <sup>¥</sup>
Depósito hialino subendotelial, n (%)	8 (23,5)	19 (34,5)	0,272 <sup>‡</sup>
Microangiopatia trombótica, n (%)	1 (2,9)	4 (7,3)	0,645 <sup>¥</sup>
Classe V, n (%)	14 (41,2)	21 (38,2)	0,779 <sup>‡</sup>
Glomeruloesclerose global, n (%)			
Ausente	16 (47,1)	30 (54,5)	0,493 <sup>‡</sup>
1 - 25%	15 (44,1)	17 (30,9)	0,207 <sup>‡</sup>
> 25%	3 (8,8)	8 (14,5)	0,521 <sup>¥</sup>
% de glomeruloesclerose global	4,5 (0,0-19,0)	0,0 (0,0-20,0)	0,754 <sup>§</sup>
Glomeruloesclerose segmentar, n (%)	19 (55,9)	20 (36,4)	0,071 <sup>‡</sup>

Valores em mediana (intervalo interquartil). ‡ Teste Qui-quadrado; ¥ Teste exato de Fisher; § Teste de Mann-Whitney

Pacientes da classe IV-G apresentaram maior prevalência de crescentes na biópsia ( $p=0,024$ ), além de um maior percentual de glomérulos com crescentes ( $p=0,001$ ) (Tabela 5). Biópsias com 50% ou mais de crescentes foram mais comuns no grupo IV-G comparado ao grupo IV-S (34,5% x 5,8%,  $p=0,002$ ) e a frequência de crescentes celulares ou fibrocelulares não foi diferente entre os grupos.

**Tabela 5** – Avaliação dos crescentes na biópsia de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV

Variáveis	Grupo		p-valor
	IV-S N=34	IV-G N=55	
% glomérulos com crescentes	0 (0-19)	26 (0-50)	<b>0,001<sup>§</sup></b>
Crescentes, n (%)			
Ausente	18 (52,9)	16 (29,1)	<b>0,024</b>
1% - 24%	10 (29,4)	10 (18,2)	0,217
25% - 49%	4 (11,8)	10 (18,2)	0,420
≥ 50%	2 (5,8)	19 (34,5)	<b>0,002</b>
Classificação dos crescentes, n (%)			
Celular	6 (17,6)	12 (21,8)	0,631
Fibrocelular	10 (29,4)	27 (49,1)	

Valores em mediana (intervalo interquartil). Teste Qui-quadrado; § Teste de Mann-Whitney

Em relação às características de túbulo-intersticiais, não houve diferenças entre as subclasses (Tabela 6). Fibrose intersticial < 25% foi encontrada em cerca de 60% os pacientes classe IV-S e 50% dos pacientes classe IV-G, sem diferença entre os grupos. Mais de 80% dos pacientes dos dois grupos apresentaram atrofia tubular < 25%.

**Tabela 6** – Caracterização das alterações túbulo-intersticiais de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV

Variáveis	Grupo		p-valor
	IV-S N=34	IV-G N=55	
Inflamação intersticial, n (%)	19 (55,9)	34 (61,8)	0,579‡
Fibrose intersticial, n (%)			
Ausente	2 (5,9)	2 (3,6)	0,494¥
1% - 24%	19 (55,9)	26 (47,3)	0,431‡
25% - 49%	12 (35,3)	27 (49,1)	0,203‡
≥ 50%	1 (2,9)	0 (0,0)	0,382‡
Atrofia tubular, n (%)			
Ausente	2 (5,9)	3 (5,5)	1,000¥
1% - 24%	28 (82,4)	41 (74,5)	0,389‡
25% - 49%	4 (11,8)	11 (20,0)	0,312‡
≥ 50%	0 (0,0)	0 (0,0)	

‡ Teste Qui-quadrado; ¥ Teste exato de Fisher

Pacientes do grupo IV-G apresentaram índice de atividade (IA) superior aos pacientes com classe IV-S ( $7,4 \pm 2,4$  x  $4,6 \pm 2,7$  –  $p < 0,001$ ) e o índice de cronicidade (IC) não foi diferente entre as subclasses ( $3,6 \pm 1,8$  x  $3,7 \pm 1,9$  –  $p = 0,921$ )

### 7.3 Seguimento e desfechos

O tempo de seguimento foi de  $62,5 \pm 34,2$  meses na classe IV-S e  $54,0 \pm 39,5$  meses na classe IV-G ( $p = 0,299$ ). Na avaliação final, o grupo IV-G apresentou sCr mais elevada e TFGe mais reduzida do que o grupo IV-S (Tabela 7).

**Tabela 7** – Avaliação final de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV

Variáveis	Grupo		p-valor
	IV-S N=34	IV-G N=55	
Tempo de seguimento (meses) <sup>a</sup>	$62,5 \pm 34,2$	$54,0 \pm 39,5$	0,299*
Creatinina sérica (mg/dl) <sup>b</sup>	0,9 (0,7-1,3)	1,6 (0,8-4,1)	<b>0,010</b> §
TFGe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	$79,7 \pm 37,5$	$56,0 \pm 41,9$	<b>0,009</b> *
Proteinúria de 24 horas (gramas) <sup>b</sup>	0,3 (0,1-0,6)	0,7 (0,1-2,5)	<b>0,041</b> §
Recidiva renal, n (%)	8 (23,5)	15 (27,3)	0,695‡

<sup>a</sup> Valores em média  $\pm$  DP. <sup>b</sup> Valores em mediana (intervalo interquartil). TFGe, taxa de filtração glomerular estimada (calculada pela equação CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). \*Teste t de Student; ‡ Teste Qui-quadrado; § Teste de Mann-Whitney

O desfecho renal primário e os secundários estão listados na tabela 8. Uma maior proporção de pacientes da classe IV-G evoluiu para DRCT em relação a classe

IV-S (34,5% x 8,8%;  $p=0,006$ ). Além disso, paciente com classe IV-G apresentaram uma menor proporção de RC, e maior proporção de NR e duplicação de sCr. Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo até RC ( $18,6 \pm 13,2$  meses na classe IV-S e  $12,3 \pm 11,5$  meses na classe IV-G;  $p=0,155$ ) e ao tempo até RP ( $14,3 \pm 7,2$  meses na classe IV-S e  $12,7 \pm 10,8$  meses na classe IV-G;  $p=0,691$ ).

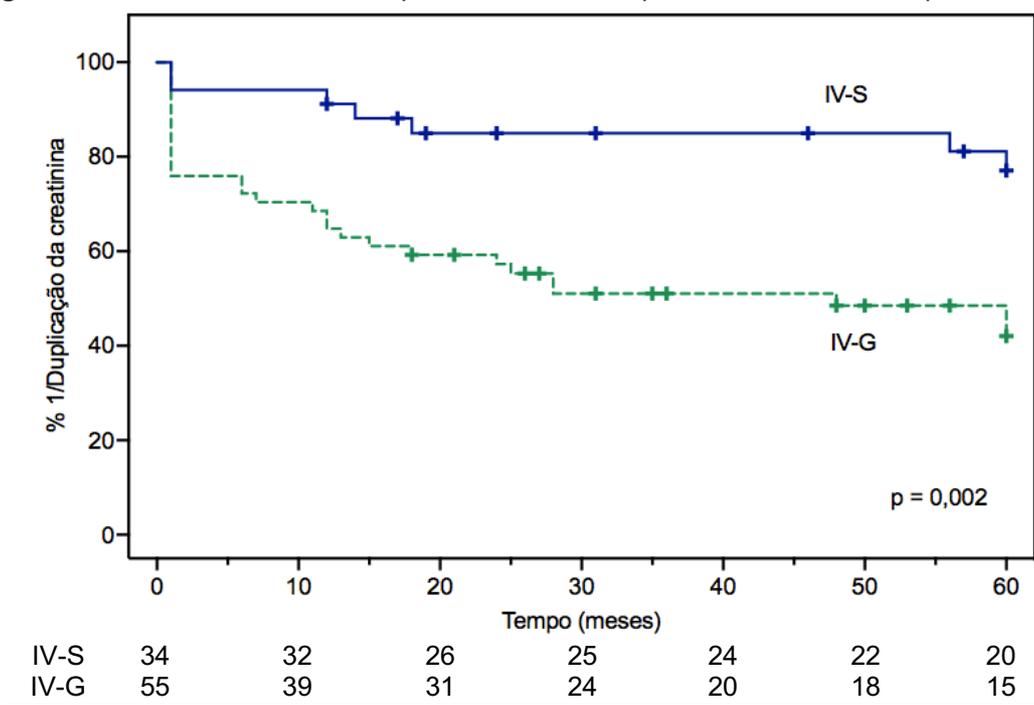
**Tabela 8** – Desfecho primário e desfechos secundários de 89 pacientes com nefrite lúpica classe IV

Variáveis	Grupo		p-valor
	IV-S N=34	IV-G N=55	
Doença renal crônica terminal, n (%)	3 (8,8)	19 (34,5)	<b>0,006</b>
Resposta completa, n (%)	20 (58,8)	18 (32,7)	<b>0,016</b>
Resposta parcial, n (%)	10 (29,4)	17 (30,9)	0,887
Não resposta, n (%)	4 (11,8)	20 (36,4)	<b>0,001</b>
Duplicação de creatinina, n (%)	7 (20,6)	32 (58,2)	<b>0,001</b>

Teste Qui-quadrado

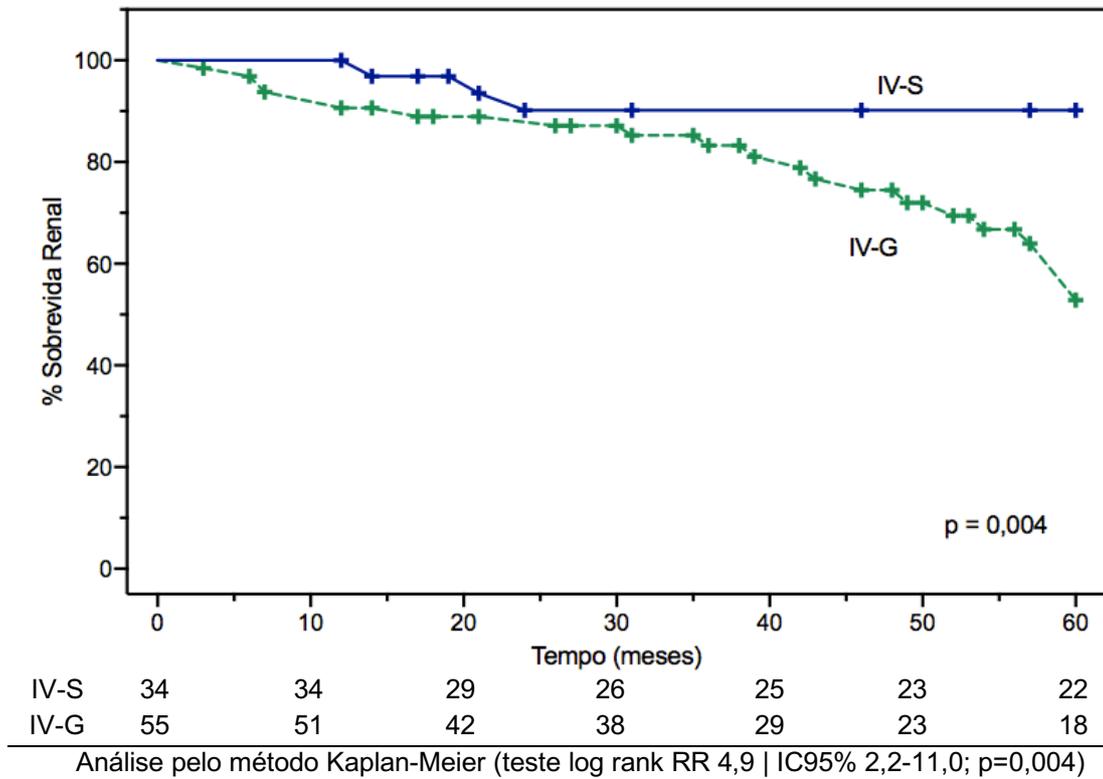
Pacientes com classe IV-G apresentaram maior risco de duplicar sCr (RR 2,8; IC 95% 1,4 – 5,6;  $p<0,001$ ) e DRCT (RR 3,9; IC 1,2 – 12,2;  $p=0,006$ ) comparados a pacientes com classe IV-S. A probabilidade de não duplicar a creatinina e sobrevida renal em 5 anos estão representadas nas Figuras 4 e 5.

**Figura 4** – Probabilidade de não duplicar creatinina em pacientes com nefrite lúpica classe IV



Análise pelo método Kaplan-Meier (teste log rank RR 3,3 | IC95% 1,7-6,4;  $p=0,002$ )

**Figura 5** – Sobrevida renal acumulada em pacientes com nefrite lúpica classe IV



## 8 DISCUSSÃO

Os resultados dessa coorte retrospectiva evidenciaram que pacientes com classe IV-G tiveram apresentação clínica e histopatológica mais grave, além de maior risco de piora progressiva da função renal e evolução para DRCT.

Pacientes com classe IV-G apresentaram maior prevalência de HAS e níveis maiores de PAS e PAD no início do quadro, comparados a pacientes com classe IV-S. Além disso, GNRP na apresentação inicial foi 2 vezes mais comum em pacientes com classe IV-G (60% x 30% -  $p=0,005$ ), com necessidade de TRS em cerca de 25% dos pacientes com classe IV-G e 6% dos pacientes com classe IV-S ( $p=0,019$ ). Esses resultados são compatíveis com estudos anteriores que mostraram apresentação inicial mais grave em pacientes com classe IV-G, com maior prevalência de HAS (GROOTSCHOLTEN et al., 2007; MITTAL et al., 2004) e disfunção renal (GROOTSCHOLTEN et al., 2007; MITTAL et al., 2004; YU et al., 2009a).

A maioria dos estudos evidenciou maiores valores de proteinúria em pacientes classe IV-G, com níveis nefróticos na classe IV-G e não nefróticos na classe IV-S (ALAIYA et al., 2015; HILL et al., 2005; KIM et al., 2008; VANDEPAPELIÈRE et al., 2014; YU et al., 2009a). Essa diferença não foi detectada em nosso estudo, no qual as duas subclasses apresentaram proteinúria nefrótica (IV-S 3,5g x IV-G 3,9g -  $p=0,346$ ). Pacientes com classe IV-G apresentaram mediana de proteinúria de 3,9 (2,2 - 7,0) gramas em 24 horas, valor inferior aos relatados na literatura (4,3 - 6,2g/24h) (ALAIYA et al., 2015; HILL et al., 2005; KIM et al., 2008; VANDEPAPELIÈRE et al., 2014; YU et al., 2009a). Esse resultado pode ser explicado pela redução da excreção urinária de proteínas que ocorre com a queda da TFG. Os pacientes da classe IV-G do nosso estudo apresentaram mediana de sCr de 2mg/dl, TFGe de 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> e cerca de 25% necessitou de TRS, enquanto que, na maioria dos estudos, a média da sCr variou de 0,8 a 1,4mg/dl e não há informação sobre TRS (GROOTSCHOLTEN et al., 2007; HIRAMATSU et al., 2008; KIM et al., 2008; MITTAL et al., 2004; VANDEPAPELIÈRE et al., 2014; YOKOYAMA et al., 2004).

Na avaliação das biópsias renais, cerca de 62% dos pacientes avaliados apresentaram crescentes na biópsia, com maior proporção no grupo IV-G comparado ao grupo IV-S (70% x 47% -  $p=0,024$ ). Uma diferença significativa também foi encontrada por Alaiya et al. (2014), porém com frequências menores nos dois grupos (56% IV-G x 32% IV-S -  $p=0,034$ ). Pacientes com classe IV-G também apresentaram

maior percentual de glomérulos com crescentes celulares e fibrocelulares (26% x 0% -  $p=0,001$ ) e uma maior proporção de biópsias com 50% ou mais de glomérulos com crescentes comparado ao grupo IV-S (35% x 6% -  $p=0,002$ ). Carneiro Filho et al. (2017) avaliaram pacientes de origem latino-americana e também encontraram um maior percentual de glomérulos com crescentes em pacientes com classe IV-G (17% x 11% -  $p=0,038$ ). Apesar disso, outros estudos compararam as subclasses e não evidenciaram diferenças na prevalência de crescentes e no percentual de glomérulos com crescentes (GROOTSCHOLTEN et al., 2007; HILL et al., 2005; KIM et al., 2008; MITTAL et al., 2004; YU et al., 2009a).

A maior prevalência de crescentes e o maior percentual de glomérulos com crescentes em pacientes com classe IV-G do nosso estudo demonstra características histopatológicas de maior gravidade, com maior risco de pior prognóstico (AUSTIN et al., 1995; YU et al., 2009b). Além disso, biópsias com 50% ou mais de glomérulos com crescentes estão associados a lesões histopatológicas agudas e crônicas de maior gravidade (nefrite túbulo intersticial, atrofia tubular e fibrose intersticial), além de maior risco de DRCT e duplicação de sCr (YU et al., 2009b).

O grupo IV-G apresentou maior IA comparado ao grupo IV-S ( $p<0,001$ ). Esse resultado também foi encontrado por Yu et al. (2009a) e Carneiro Filho et al. (2017), no entanto, outros autores não conseguiram detectar diferenças significativas no IA entre as subclasses (GROOTSCHOLTEN et al., 2007; HIRAMATSU et al., 2008; KIM et al., 2008; MITTAL et al., 2004; VANDEPAPELIÈRE et al., 2014; YOKOYAMA et al., 2004). Considerando que a quantidade de crescentes é um dos fatores mais importantes no cálculo do IA, o maior percentual de glomérulos com crescentes e de biópsias com 50% ou mais de glomérulos com crescentes no grupo IV-G podem justificar a diferença entre as subclasses encontrada em nossos pacientes (AUSTIN et al., 1984).

Não houve diferença na frequência de pacientes com necrose fibrinóide, proliferação endocapilar e depósitos subendoteliais. Outros estudos também mostraram proporções semelhantes dessas alterações, alguns evidenciando diferenças na intensidade das lesões (ALAIYA et al., 2015; CARNEIRO FILHO et al., 2017; HILL et al., 2005; MITTAL et al., 2004; YU et al., 2009a). Esses resultados reforçam a hipótese que as subclasses apresentam fisiopatologias semelhantes, com diferença em relação a extensão das lesões (global ou segmentar). Os estudos

comparando as características clínicas, laboratoriais e histopatológicas das classes IV-S e IV-G estão listados no Quadro 5.

**Quadro 5** – Comparação dos estudos que avaliam as diferenças clínicas, laboratoriais e histopatológicas entre pacientes com nefrite lúpica classe IV segmentar e global

Estudo	N	HAS	Cr <sub>0</sub>	P24h <sub>0</sub>	CC e/ou CFC	IA
Mittal, 2004	33	<b>S &lt; G*</b>	<b>S &lt; G*</b>	-	S > G	S = G
Yokoyama, 2004	23	-	S = G	S = G	-	S = G
Hill, 2005	46	S < G	S < G	<b>S &lt; G*</b>	S = G	-
Kim, 2008	42	-	S = G	<b>S &lt; G*</b>	S = G	S = G
Hiramatsu, 2008	55	-	S = G	S = G	-	-
Grootscholten, 2008	72	<b>S &lt; G*</b>	<b>S &lt; G*</b>	S < G	S > G	S = G
Yu, 2009	172	-	<b>S &lt; G*</b>	<b>S &lt; G*</b>	S < G	<b>S &lt; G*</b>
Alaiya, 2014	72	S > G	S < G	<b>S &lt; G*</b>	<b>S &lt; G*</b>	-
Vandepapelière, 2014	74	S < G	S = G	<b>S &lt; G*</b>	-	S = G
Carneiro Filho, 2017	71	-	S < G	S < G	<b>S &lt; G*</b>	<b>S &lt; G*</b>

N, número de pacientes; HAS, hipertensão arterial sistêmica; Cr<sub>0</sub>, creatinina sérica inicial; P24h<sub>0</sub>, proteinúria de 24 horas inicial; CC, crescentes celulares; CFC, crescentes fibrocelulares; IA, índice de atividade; S, nefrite lúpica classe IV-segmentar; G, nefrite lúpica classe IV-global. \*p<0,05

A análise do seguimento a longo prazo evidenciou pior prognóstico renal da classe IV-G, com maior risco de NR, duplicação de sCr e DRCT. Associado a isso, pacientes do grupo IV-G apresentaram sCr maior e, conseqüentemente, menor TFGe na avaliação final. Os pacientes do grupo IV-S evoluíram mais frequentemente com RC e melhor prognóstico renal. Resultado semelhante foi observado por Kim et al. (2008) que avaliaram a resposta ao tratamento de indução com ciclofosfamida e evidenciaram uma maior frequência de RC em pacientes com classe IV-S (67% x 33%, p<0,05). Além disso, pacientes com classe IV-G apresentaram uma redução significativa da TFG em 5 anos (KIM et al., 2008).

Outros autores compararam o prognóstico renal entre as subclasses e a maioria evidenciou maior risco de duplicação de sCr e/ou DRCT na classe IV-G em relação à classe IV-S, mas sem diferenças significantes (Quadro 6) (GROOTSCHOLTEN et al., 2007; HILL et al., 2005; HIRAMATSU et al., 2008; KIM et al., 2008; KOJO et al., 2009; VANDEPAPELIÈRE et al., 2014; YU et al., 2009a). O estudo de Hill et al. (2005) avaliou 46 pacientes com classe IV e observou uma maior frequência de resposta histológica (transformação de classe IV para classe II) em pacientes com classe IV-S comparados ao grupo IV-G (80% x 58%; p=0,05). Não foi identificada diferença na sobrevida sem duplicação de sCr em 10 anos entre as

classes IV-S e IV-G (65% x 60%,  $p=0,530$ ). No entanto, quando avaliados apenas os pacientes que persistiram com classe IV na biópsia protocolar após tratamento de indução, todos do grupo IV-G evoluíram com duplicação de sCr, enquanto que no grupo IV-S cerca de  $\frac{1}{3}$  dos pacientes apresentou esse desfecho ( $p=0,08$ ). Apesar da frequência de duplicação da sCr ter sido 3 vezes maior no grupo IV-G, a diferença não foi significativa, provavelmente devido ao tamanho da amostra (9 pacientes classe IV-G e 7 pacientes classe IV-S).

De forma semelhante, Yu et al. (2009) avaliaram 172 pacientes e encontraram uma taxa de duplicação de sCr ou DRCT 3,5 vezes maior no grupo IV-G em relação ao IV-S (17,8% x 5,0%,  $p=0,149$ ). O grupo IV-G apresentou uma curva de sobrevida renal inferior o grupo IV-S, mas a diferença não foi significativa, possivelmente, porque o grupo IV-S foi formado por um número pequeno de pacientes em relação ao grupo IV-G (20 x 152 pacientes) e apresentou uma baixa taxa de eventos (1 paciente com duplicação de creatinina) (YU et al., 2009a). Por último, Carneiro Filho et al. (2017) avaliaram 71 pacientes latino-americanos com NL classe IV e evidenciaram uma maior frequência de TFGe inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> no grupo IV-G em relação ao IV-S (50% x 18,7% -  $p=0,031$ ). Além disso, a classe IV-G foi identificada como fator de risco independente para TFGe inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR 5,6; IC 1,1 – 29,2;  $p=0,04$ ). Não foram avaliadas as taxas de duplicação de sCr e DRCT (CARNEIRO FILHO et al., 2017).

**Quadro 6** – Comparação dos estudos que avaliam as diferenças no prognóstico renal entre pacientes com nefrite lúpica classe IV segmentar e global

Estudo	N	2xCr	DRCT
Mittal, 2004	33	S > G*	S = G
Yokoyama, 2004	23	-	S = G
Hill, 2005	46	S < G**	-
Hiramatsu, 2008	55	S < G*	S < G*
Grootscholten, 2008	72	S < G*	-
Yu, 2009	172	-	S < G*
Kojo, 2009	65	-	S < G*
Alaiya, 2014	72	-	S = G
Vandepapelière, 2014	74	-	S < G*

N, número de pacientes; 2xCr, duplicação de creatinina; DRCT, doença renal crônica terminal; S, nefrite lúpica IV-segmentar; G, nefrite lúpica IV-global. \*sem diferença significativa. + na biópsia após tratamento de indução

Diante do exposto, pode-se observar que a maioria dos estudos sugerem que a classe IV-G tem maior risco de DRCT e duplicação de sCr em relação à classe IV-S, mas não conseguiram confirmar essa hipótese. O nosso estudo, por sua vez, detectou diferenças significantes no prognóstico renal entre pacientes com classe IV-S e IV-G. Esses resultados podem ser explicados pelo tamanho maior da amostra em relação à maioria dos estudos que compararam as subclasses. Além disso, os pacientes avaliados eram de origem latino-americana, a maioria de cor parda e atendidos na rede pública de saúde de um país subdesenvolvido, com sérias dificuldades de acesso ao atendimento. Essas características podem ter influenciado no pior prognóstico renal encontrado na população estudada, na medida que fatores socioeconômicos e étnicos podem aumentar o risco de DRCT e outros eventos adversos nos pacientes com LES (ALARCÓN et al., 2006; KASITANON; MAGDER; PETRI, 2006; STUDENSKI et al., 1987). Diferentemente, a maioria dos estudos foram realizados nos Estados Unidos, e em países desenvolvidos da Europa e Ásia, com predomínio de pacientes de cor branca ou amarela. Outro fator importante é que pacientes com classe IV-G apresentaram prevalência alta de crescentes e de biópsias com crescentes em 50% ou mais dos glomérulos, fatores sabidamente associados a pior prognóstico renal (AUSTIN et al., 1995; YU et al., 2009b).

Algumas limitações do nosso estudo são a análise retrospectiva e de um único centro, representando a experiência de um grupo. Além disso, os pacientes avaliados são acompanhados em um ambulatório de nefrologia de um hospital universitário de atenção terciária com serviço de hemodiálise, o que pode ter provocado uma seleção de pacientes mais graves.

## 9 CONCLUSÕES

- Pacientes com classe IV-G tiveram apresentação clínica mais grave, com maior risco de piora progressiva da função renal e necessidade de TRS no início do quadro;
- A maioria das lesões histopatológicas tiveram frequências semelhantes entre as classes, exceto os crescentes. Pacientes com classe IV-G tiveram maior prevalência de crescentes, maior número de glomérulos com crescentes e maior proporção de biópsias com crescentes em 50% ou mais dos glomérulos;
- Pacientes com classe IV-S apresentaram maior percentual de RC, enquanto que pacientes com classe IV-G apresentaram maior proporção de NR;
- Pacientes do grupo IV-G tiveram maior risco de duplicar sCr e de DRCT.

## Referências

- ALAIYA, A. et al. Proteomic analysis of Class IV lupus nephritis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. 1, p. 62–70, jan. 2015.
- ALARCÓN, G. S. et al. Time to Renal Disease and End-Stage Renal Disease in PROFILE: A Multiethnic Lupus Cohort. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 10, p. e396, 31 out. 2006.
- ALSUWAIDA, A. et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 4, p. 1472–1478, 1 abr. 2012.
- APPEL, G. B. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. **Medicine**, v. 57, n. 5, p. 371–410, set. 1978.
- AUSTIN, H. A et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. **Kidney international**, v. 25, n. 4, p. 689–95, abr. 1984.
- AUSTIN, H. A. et al. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 10, n. 9, p. 1620–1628, set. 1995.
- BASTIAN, H. M. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. **Lupus**, v. 11, n. 3, p. 152–160, 2 mar. 2002.
- BIHL, G. R.; PETRI, M.; FINE, D. M. Kidney biopsy in lupus nephritis: Look before you leap. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 7, p. 1749–1752, 2006.
- CAMERON, J. S. Lupus nephritis. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 10, n. 2, p. 413–424, 1999.
- CARNEIRO FILHO, E. J. D. et al. Worse renal outcome of subclass IV-G lupus nephritis patients over IV-S. **Lupus**, p. 96120331773153, 19 set. 2017.
- CERVERA, R. et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period. **Medicine**, v. 82, n. 5, p. 299–308, set. 2003.
- CHURG J, BERNSTEIN J, G. R. **Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases**. 2nd. ed. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1995.
- CHURG J, S. L. **Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease**. 1st. ed. Tokyo: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1982.
- GIANNICO, G.; FOGO, A. B. Lupus Nephritis: Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis? **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 1, p. 138–145, 1 jan. 2013.
- GLADMAN, D. D. et al. Kidney biopsy in SLE. I. A clinical-morphologic evaluation.

**The Quarterly journal of medicine**, v. 73, n. 272, p. 1125–33, dez. 1989.

GROOTSCHOLTEN, C. et al. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 1, p. 223–230, 17 ago. 2007.

HANLY, J. G. et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. **Rheumatology**, v. 55, n. 2, p. 252–262, fev. 2016.

HARING, C. M. et al. Segmental and Global Subclasses of Class IV Lupus Nephritis Have Similar Renal Outcomes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 1, p. 149–154, 1 jan. 2012.

HILL, G. S. et al. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: Clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. **Kidney International**, v. 68, n. 5, p. 2288–2297, nov. 2005.

HIRAMATSU, N. et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 47, n. 5, p. 702–7, maio 2008.

KASITANON, N.; MAGDER, L. S.; PETRI, M. Predictors of Survival in Systemic Lupus Erythematosus. **Medicine**, v. 85, n. 3, p. 147–156, maio 2006.

KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 3, n. 1, p. 1–150, jan. 2012a.

KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. **Kidney International**, v. 2, n. 2, p. 1–274, jun. 2012b.

KIM, Y. G. et al. The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 47, n. 3, p. 311–4, mar. 2008.

KOJO, S. et al. Clinical usefulness of a prognostic score in histological analysis of renal biopsy in patients with lupus nephritis. **The Journal of rheumatology**, v. 36, n. 10, p. 2218–23, 1 out. 2009.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 9, p. 604–12, 5 maio 2009.

LIM, S. S. et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia lupus registry. **Arthritis and Rheumatology**, v. 66, n. 2, p. 357–368, 2014.

MITTAL, B. et al. New subcategories of class IV lupus nephritis: Are there clinical, histologic, and outcome differences? **American Journal of Kidney Diseases**, v. 44, n. 6, p. 1050–1059, dez. 2004.

MITTAL, B.; RENNKE, H.; SINGH, A. K. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. **Current opinion in nephrology and hypertension**,

v. 14, n. 1, p. 1–8, 2005.

NAJAFI, C. C. et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. **Kidney International**, v. 59, n. 6, p. 2156–2163, jun. 2001.

NOSSENT, J. C. et al. Relation between serological data at the time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. **Rheumatology international**, v. 11, n. 2, p. 77–82, 1991.

PARIKH, S. V. et al. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 2, p. 279–284, 2014.

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

POLLAK, V. E.; PIRANI, C. L.; SCHWARTZ, F. D. THE NATURAL HISTORY OF THE RENAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. **The Journal of laboratory and clinical medicine**, v. 63, n. 4, p. 537–50, abr. 1964.

PONS-ESTEL, B. A. et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus. **Medicine**, v. 83, n. 1, p. 1–17, jan. 2004.

SCHWARTZ, M. M.; KORBET, S. M.; LEWIS, E. J. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 4, p. 1298–1306, 8 jan. 2007.

SEN, D.; ISENBERG, D. A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 12, n. 9, p. 651–658, 1 set. 2003.

STUDENSKI, S. et al. Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. **Arthritis and rheumatism**, v. 30, n. 12, p. 1326–32, dez. 1987.

TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, v. 25, n. 11, p. 1271–7, nov. 1982.

TRENDELENBURG, M. et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 11, p. 3115–3121, 2006.

VANDEPAPELIÈRE, J. et al. Prognosis of proliferative lupus nephritis subsets in the Louvain Lupus Nephritis inception Cohort. **Lupus**, v. 23, n. 2, p. 159–165, 3 fev. 2014.

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

WEENING, J. J. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus

erythematosus revisited. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 15, n. 2, p. 241–50, 1 fev. 2004b.

WILHELMUS, S. et al. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 12, p. 2938–2946, 1 dez. 2015.

YOKOYAMA, H. et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. **Kidney international**, v. 66, n. 6, p. 2382–8, dez. 2004.

YU, F. et al. Class IV-G and IV-S lupus nephritis in Chinese patients: a large cohort study from a single center. **Lupus**, v. 18, n. 12, p. 1073–1081, 2009a.

YU, F. et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. **Kidney international**, v. 76, n. 3, p. 307–17, ago. 2009b.

## APÊNDICE A - FICHA CLÍNICA NEFRITE LÚPICA CLASSE IV

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nº ficha GN: \_\_\_\_\_

Nº pesquisa: \_\_\_\_\_

### A – DADOS GERAIS

1. NOME: \_\_\_\_\_  
 2. REGISTRO DO PACIENTE: \_\_\_\_\_  
 3. SEXO:  1. MASC  2. FEM      4. COR:  1. BRANCA  2. NEGRA  3. PARDA  4. INDÍGENA

### B- HISTÓRIA DA DOENÇA - NO MOMENTO DA BIÓPSIA:

5. IDADE: \_\_\_\_\_ (ANOS)  
 6. DURAÇÃO DO LUPUS: \_\_\_\_\_ (MESES)  
 7. TEMPO DE NEFRITE: \_\_\_\_\_ (MESES)  
 8. APRESENTAÇÃO CLÍNICA:  
 1. HEMATÚRIA E PROTEINÚRIA NÃO NEFRÓTICA     2. SÍNDROME NEFRÍTICA AGUDA     3. GNRP  
 4. SÍNDROME NEFRÓTICA     5. SÍNDROME MISTA     7. OUTRA  
 9. PRESENÇA DE HAS (USO DE ANTI-HIPERTENSIVO OU PAS $\geq$ 140/PAD $\geq$ 90MMHg):  
 1. SIM     2. NÃO  
 10. IECA/BRA?  1. SIM     2. NÃO  
 11. NECESSITOU DE HD NO INÍCIO DO QUADRO?  1. SIM     2. NÃO  
 12. IMUNOSSUPRESSÃO PRÉVIA PRA NEFRITE?  1. SIM     2. NÃO (CFF/AZA/MMF)

### C - APRESENTAÇÃO LABORATORIAL – NO MOMENTO DA BIÓPSIA

13. CREATININA SÉRICA: \_\_\_\_\_      14. CLCr: \_\_\_\_\_ (CKD-EPI)  
 15. HEMATÚRIA:  1. SIM     2. NÃO      16. PROTEINÚRIA DE 24HS/RPC: . \_\_\_\_\_  
 17. C3:  1. NORMAL     2. BAIXO     3. NR      18. C4:  1. NORMAL     2. BAIXO     3. NR  
 19. FAN:  1. POSITIVO     2. NEGATIVO     3. NR      20. ANTI-DNA:  1. POSITIVO     2. NEGATIVO     3. NR  
 21. PANÇA:  1. POSITIVO     2. NEGATIVO     3. NR      22. CANÇA:  1. POSITIVO     2. NEGATIVO     3. NR

### D – HISTOPATOLOGIA – BIÓPSIA INICIAL

- LAMINA: \_\_\_\_\_      DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 23. NO DE GLOMÉRULOS \_\_\_\_\_      24. GLOBALMENTE ESCLEROSADOS \_\_\_\_\_ %  
 25. PROLIFERAÇÃO ENDOCAPILAR?  1. SIM     2. NÃO  
 26. SE SIM, QUAL?  1. SEGMENTAR     2. GLOBAL  
 27. WIRE-LOOPS?  1. SIM     2. NÃO  
 28. CRESCENTES?  1. SIM     2. NÃO  
 29. QUANTOS? \_\_\_\_\_ %  
 30. QUAL TIPO?  1. CELULAR     2. FIBROCELULAR     3. FIBROSO  
 31. NECROSE FIBRINÓIDE?  1. SIM     2. NÃO  
 32. LESÕES SUGESTIVAS DE MAT?  1. SIM     2. NÃO  
 33. ESCLEROSE SEGMENTAR/SINÉQUIAS A CÁPSULA DE BOWMAN?  1. SIM     2. NÃO  
 34. QUANTO? \_\_\_\_\_ %  
 35. NEFRITE TÚBULOINTERSTICIAL?  1. SIM     2. NÃO  
 36. AT:  1. AUSENTE     2. LEVE     3. MODERADA     4. GRAVE  
 37. FI:  1. AUSENTE     2. LEVE     3. MODERADA     4. GRAVE  
 38. CLASSE V ASSOCIADA?  1. SIM     2. NÃO  
 39. ÍNDICE DE ATIVIDADE: \_\_\_\_\_  
 40. ÍNDICE DE CRONICIDADE: \_\_\_\_\_  
 47. SUBCLASSE:  1. SEGMENTAR     2. GLOBAL  
 48. CLASSIFICAÇÃO ATIVIDADE:  1. A     2. A/C     3. C

**E – TRATAMENTO INDUÇÃO (PERI/PÓS-BIÓPSIA):**

DATA DO INÍCIO DA INDUÇÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

49. TRATAMENTO INICIAL:

 1. CF NIH  2. CF EUROLUPUS  3. MMF  4. CORTICOIDE ISOLADO  5. RITUXIMAB  6. MULTITARGET**F - SEGUIMENTO**

6 MESES

HEMATÚRIA:  1. SIM (Hm >5PC)  2. NÃO

PROTEINÚRIA DE 24HS/RPC: \_\_\_\_\_ CREATININA SÉRICA: \_\_\_\_\_ CLCR: \_\_\_\_\_

RESPOSTA AO TRATAMENTO:  1. RC  2. RP  3. NR  4. DETERIORAÇÃO  5. RECIDIVA

12 MESES (1 ANO)

HEMATÚRIA:  1. SIM (Hm >5PC)  2. NÃO

PROTEINÚRIA DE 24HS/RPC: \_\_\_\_\_ CREATININA SÉRICA: \_\_\_\_\_ CLCR: \_\_\_\_\_

RESPOSTA AO TRATAMENTO:  1. RC  2. RP  3. NR  4. DETERIORAÇÃO  5. RECIDIVA

24 MESES (2 ANOS)

HEMATÚRIA:  1. SIM (Hm >5PC)  2. NÃO

PROTEINÚRIA DE 24HS/RPC: \_\_\_\_\_ CREATININA SÉRICA: \_\_\_\_\_ CLCR: \_\_\_\_\_

RESPOSTA AO TRATAMENTO:  1. RC  2. RP  3. NR  4. DETERIORAÇÃO  5. RECIDIVA

60 MESES (5 ANOS)

HEMATÚRIA:  1. SIM (Hm >5PC)  2. NÃO

PROTEINÚRIA DE 24HS/RPC: \_\_\_\_\_ CREATININA SÉRICA: \_\_\_\_\_ CLCR: \_\_\_\_\_

RESPOSTA AO TRATAMENTO:  1. RC  2. RP  3. NR  4. DETERIORAÇÃO  5. RECIDIVA

ÚLTIMA AVALIAÇÃO / DATA: \_\_\_\_\_

HEMATÚRIA:  1. SIM (Hm >5PC)  2. NÃO

PROTEINÚRIA DE 24HS/RPC: \_\_\_\_\_ CREATININA SÉRICA: \_\_\_\_\_ CLCR: \_\_\_\_\_

RESPOSTA AO TRATAMENTO:  1. RC  2. RP  3. NR  4. DETERIORAÇÃO  5. RECIDIVA**H - DESFECHOS CLÍNICOS**

TEMPO TOTAL DE FOLLOW-UP: \_\_\_\_\_ MESES

ATINGIU RC?  1. SIM  2. NÃO

QUANDO? \_\_\_\_\_ MESES

ATINGIU RP (SE NÃO ATINGIU RC)?  1. SIM  2. NÃO

QUANDO? \_\_\_\_\_ MESES

DUPLICOU CR BASAL?  1. SIM  2. NÃO

QUANDO? \_\_\_\_\_ MESES

DRCT?  1. SIM  2. NÃO

QUANDO? \_\_\_\_\_ MESES

HD/DP?  1. SIM  2. NÃO

QUANDO? \_\_\_\_\_ MESES

**I - RECIDIVA**RECIDIVA?  1. SIM  2. NÃO

QUANTOS EPISÓDIOS? \_\_\_\_\_ Nº DE RECIDIVAS/ANO? \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL

Revista: Clinical Journal of the American Society of Nephrology

ISSN: 1555-9041

Qualis: A1

Fator de impacto: 4,78

### Lupus Nephritis Class IV-G Has Higher Risk of End Stage Renal Disease Than Class IV-S

Camila Barbosa Lyra de Oliveira<sup>1</sup>, MD, Henrique de Ataíde Mariz<sup>2</sup>, PhD, Denise Maria do Nascimento Costa<sup>1</sup>, MSc, Gisele Vajgel Fernandes<sup>1</sup>, MSc, Maria Alina Gomes de Mattos Cavalcante<sup>1</sup>, MSc, Lucila Maria Valente<sup>1</sup>, PhD.

<sup>1</sup> Nephrology Department, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife Brasil

<sup>2</sup> Rheumatology Department, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife Brasil

**Corresponding author:** Camila Barbosa Lyra de Oliveira. Nephrology Department, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). 1235, Professor Moraes Rego Avenue. Cidade Universitária, Recife - Brazil. Zip code: 50670-901. Email: camilabarbosalyra@hotmail.com Telephone: +55 81 21263734

#### Abstract

**Background:** The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification of lupus nephritis (LN) divided class IV into segmental and global (IV-S and IV-G), based on evidence suggesting worse outcomes in patients with segmental lesions. However, others subsequent studies failed to detect significant differences and showed non-significant worse renal outcomes in class IV-G. This retrospective analysis was performed to evaluate the differences in clinicopathological characteristics and renal outcomes between these two subclasses. **Methods:** Retrospective cohort study of adult patients with diagnosis of systemic lupus erythematosus and biopsy proven LN class IV using ISN/RPS classification. Clinical characteristics, pathological data and long-term follow-up were analyzed. Primary end point was end stage renal disease (ESRD). **Results:** We evaluated 89 patients, 34 patients with class IV-S and 55 patients with class IV-G. There were no differences in age, gender and race among the groups. The rate of hypertension was significantly higher in IV-G group. Rapidly progressive glomerulonephritis was 2 times more frequent in IV-G group (60% vs 29% p=0.005). The risk of renal replacement therapy at baseline was 4.3 times greater in IV-G group than in IV-S group (95% CI 1.1-17.9; p=0.019). LN IV-G group had a higher rate of glomeruli with crescent (26% vs. 0%, p=0.001) and more biopsies with crescents in  $\geq 50\%$  of glomeruli (34.5% vs. 5.8%, p=0.007). After a mean follow-up of  $57.2 \pm 37.4$  months, the IV-S group had greater estimated glomerular rate filtration (79.7 vs 56.0ml/min/1.73m<sup>2</sup>, p=0.009) and a higher rate of complete remission than the IV-G group (58.8% vs 32.7%, p=0.016). The probability of ESRD was significantly greater in class IV-G compared with class IV-S (34.5% vs 8.8%, p=0.006). **Conclusions:** Patients with class IV-G have more severe clinicopathological presentation and higher risk of ESRD compared to patients with class IV-S.

**Keywords:** Lupus nephritis, classification, kidney biopsy, prognosis.

Abstract word count: 293

Text word count: 2714

## Introduction

The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) lupus nephritis (LN) classification was proposed based on clinicopathologic and pathogenetic knowledge accumulated since the original 1974 World Health Organization (WHO) classification<sup>1,2</sup>. This revised classification preserved the simplicity of the original WHO classification and eliminated some inconsistencies and ambiguities to provide clearer definitions and increase reproducibility.

Important changes in ISN/RPS classification were the removal of class V subcategories and 'normal' renal biopsy. Sclerotic glomeruli were included in the count of affected glomeruli and class III and IV were precisely defined as focal and diffuse lupus nephritis involving <50% and  $\geq 50\%$  of glomeruli, respectively. However, the most controversial change was the division of class IV into segmental (IV-S) and global (IV-G). This subdivision was based on results of Najafi et al,<sup>3</sup> which showed evidence of vasculitis-like features and worse renal outcomes in severe segmental lesions compared with diffuse proliferative LN.

Subsequent validation studies compared diffuse subclasses and showed distinct clinical and histopathological characteristics, but no differences in renal outcomes.<sup>4-13</sup> These results were supported by a meta-analysis of eight studies that demonstrated similar rates of doubling of serum creatinine (sCr) or end stage renal disease (ESRD) between patients with class IV-S and IV-G.<sup>14</sup> Despite the lack of significant differences, most of these studies showed worse renal outcomes in class IV-G, diverging from Najafi et al.<sup>3,8-12,15,16</sup>

Considering the contradictory results of previous studies and the lack of evidence on different renal outcomes between subclasses, we conduct a single-center cohort of LN class IV patients. The purpose of this study is to provide more data about

differences in clinicopathological characteristic and long-term renal outcomes in patients with LN class IV-S and IV-G.

## **Materials and Methods**

### *Patients*

We conducted a retrospective cohort of adult patients with kidney biopsy proven LN class IV from January 2005 to September 2016. Inclusion criteria were diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) by 1997 American College of Rheumatology criteria<sup>17</sup> or Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification<sup>18</sup> and renal biopsy with LN class IV according to ISN/RPS classification.<sup>1,2</sup> Exclusion criteria were light microscopy with less than 10 glomeruli and follow-up time less than 12 months. Patients who achieved primary end point before 12 months were included for analysis. The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and it was approved by the local ethics committee before data collection.

### *Clinical, laboratorial and histopathological evaluation*

Clinical characteristics, biochemical parameters, time since SLE diagnosis, previous immunosuppression and induction treatment were obtained at the time of renal biopsy. Baseline laboratory data were collected up to one week before or after biopsy. Data of light microscopy and direct immunofluorescence were obtained from pathology records. The histological diagnoses were performed by two experienced renal pathologists according to ISN/RPS 2003 classification.<sup>1,2</sup> Tubular atrophy and interstitial fibrosis were graded semi-quantitatively using a score system (absent = 0%, mild = 1 – 24%, moderate = 25 - 49%, severe =  $\geq$  50%).<sup>19</sup> Estimated glomerular filtration rate (eGFR), sCr, 24-hour proteinuria and treatment response were registered

at 6, 12, 24 and 60 months ( $\pm$  1 month) and at the last clinical visit. The eGFR of patients on renal replacement therapy was calculated using the last sCr collected before the first dialysis session. All patients were analyzed for the occurrence of complete remission (CR), partial remission (PR), renal flare, doubling of sCr (2xCr) and ESRD throughout follow-up time.

### *Definitions*

Nephrotic syndrome was defined as proteinuria  $\geq$  3.5g/day, hypoalbuminemia and hypercholesterolemia. Nephritic syndrome was defined as hematuria, hypertension and edema, with nephrotic or non-nephrotic proteinuria. Hematuria was considered when there were  $\geq$  5 red blood cells/high power field. Nephritic syndrome with a rapid decline of renal function (days or weeks) was considered as rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN). Hypertension was defined as supine systolic blood pressure (BP)  $\geq$  140 mmHg or diastolic BP  $\geq$  90 mmHg in two consecutive measurements or treatment with antihypertensive drugs.

The eGFR was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.<sup>20</sup> Activity index (AI) and chronicity index (CI) were based on the score system proposed by Austin et al.<sup>21</sup> The definitions of CR and PR were based on 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.<sup>22</sup> Renal flare was defined as an acute increase in eGFR of 25% or more and/or an increase in proteinuria to greater than 1g/day if patient previously in CR or a doubling to greater than 2g/day if patient had previously been in PR.<sup>23</sup> The duration of renal flare was defined as the time between stating a new renal flare and resolution of the clinical parameters that defined that

flare.<sup>23</sup> The definition of ESRD was based on 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.<sup>24</sup>

### *Outcomes*

Primary end point was defined as ESRD. Secondary end points were: (1) CR; (2) PR; and (3) doubling of sCr. The outcome of doubling sCr was evaluated by the comparison between the lower sCr before the kidney biopsy and sCr at the end of follow-up.

### *Statistical Analysis*

Continuous data were expressed as mean and standard deviations (SD) if normally distributed and median with range (25th – 75th percentile) if non-normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test). Categorical variables were expressed as the frequency (percentage). Comparisons of continuous variables were performed using a t-test or Mann–Whitney test depending on the underlying distribution. Categorical variables were compared using a Chi-squared test or Fisher's exact test as appropriate. The cumulative survival rates were presented as Kaplan-Meier curves based on log-rank test. Statistical analyses were performed by the software SPSS 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Statistical significance was defined as a p-value<0.05.

## **Results**

### *Clinical and Laboratorial Data*

There were 222 patients registered in our archives with SLE diagnosed by ACR or SLICC and biopsy proven LN. Of these, 97 patients do not meet entry criteria (renal biopsy with LN classes II, III, V, IV-WHO and VI, lupus podocytopathy and collapsing

glomerulopathy) and 36 patients were excluded (N=25, light microscopy with less than 10 glomeruli; and N=11, follow-up time < 12 months). Therefore, 89 patients were evaluated, 34 patients with LN IV-S and 55 patients with LN IV-G. Baseline clinical and laboratorial characteristics are listed in Table 1.

There were no differences in age, gender, race and in the duration of SLE among the two groups. RPGN was the main initial presentation of patients with LN IV-G, and it was 2 times more frequent than in patients with LN IV-S ( $p=0.005$ ). Hematuria and/or non-nephrotic proteinuria tended to be more frequent in LN IV-S compared with LN IV-G ( $p=0.051$ ). The rate of hypertension was significantly higher in IV-G group ( $p=0.006$ ), with higher systolic and diastolic BP ( $p=0.002$  and  $p=0.016$ ) than IV-S group.

Patients with LN IV-G had a non-significantly higher sCr ( $p=0.085$ ) and lower eGFR ( $p=0.085$ ) compared with patients with LN IV-S. Furthermore, the risk of renal replacement therapy (RRT) at baseline was 4.3 times greater in LN IV-G group than in LN IV-S group (95% CI 1.1 - 17.9;  $p=0.019$ ). Nephrotic proteinuria was present in approximately 52% of patients with LN IV-S and 62% of patients with LN IV-G ( $p=0.356$ ), without difference in proteinuria level between the two groups. In both groups, most patients were treated with cyclophosphamide.

#### *Histopathologic evaluation*

Histopathological findings are listed in Table 2. Global glomerulosclerosis involving greater than 25% of glomeruli was observed in 8.8% patients with LN IV-S and 14.5% patients with LN IV-G ( $p=0.521$ ). Segmental glomerulosclerosis was more frequent in IV-S than IV-G group, despite no significant difference. There were no differences in the rate of biopsies with fibrinoid necrosis and subendothelial hyaline

deposits. Thrombotic microangiopathy was infrequent and equally distributed between the 2 groups. LN IV-G group had higher proportion of patients with crescents (70.1% vs 47.1%;  $p=0.024$ ) and greater rates of glomeruli with crescents ( $p=0.001$ ) and crescents in  $\geq 50\%$  of glomeruli (crescentic glomerulonephritis) ( $p=0.002$ ). Patients with LN IV-G had a higher rate of moderate interstitial compared with LN IV-S, although the difference was not significant ( $p=0.203$ ). AI was higher in LN IV-G group ( $7.5\pm 2.4$  vs  $4.7\pm 2.8$ ;  $p<0.001$ ) and CI did not differ between groups ( $3.6\pm 1.8$  vs  $3.7\pm 1.9$ ).

### *Follow-up and Outcomes*

Long-term follow-up data are presented in Table 3. Follow-up time was similar in the two groups ( $p=0.299$ ). CR rate was significantly higher in IV-S patients ( $p=0.016$ ), and the risk of no response was 3 times greater in IV-G group (95% CI 1.1 - 8.2;  $p=0.011$ ). At the end of follow up, the IV-G group had higher sCr ( $p=0.010$ ) and lower eGFR ( $p=0.030$ ) than IV-S group. The risk of doubling SCr and ESRD was significantly higher in patients with class IV-G compared with patients with class IV-S (Figure 1 and Figure 2).

## **Discussion**

This retrospective study compared patients with LN classes IV-S and IV-G and demonstrated that patients with class IV-G had more severe clinicopathological presentation and higher risk of doubling sCr and ESRD.

significant differences in clinicopathological characteristics and in renal outcomes.

The ISN/RPS classification divided class IV into IV-S and IV-G based on evidence that severe segmental lesions involving  $\geq 50\%$  of glomeruli had more vasculitis-like characteristics and a higher risk of ESRD than diffuse proliferative

glomerulonephritis.<sup>1,2</sup> However, several studies performed after this subdivision did not find differences in renal outcomes between LN IV-S and IV-G and questioned the importance of this division on prognosis.<sup>4-14</sup>

Our study demonstrated that patients with LN IV-G had more severe initial presentation than IV-S patients, with more hypertension, rapid decline of renal function and a higher rate of RRT. This results are consistent with previous studies that compared the two subclasses and showed worse baseline renal function and more hypertension.<sup>4,8,9</sup> Most studies reported a higher rate of protein excretion in IV-G group.<sup>4,8,12,13,16</sup> However, we did not find differences in the levels of protein excretion between the groups. This result could be justified by the decrease of protein excretion rate in LN IV-G patients with low eGFR and on RRT. The LN IV-G group had a greater proportion of patients on RRT at baseline (25.5% vs 5.6%,  $p=0.019$ ) and a trend towards a lower eGFR (30.9 vs 56.0,  $p=0.085$ ) compared to IV-S group.

On histopathological evaluation, we found a higher AI ( $p<0.001$ ) in IV-G group, differently of most previous studies showing no difference between subclasses.<sup>3-5,8,11</sup> We also found a high frequency of patients with cellular and fibrocellular crescents (61.8%), with greater frequency in IV-G group (70% vs 47%,  $p=0.024$ ). Similarly, Alaiya et al. found a significant greater rate of patients with crescents in IV-G group than in IV-S group (56% x 32%,  $p=0.034$ ).<sup>7</sup>

The rate of glomeruli with cellular and fibrocellular crescents was higher in group IV-G compared to IV-S group (26% vs 0%,  $p=0.001$ ), in contrast with most previous studies that did not show differences between groups.<sup>4,7-9,12,16</sup> Furthermore, the frequency of crescentic glomerulonephritis was greater in patients with class IV-G than in patients with class IV-S (35% vs 6%,  $p=0.002$ ). Yu et al. studied 142 patients with class IV-G and showed that patients with crescentic glomerulonephritis had

significantly greater score of interstitial inflammation, tubular atrophy, interstitial fibrosis, AI, CI and higher risk of doubling sCr and ESRD compared with non-crescentic glomerulonephritis.<sup>25</sup> The higher rate of crescents and crescentic glomerulonephritis in IV-G group represent more severe histopathological characteristics and has been associated with worse prognosis.<sup>25,26</sup>

There were no differences in frequencies of fibrinoid necrosis and subendothelial hyaline deposits between the two groups in our study. These results contrast with previous studies reporting more fibrinoid necrosis, fewer immune deposits and a possible 'pauci-immune' mechanism in patients with class IV-S.<sup>3,5,8,12</sup> Nevertheless, this hypothesis is questionable. A proteomic analysis of kidney biopsy tissues did not show differences in levels of 28 expressed proteins between classes IV-S and IV-G.<sup>7</sup> However, when these subclasses were compared with ANCA-associated vasculitis and normal controls, significant differences were detected across levels of 9 expressed proteins. In addition, studies evaluating a second biopsy evidenced interconversion between subclasses.<sup>4,8,27</sup> These data support the hypothesis that classes IV-S and IV-G probably have similar pathogenesis, representing different stages of the same disease.<sup>28</sup>

The analysis of follow-up detected a significantly higher rate of CR in IV-S group and a risk of no response 3 times greater in IV-G group (HR: 3.0, 95% IC 1.1-8.2;  $p=0.011$ ). Furthermore, the final eGFR was lower in IV-G patients (56.0 vs 79.7ml/min/1.73m<sup>2</sup>;  $p=0.009$ ). The results were also observed in a previous study evaluating the response to induction therapy with cyclophosphamide.<sup>16</sup> Patients with class IV-G showed a significantly lower rate of complete remission than class IV-S (33% vs. 67%,  $p<0.05$ ) and a significantly greater decline of GFR after 5 years.<sup>16</sup>

Patients with IV-G class had also higher rates of doubling sCr (20.6% vs 58.2%,  $p=0.001$ ) and ESRD (34.5% vs 8.8%,  $p=0.003$ ). These results contrast to previous studies showing worse outcomes in diffuse segmental lesions.<sup>3-5</sup> Najafi et al. evaluated 86 patients and detected that patients with diffuse segmental lesions had a worse 10-year renal survival (52% vs. 75%,  $p<0.05$ ) and a 3-fold higher risk of ESRD compared to diffuse proliferative LN.<sup>3</sup> In accordance to the evidences suggesting different outcomes, the ISN/RPS classification subdivided class IV in IV-S and IV-G. However, studies performed after division of class IV failed to reproduce worse renal outcomes in class IV-S.<sup>4-14</sup> Furthermore, some of these studies evidenced a trend toward worse renal prognosis in LN IV-G.<sup>8-12,15,16</sup>

A french study evaluated 46 patients LN class IV ( $n=15$  class IV-S and  $n=31$  class IV-G). The study showed that patients with persistent LN IV-G on protocol biopsy after induction therapy tended to have a greater rate of doubling sCr than patients with persistent class IV-S (100% vs 36.4%,  $p=0.08$ ).<sup>8</sup> Similarly, Yu et al. studied 172 patients and showed a greater rate of doubling sCr or ESRD in IV-G group (17.7% vs 5%,  $p=0.149$ ).<sup>12</sup> A retrospective cohort of 71 latin-american patients evaluated the differences in renal outcomes between subclasses. Patients with LN IV-G had a great percentage of patients with  $eGFR < 60\text{ml/min/m}^2$  (50% vs 18%,  $p=0.031$ ) and tended to have a lower GFR compared with IV-S patients (64.4 vs 90.0  $\text{ml/min/1.73m}^2$ ;  $p=0.059$ ).<sup>15</sup>

These conflicting data can be partly explained by a study of the LN Collaborative Study Group.<sup>6</sup> In this study, the authors reclassified the same group of patients evaluated by Najafi et al., to test whether WHO class III  $\geq 50\%$  and IV are equivalent to ISN/RPS class IV-S and IV-G. Of 44 biopsies originally classified as WHO class III  $\geq 50\%$ , 22 were reclassified as IV-S and 22 as IV-G (named IV-query). All 39 biopsies

previously classified as WHO class IV were reclassified as IV-G. Renal survival was different among the three groups and the IV-query group had the worst prognosis ( $p=0.013$ ). There were no differences in renal outcomes of patients with IV-S and IV-G (WHO IV plus IV-Q). These data suggest that WHO class III  $\geq$  50% and ISN/RPS class IV-S are not equivalent. Furthermore, the switch of patients with more severe disease from WHO class III  $\geq$  50% to class IV-G can explain the worsening of class IV-G prognosis observed in subsequent studies.

Chronic lesions are proved factors of poor renal outcomes in patients with LN class IV-S and IV-G.<sup>11,13</sup> In our study, we found similar CI in the two groups. Class IV-S tended to have greater frequency of segmental glomerulosclerosis (55.9 x 36.4;  $p=0.071$ ) and similar rates of global glomerulosclerosis. There was no different rates of tubular atrophy and interstitial fibrosis among groups. However, moderate or severe interstitial fibrosis was presented in 45% of biopsies. These findings may be related to the difficult access to public health care system in our country. This important problem may have delayed histopathological diagnosis and increased the proportion of chronic lesions in renal biopsy.

Our study has some limitations. The data were retrospectively collected and represent a single-center experience. However, we had a sample size larger than most of previous studies and we could detect significant differences in renal outcomes among subclasses. Furthermore, our study evaluated a latin-american population, whereas most of the studies evaluated north-american, european or asian patients.

In conclusion, the present study showed that patients with class IV-G have more severe clinicopathological presentation and worse renal outcomes than patients with class IV-S. These data support the hypothesis that class IV-G could represent a more

severe stage of class IV-S. In addition, our study indicates that the ISN/RPS subclassification of class IV is useful to identify different outcomes.

## Acknowledgments

The authors received no financial support.

## Disclosures

None.

## References

1. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241–250. doi:10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D.
2. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521–530. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
3. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001;59(6):2156–2163. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00730.x.
4. Mittal B, Hurwitz S, Rennke H, Singh AK. New subcategories of class IV lupus nephritis: Are there clinical, histologic, and outcome differences? *Am J Kidney Dis*. 2004;44(6):1050–1059. doi:10.1053/j.ajkd.2004.08.027.
5. Yokoyama H, Wada T, Hara A, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int*. 2004;66(6):2382–2388. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.66027.x.
6. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;23(4):1298–1306. doi:10.1093/ndt/gfm775.
7. Alaiya A, Assad L, Alkhafaji D, et al. Proteomic analysis of Class IV lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(1):62–70. doi:10.1093/ndt/gfu215.
8. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariaty J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: Clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int*. 2005;68(5):2288–2297. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00688.x.
9. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;23(1):223–230. doi:10.1093/ndt/gfm555.
10. Kojo S, Sada K, Kobayashi M, et al. Clinical usefulness of a prognostic score in histological analysis of renal biopsy in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2218–2223. doi:10.3899/jrheum.080793.
11. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):702–707. doi:10.1093/rheumatology/ken019.
12. Yu F, Tan Y, Wu L-H, Zhu S-N, Liu G, Zhao M-H. Class IV-G and IV-S lupus nephritis in Chinese patients: a large cohort study from a single center. *Lupus*. 2009;18(12):1073–1081. doi:10.1177/0961203309106795.
13. Vandepapelière J, Aydin S, Cosyns J-P, Depresseux G, Jadoul M, Houssiau F. Prognosis of proliferative lupus nephritis subsets in the Louvain Lupus Nephritis inception Cohort. *Lupus*. 2014;23(2):159–165. doi:10.1177/0961203313514623.

14. Haring CM, Rietveld A, van den Brand J a JG, Berden JHM. Segmental and Global Subclasses of Class IV Lupus Nephritis Have Similar Renal Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):149–154. doi:10.1681/ASN.2011060558.
15. Carneiro Filho EJD, Jorge LB, Testagrossa L, Bitencourt C, Yu L, Woronik V. Worse renal outcome of subclass IV-G lupus nephritis patients over IV-S. *Lupus*. setembro 2017;96120331773153. doi:10.1177/0961203317731531.
16. Kim YG, Kim HW, Cho YM, et al. The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):311–314. doi:10.1093/rheumatology/kem365.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi:10.1002/1529-0131(199709)40:9<1725::AID-ART29>3.0.CO;2-Y.
18. Petri M, Orbai A, Alarco GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS Rheum*. 2012;64(8):2677–2686. doi:10.1002/art.34473.
19. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):734–743. doi:10.2215/CJN.10601016.
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612. doi:10.1016/j.pestbp.2011.02.012. Investigations.
21. Austin H a, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*. 1984;25(4):689–695. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6482173>.
22. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;2(2):1–274. doi:10.1038/kisup.2012.12.
23. Parikh S V., Nagaraja HN, Hebert L, Rovin BH. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):279–284. doi:10.2215/CJN.05040513.
24. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2012;3(1):1–150. doi:10.1177/0961203316642312.
25. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang S, Zou W, Zhao M. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int*. 2009;76(3):307–317. doi:10.1038/ki.2009.136.
26. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(9):1620–1628. doi:10.1093/ndt/10.9.1620.
27. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1472–1478. doi:10.1093/ndt/gfr517.
28. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, et al. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2938–2946. doi:10.1681/ASN.2015040384.

Table 1. Baseline characteristics of 89 patients with lupus nephritis class IV

	IV-S N=34	IV-G N=55	p-value
Age, median (min-max) (years)	27.5 (18-51)	33.0 (18-57)	0.114*
Female, n (%)	33 (97.1)	52 (94.5)	1.000 <sup>¥</sup>
Race, n (%)			
White	15 (44.1)	16 (29.1)	0.148 <sup>‡</sup>
Non-white	19 (55.9)	39 (70.9)	
Duration of SLE, (months)	48 (0-84)	8 (0-60)	0.365 <sup>§</sup>
Clinical syndrome, n (%)			
Non-nephrotic proteinuria ± hematuria	8 (23.5)	4 (7.2)	0.051 <sup>¥</sup>
Nephritic syndrome	10 (29.4)	10 (18.2)	0.217 <sup>‡</sup>
Rapidly progressive glomerulonephritis	10 (29.4)	33 (60.0)	<b>&lt;0.001<sup>‡</sup></b>
Nephrotic syndrome	6 (17.6)	8 (14.5)	0.698 <sup>‡</sup>
Hypertension, n (%)	22 (64.7)	48 (88.9)	<b>0.006<sup>‡</sup></b>
Systolic BP (mmHg)	130 (115-140)	140 (130-160)	<b>0.002<sup>§</sup></b>
Diastolic BP (mmHg)	80 (70-90)	90 (80-100)	<b>0.016<sup>§</sup></b>
Serum creatinine (mg/dl)	1.2 (0.9-2.5)	2.0 (0.9-3.4)	0.085 <sup>§</sup>
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	56.0 (25.6-79.3)	30.9 (15.8-79.2)	0.085 <sup>§</sup>
Renal replacement therapy, n %	2 (5.9)	14 (25.5)	<b>0.019<sup>‡</sup></b>
Proteinuria, g/24h	3.5 (2.2-4.8)	3.9 (2.2-7.0)	0.346 <sup>§</sup>
Hematuria, n (%)	28 (82.4)	50 (92.6)	0.176 <sup>¥</sup>
Low C3, n (%)	29/31 (93.5)	43/44 (97.7)	0.566 <sup>¥</sup>
Low C4, n (%)	15/23 (65.2)	26/35 (74.3)	0.458 <sup>‡</sup>
Previous immunosuppression, n (%)	8 (23.5)	11 (20.0)	0.693 <sup>‡</sup>
Induction Treatment,			
Cyclophosphamide, n (%)	26 (76.5)	46 (83.6)	0.403 <sup>‡</sup>
Mycophenolate mofetil, n (%)	8 (23.5)	8 (14.5)	0.284 <sup>‡</sup>

Values expressed as median with range (25th – 75th percentile). BP, blood pressure; SLE, systemic lupus erythematosus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; eGFR was calculated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation; Hypertension was defined as systolic BP  $\geq$  140 or diastolic 90mmHg or treatment with antihypertensive drugs. \* T-test; <sup>¥</sup> Fisher's exact test; <sup>‡</sup> Chi-squared test; <sup>§</sup> Mann-Whitney test

Table 2. Histopathological characteristics of 89 patients with lupus nephritis class IV

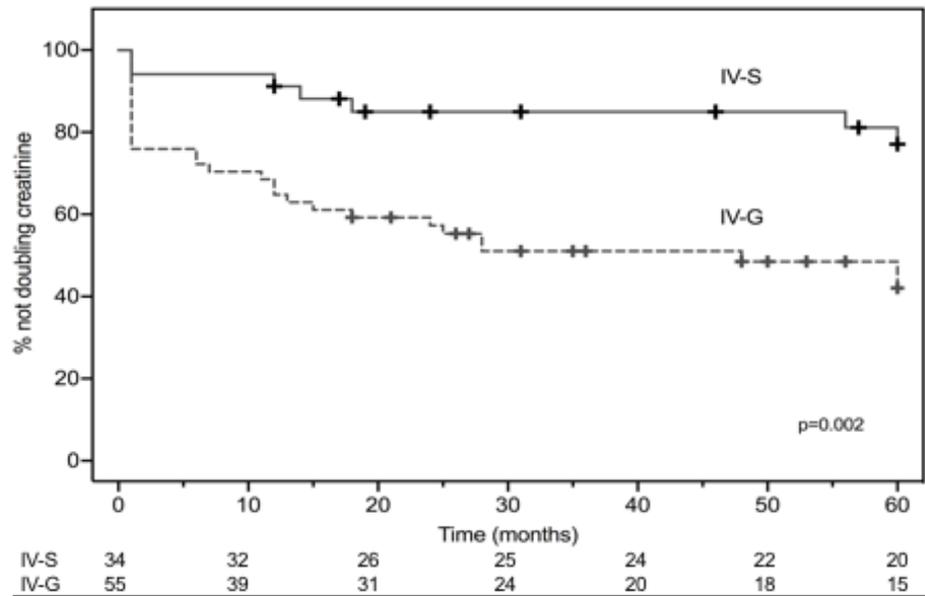
	IV-S N=34	IV-G N=55	p-value
<b>Glomerular parameters</b>			
Number of glomeruli, median (min-max)	16.5 (10-29)	14.0 (10-38)	0.215§
% of global sclerosis	4.5 (0.0-19.0)	0.0 (0.0-20.0)	0.754§
Segmental sclerosis, n (%)	19 (55.9)	20 (36.4)	0.071‡
Endocapillary proliferation, n (%)	33 (97.1)	53 (96.4)	1.000¥
Fibrinoid necrosis, n (%)	1 (2.9)	3 (5.5)	1.000¥
Subendothelial hyaline deposits, n (%)	8 (23.5)	19 (34.5)	0.272‡
Class V, n (%)	14 (41.2)	21 (38.2)	0.779‡
Thrombotic microangiopathy, n (%)	1 (2.9)	4 (7.3)	0.645¥
% glomeruli with crescent	0 (0-19)	26 (0-50)	<b>0.001§</b>
<b>Crescents, n (%)</b>			
Absent	18 (52.9)	16 (29.1)	<b>0.024‡</b>
1% - 24%	10 (29.4)	10 (18.2)	0.217‡
25% - 49%	4 (11.8)	10 (18.2)	0.420‡
≥ 50%	2 (5.8)	19 (34.5)	<b>0.002‡</b>
<b>Type of crescents, n (%)</b>			
Cellular	6 (17.6)	12 (21.8)	0.631‡
Fibrocellular	10 (29.4)	27 (49.1)	0.067‡
<b>Parenchymal parameters</b>			
Interstitial inflammation, n (%)	19 (55.9)	34 (61.8)	0.579‡
<b>Interstitial fibrosis, n (%)</b>			
Absent	2 (5.9)	2 (3.6)	0.494¥
1% - 24%	19 (55.9)	26 (47.3)	0.431‡
25% - 49%	12 (35.3)	27 (49.1)	0.203‡
≥ 50%	1 (2.9)	0 (0.0)	0.382‡
<b>Tubular atrophy, n (%)</b>			
Absent	2 (5.9)	3 (5.5)	1.000¥
1% - 24%	28 (82.4)	41 (74.5)	0.389‡
25% - 49%	4 (11.8)	11 (20.0)	0.312‡
≥ 50%	-	-	

Values expressed as median with range (25th – 75th percentile) or mean ± SD. \* T-test; ‡ Chi-squared test; ¥ Fisher's exact test; §Mann-Whitney test

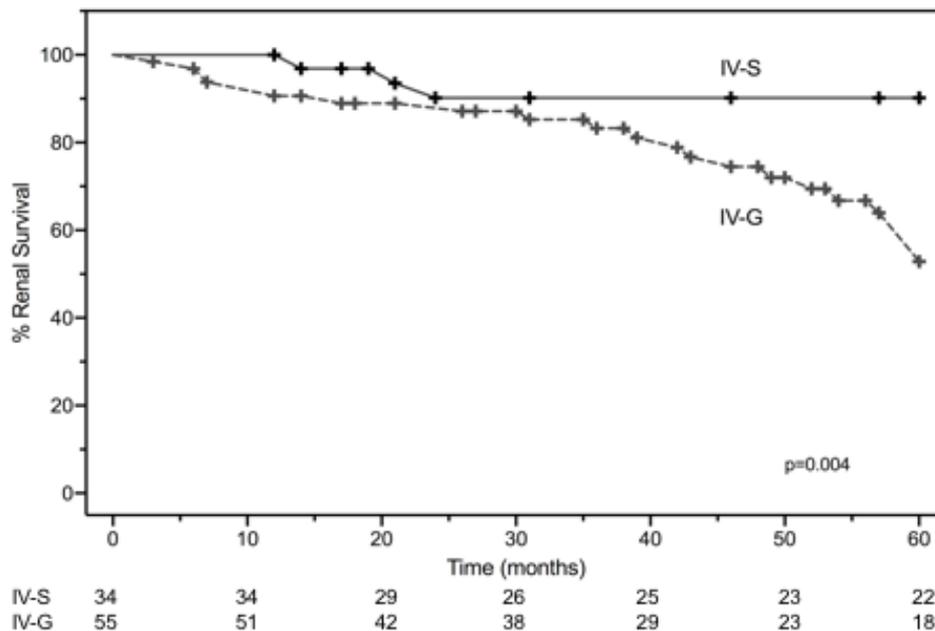
Table 3. Long-term follow-up data of 89 patients with class IV lupus nephritis

	IV-S N=34	IV-G N=55	p-value
Follow-up (months)	62.5 ± 34.2	54.0 ± 39.5	0.299*
Complete remission, n (%)	20 (58.8)	18 (32.7)	<b>0.016‡</b>
Partial remission, n (%)	10 (29.4)	17 (30.9)	0.887‡
Renal flare, n (%)	8 (23.5)	15 (27.3)	0.695‡
Final serum creatinine (mg/dl)	0.9 (0.7-1.3)	1.6 (0.8-4.1)	<b>0.010§</b>
Final eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	79.7 ± 37.5	56.0 ± 41.9	<b>0.009*</b>
Doubling serum creatinine, n (%)	7 (20.6)	32 (58.2)	<b>0.001‡</b>
ESRD, n (%)	3 (8.8)	19 (34.5)	<b>0.006‡</b>

Values expressed as median with range (25th – 75th percentile) or mean ± SD. eGFR, estimated glomerular filtration rate; eGFR was calculated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation; ESRD, end stage renal disease. \* T-test; ‡ Chi-squared test; ¥ Fisher's exact test; § Mann-Whitney test

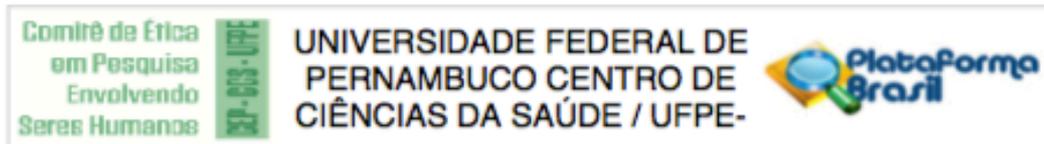


**Figure 1. Probability of not doubling serum creatinine in patients with lupus nephritis IV-S and IV-G.** The analyses were performed by Kaplan-Meier method (log-rank test, HR 3.3, 95% CI 1.7 - 6.4;  $p=0.002$ ).



**Figure 2. Renal survival in patients with lupus nephritis IV-S and IV-G.** The analyses were performed by Kaplan-Meier method (log-rank test, HR 4.9, 95% CI 2.2 - 11.0;  $p=0.004$ ).

## ANEXO – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA CLASSE IV SEGMENTAR E GLOBAL

**Pesquisador:** Camila Barbosa Lyra de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 59021316.9.0000.5208

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas de Pernambuco

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.763.464

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto elaborado para o programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, da pesquisadora Camila Barbosa Lyra de Oliveira, médica nefrologista do Hospital das Clínicas da UFPE, tendo como Orientadora a Profa. Dra. Lucila Valente e Co-Orientador o Prof. Dr. Luis Henrique Sette.

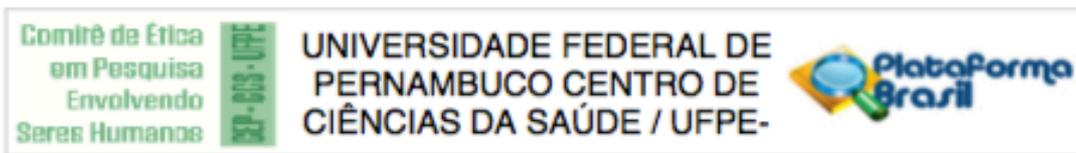
O estudo é de coorte retrospectivo de pacientes com Nefrite Lúpica (NL) classe IV, acompanhados no ambulatório de Glomerulopatias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) cujo objetivo principal é o de avaliar se existe diferença no prognóstico de pacientes com Nefrite Lúpica classe IV-S e IV-G.

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune que se apresenta de diversas formas clínicas. A nefrite lúpica (NL) é uma manifestação comum que pode estar presente em até 60% dos adultos e representa uma importante causa de morbidade e mortalidade desses pacientes.

O diagnóstico de NL é realizado através de alterações verificadas na análise do sedimento urinário ou da excreção de proteínas urinárias. Diante do diagnóstico laboratorial, a biópsia renal se faz necessária para diagnóstico, classificação, tratamento e avaliação do prognóstico.

Em relação às alterações observadas no exame de biópsia, diversas classificações foram adotadas

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.763.464

para se avaliar o grau de comprometimento da Nefrite Lúpica.

Pela classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN) e da Sociedade de Patologia Renal (RPS) a classe IV passou a ser definida como glomerulonefrite ativa ou inativa, endo ou extracapilar com envolvimento igual ou superior a 50% dos glomérulos da amostra. A Classe IV passou a ser subdividida em Segmentar (IV-S), com lesões segmentares envolvendo menos de 50% do tufo glomerular e Global (IV-G) com lesões envolvendo mais de 50% do tufo glomerular.

Não obstante às informações obtidas através da biópsia, os pesquisadores pretendem avaliar se pacientes com nefrite lúpica classe IV-G têm apresentação clínica-laboratorial mais grave, maior atividade na biópsia renal e pior prognóstico comparado aos pacientes com classe IV-S.

Serão analisados os prontuários de 150 pacientes portadores de Nefrite Lúpica IV acompanhados no ambulatório de glomerulopatias do Hospital das Clínicas-UFPE diagnosticados entre 2004 e 2015, no período de outubro de 2016 a junho de 2017.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

GERAL

Avaliar se existe diferença no prognóstico de pacientes com nefrite lúpica classe IV-S e IV-G.

ESPECÍFICOS

Comparar a apresentação clínica, dados laboratoriais e os achados na biópsia renal de pacientes com NL IV-S e IV-G;

Avaliar a resposta ao tratamento em pacientes com NL IV-S e IV-G;

Comparar o prognóstico renal entre pacientes com NL IV-S e IV-G.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

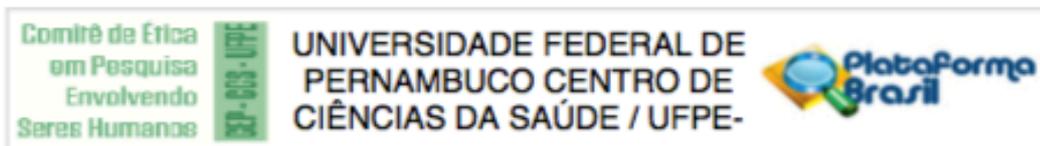
Riscos: Dano ou extravio de documentos que constem do prontuário do paciente o que poderá comprometer o acompanhamento ambulatorial.

Benefícios: O estudo poderá proporcionar um melhor entendimento do perfil dos pacientes com NL classe IV, contribuindo para aprimorar o seguimento terapêutico.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo cujos resultados poderão contribuir para aprimorar o conhecimento sobre as alterações verificadas na nefrite lúpica, podendo contribuir para um melhor seqüenciamento clínico, terapêutico e de prognóstico. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos e apresenta metodologia adequada. A documentação apresentada encontra-se de acordo com as

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.763.464

exigências éticas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE - Não se aplica. consulta em prontuário;

Folha de Rosto – Preenchida de forma adequada;

Cronograma – Início da coleta de dados programada para o período de outubro de 2016 a junho de 2017;

Carta de Anuência do Serviço de Nefrologia do HC anexada;

Curriculum Vitae dos pesquisadores anexados;

Termo de Confidencialidade e autorização para coleta de dados anexados.

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

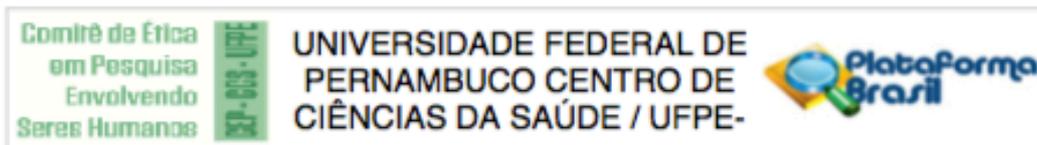
O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.763.464

Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

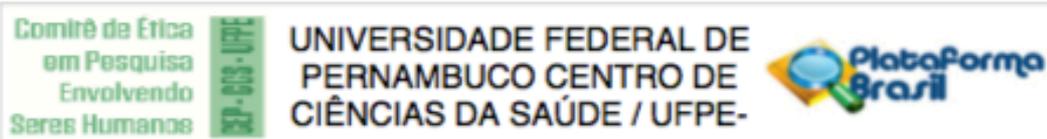
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_765466.pdf	23/08/2016 11:59:44		Aceito
Outros	CurriculoGisele.pdf	23/08/2016 11:59:23	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Outros	CurriculoDenise.pdf	23/08/2016 11:59:00	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Outros	CurriculoLuisHenrique.pdf	23/08/2016 11:58:43	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Outros	CurriculoLucila.pdf	23/08/2016 11:58:22	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Outros	CurriculoCamila.pdf	23/08/2016 11:57:47	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Outros	autorizacaodeusodados.pdf	23/08/2016 11:09:37	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.pdf	23/08/2016 11:09:02	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	23/08/2016 11:07:44	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	23/08/2016 11:07:04	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensadetcle.pdf	23/08/2016 11:06:36	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	23/08/2016 11:05:54	Camila Barbosa Lyra de Oliveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.763.464

Não

RECIFE, 05 de Outubro de 2016

---

**Assinado por:**  
**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br