

NEFRITE LÚPICA PEDIÁTRICA: PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL-PATOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO ARAÚJO LIMA ENTRE 2015-2018

Matheus Diniz Araújo Teixeira¹,
Rosana Barros de Souza²,
Camila Maria Paiva França Telles²

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença autoimune de caráter crônico e multissistêmico, que se manifesta com um amplo espectro de anormalidades clínicas e imunológicas. Dentre as principais condições associadas, destaca-se a Nefrite Lúpica (NL) secundária ao LESJ ou como resultado da intensa toxicidade por drogas imunossupressoras. A NL detém forte influência no manejo e prognóstico da doença por ser o principal responsável pela morbimortalidade do LESJ na faixa etária pediátrica. O presente trabalho teve como objetivo determinar as características clínicas, histopatológicas (renais) e laboratoriais dos pacientes portadores de LESJ com NL identificada, que foram atendidos no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima vinculado à Universidade Federal do Amazonas no período de janeiro de 2015 a agosto de 2018, na cidade de Manaus – Amazonas. Os estudos sobre o padrão de acometimento renal e a atividade da doença sistemicamente são importantes ferramentas para a melhor compreensão clínica da NL. Verificou-se neste estudo que os indivíduos com NL apresentam altos índices de atividade da doença no momento do diagnóstico, sendo evidenciado maior risco de necessidade de terapia dialítica naqueles que apresentaram NL ao diagnóstico. O trabalho apresenta relevância nacional, posto que a elucidação do padrão da NL nos indivíduos amazonenses na faixa etária pediátrica representará um avanço tanto para a formação de uma estrutura epidemiológica quanto para os cuidados dos profissionais de saúde que resultarão na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença autoimune de caráter crônico e multissistêmico, que se manifesta com um amplo espectro de anormalidades clínicas e imunológicas (BARSALOU et al., 2013). Dentre as principais condições associadas, destaca-se a Nefrite Lúpica (NL) secundária ao LESJ ou como resultado da intensa toxicidade por drogas imunossupressoras. A NL detém forte influência no manejo e prognóstico da doença por ser o principal responsável pela morbimortalidade do LESJ na faixa etária pediátrica (BORCHERS et al., 2012).

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amazonas. Manaus/AM; e-mail: Matheus.atdiniz@gmail.com

² Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Getúlio Vargas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas. Manaus/AM

O LESJ abrange os indivíduos com idade inferior a 16 anos, e representa cerca de 20% de todos os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). O início das manifestações da doença ocorre com mais frequência entre os 12 e os 16 anos de idade, sendo raro antes dos 5 anos (ZHU; WU; HUANG, 2017). No Brasil, em um estudo realizado na região sudeste com 847 pacientes, observou-se a idade do diagnóstico, e foi encontrado que: 39 (4,6%) eram menores de 6 anos, 396 (46,7%) entre 6 e 12 anos, e 413 (48,7%) entre 12 e 18 anos (Gomes et al, 2017).

Sua incidência é de 0,36 a 0,9 por 100.000 crianças por ano, e sua prevalência, que apresenta variação conforme a etnia, de 3,3 a 24 por 100.000 crianças, com maior predominância no sexo feminino (4-5:1). As populações não brancas são mais acometidas, dentre elas: hispânicos, afro-americanos, nativos americanos e asiáticos (MALLATIA; MARTINI, 2013).

A formação dos complexos autoimunes e o conseqüente dano tecidual gerado pela linfoproliferação e produção dos autoanticorpos policlonais são os mecanismos imunológicos da doença em questão. Tais fatores, em combinação com gatilhos ambientais, epigenéticos, hormonais e imunorreguladores, ativam a doença e determinam o envolvimento dos sistemas imunológico, hematológico, musculoesquelético, neurológico, ocular e renal (LECH; ANDERS, 2013).

Para o diagnóstico de LESJ é preciso ter quatro (ou mais) de 17 critérios, sendo pelo menos um critério clínico e um imunológico, ou apresentar uma biópsia renal com padrões de NL além de sorologia positiva para FAN e/ou Anti-DNA dupla hélice (PETRI et al, 2012). Atividade da doença é avaliada pelo SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (BOMBARDIER et al, 1992) Conforme Levy e Kamphuis (2012), o diagnóstico diferencial do LESJ é amplo, incluindo, principalmente: infecções, neoplasias e outras desordens inflamatórias. O conhecimento clínico-epidemiológico é fundamental, principalmente, em locais de alta prevalência.

Gomes e colaboradores (2016), em uma meta-análise que incluiu 10 centros brasileiros especializados em reumatologia pediátrica, acompanhou 847 indivíduos diagnosticados com LESJ, e analisou que 50,55% pacientes apresentaram nefrite. Nesse mesmo estudo, os participantes apresentaram no âmbito renal: hematuria (44,46%), piúria (33,21%), proteinúria (46,57%), injúria renal aguda (11,62%) e insuficiência renal crônica (2,17%).

O LES que começa na infância tem sido considerado mais grave do que o LES com início na idade adulta. Além disso, crianças diagnosticadas com LES podem necessitar de corticosteróides em altas doses e agentes imunossupressores para o controle da doença com mais frequência do que suas contrapartes adultas (RAVELLO; RUPERTO, MARTINI, 2005).

Nas circunstâncias atuais, os índices de morbimortalidade do LESJ são elevados apesar dos avanços médicos substanciais nas últimas décadas, evidenciados por estudos de Mok et al (2013), que realizou um estudo longitudinal com 694 pacientes de 1995 a 2011, que inferiu uma expectativa de vida em cerca de 30 anos para indivíduos aos 15 anos que apresentam LESJ com dano renal. Por isso, antes de gerar estratégias para um cuidado otimizado, faz-se necessário investigar as patologias que impactam na mortalidade dos indivíduos portadores LESJ, e nesse sentido, principalmente, os padrões do acometimento renal da NL (SAMANTA et al, 2017).

OBJETIVOS

Determinar as características clínicas, histopatológicas (renais) e laboratoriais dos pacientes portadores de LESJ com NL identificada, que foram atendidos no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima vinculado à Universidade Federal do Amazonas no período de janeiro de 2015 a agosto de 2018, na cidade de Manaus – Amazonas.

METODOLOGIA

– Questões Éticas

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Getúlio Vargas (CAEE: 99873418.4.0000.5020). Os preceitos éticos do respeito à dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos serão atendidos conforme à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. É válido salientar que foi mantido o sigilo de todos os prontuários dos participantes da pesquisa, e a análise dos dados foi feita de modo agregado para impossibilitar a identificação de quaisquer participantes do estudo.

– Tipo do Estudo

É uma pesquisa de delineamento descritivo retrospectivo.

– Local do Estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório Araújo Lima (AAL) do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) filiado à Universidade Federal do Amazonas (UFAM) no município de Manaus-AM.

– Participantes do Estudo

Objetivou-se incluir todos os pacientes que preencherem os critérios inclusão. Não haverá contato entre os pesquisadores e os pacientes do serviço de reumatologia, sendo apenas feita a análise do prontuário conforme autorização da Instituição Local.

- Critérios de Inclusão:

Pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos, de ambos os sexos, que são atendidos no Ambulatório Araújo Lima, com o diagnóstico de LESJ, conforme os critérios de classificação SLICC 2012.

Paciente que apresentaram diagnóstico de NL confirmado por meio de biópsia renal ou que apresentem características clínicas de NL, tais como alterações da função renal, hipertensão arterial, cilindúria e proteinúria de 24h aumentada.

- Critérios de Exclusão

Pacientes que não preencheram os critérios de classificação SLICC 2012 para LESJ;

Pacientes com idade superior a 18 anos;

Dados necessários à realização do trabalho não estejam preenchidos corretamente no prontuário;

Prontuários de data anterior a janeiro de 2015 ou superior a agosto de 2018.

– Instrumento de Coleta de Dados

Houve a coleta das informações gerais através do prontuário do paciente, referente à história clínica e aos exames complementares (laboratoriais e histopatológico renal).

- Informações Gerais

Dados Demográficos e Antropométricos: endereço, telefones de contato, sexo, idade, altura, peso, IMC, cor e formação educacional. Histórico Familiar: avaliar a presença de LESJ, NL ou outras enfermidades em familiares de primeiro grau do paciente.

- História Clínica

Características da Doença: foram coletados dados referentes ao tempo de doença e do início dos sintomas ao diagnóstico. Foi coletada toda forma de acometimento referente ao LESJ, o tempo transcorrido entre o início da doença e o surgimento dos sinais e sintomas, além do tempo decorrido até a manifestação da NL.

- Medicamentos Passados

Foi descrito o uso no passado e atual de fármacos para tratamento como corticoesteroides e drogas imunossupressoras, além do uso de drogas nefrotóxicas, como anti-inflamatórios não esteroidais.

- Análise de dano acumulativo permanente pelo protocolo do Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index - SLICC/ ACR DI.

Lesão ocorrida desde o diagnóstico de LES determinado por avaliação clínica e presente pelo menos há 6 meses podendo existir há menos tempo caso seja referenciado. Episódios repetidos têm de estar separados por 6 meses para marcar score 2 A mesma lesão não pode ser contada duas vezes.

- Exames Complementares

• Avaliação Laboratorial

Foram registrados os resultados mais recentes dos seguintes exames laboratoriais: Hemograma, marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação – VHS, mm na 1ª hora, e proteína C reativa – PCR, mg/dL), creatinina, ureia, proteinúria 24h, glicemia, EAS, triglicerídeos, LDL, HDL, colesterol total, proteínas do complemento, Anti-DNA dupla hélice, FAN-hep2, Anti-SM, anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina.

• Avaliação Histopatológica Renal

Foi coletado o resultado da biópsia renal dos participantes da pesquisa, e enquadrando-a no sistema de classificação para NL da International Society of Nephrology e Renal Pathology Society (2003);

– Análise Estatística

Para a análise descritiva dos dados quantitativos foram utilizados a média e desvio-padrão (DP) no Microsoft Excel

- Variáveis contínuas: Idade atual; Idade do início dos sintomas nos casos; Idade do diagnóstico nos casos; Tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico (em meses); Tempo de doença (em meses).

- Variáveis categóricas: Sexo; Cor; Município de procedência; Classificação da NL; Marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação – VHS, mm na 1ª hora, e proteína C reativa – PCR, mg/dL); Creatinina, Ureia, Proteinúria 24h, Triglicerídeos, LDL, HDL, Colesterol Total, Glicemia, EAS; Anti-DNA dupla hélice, FAN-hep2, Anti-SM, Proteínas do Complemento, Anticoagulante lúpico e Anticorpo anticardiolipina; Uso de anti-inflamatórios não-esteroidais, Corticosteroides, drogas imunossupressoras e drogas nefrotóxicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos registros hospitalares eletrônicos, havia 55 pacientes identificados com LESJ. No entanto, dez indivíduos não apresentavam NL, oito prontuários estavam, incompletamente, preenchidos, e cinco não foram localizados nos arquivos hospitalares. Desse modo, foram avaliados 32 prontuários de pacientes com diagnóstico de NL, conforme os critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC, 2012) apresentando média de idade de $15,75 \pm 2,33$ anos, e tempo médio de doença de $2,93 \pm 1,69$ anos, sendo 29 pertencentes ao sexo feminino, e três ao sexo masculino. Em relação à distribuição étnica, a população estudada foi em sua grande maioria composta por “pardos” (93,75%), e os demais (6,25%) indivíduos são indígenas. Em relação aos hábitos de vida, nenhum dos participantes declarou-se etilista ou tabagista, negando também o tabagismo passivo. No âmbito da realização de atividade física, 16 (50%) não se exercitam regularmente por vontade própria, oito se exercitam uma ou duas vezes por mês, sete praticam exercícios físicos uma ou duas vezes por semana, e apenas um indivíduo tem o hábito de realizar três ou mais vezes por semana.

A idade ao diagnóstico encontrada na nossa pesquisa ($12,43 \pm 2,53$ anos) foi similar à do estudo de coorte realizado por Hiraki et al. (2009) no Reino Unido. Dos 259 jovens avaliados nessa pesquisa, a média da idade dos pacientes ao diagnóstico foi de $13 \pm 3,1$. Em relação a proporção entre os sexos no âmbito da NL, o estudo de Smith et al (2018) revelou uma maior predileção do sexo feminino também para o acometimento renal nos pacientes portadores de LES (1:6,12). O presente trabalho encontrou a proporção entre os sexos masculino:feminino de 1:9,7. O tempo médio, em meses, da primeira crise até o momento do diagnóstico do LESJ foi de $5,29 \pm 5,37$, o que representa um diagnóstico, moderadamente, tardio, podendo estar relacionado a um pior prognóstico, posto que há tempo para maior dano renal.

Em relação a proporção étnica, Gomes et al (2016), dividiu nas seguintes categorias, e encontrou estes resultados, em seu estudo multicêntrico: 588 (71,27%) brancos, negros (27,27%), 4 (0,48%) asiáticos e 8 (0,96%) que não se definem em nenhuma categoria anterior. O que difere a subdivisão feita pelo nosso trabalho à literatura encontrada é o resultado da dinâmica demográfica regional, composta por uma rica diversidade de povos, inclusive indígenas, o que dificulta o enquadramento não enviesado.

Quanto à presença dos anticorpos e das proteínas do sistema complemento relevantes no LESJ, nós verificamos que, no momento do diagnóstico, 59,37% apresentam baixos níveis de C3 ou C4. Seis pacientes (18,75%) tiveram o anticardiolipina reagente em títulos moderados. No momento do diagnóstico, FAN e anti-DNAs foram positivos na maioria dos pacientes em (100% e 62,5% respectivamente).

Observamos altos índices de marcadores renais de lesão nesses pacientes no momento do diagnóstico, posto que as médias dos principais marcadores renais foram: uréia 51,09 mg/dl; creatinina 1,20 mg/dl; Proteinúria de 24 horas 1261,96 mg. Dentre a amostra, 17 realizaram biópsia renal, tendo como resultado as seguintes classes histológicas (ISN/RPS 2018): I (5,88%), II (5,88%), III (5,88%), IV (70,59%), V (5,88%) e VI (5,88%). No âmbito da avaliação do índice de danos permanentes (SLICC / ACR-DI), as principais áreas afetadas foram: neuropsiquiátrica (34,37%), cutânea (25%), renal (25%) e musculoesquelética (18,75%). O SLEDAI no momento do diagnóstico revelou uma média de $20,71 \pm 10,79$, o que representa um índice de atividade muito alto. Correlação sobre a realização de diálise entre pacientes NL no início de c-LES vs não-NL no início de LESJ foi significativa (29,41% vs 0%, $p= 0,0109$). Quatro pacientes morreram, sendo a atividade da doença e infecções graves as causas da morte.

CONCLUSÕES

Os estudos sobre o padrão de acometimento renal e a atividade da doença sistemicamente são importantes ferramentas para a melhor compreensão clínica da NL. Verificou-se neste estudo que os indivíduos com NL apresentam altos índices de atividade da doença no momento do diagnóstico, sendo evidenciado maior risco de necessidade de terapia dialítica naqueles que apresentaram NL ao diagnóstico. O trabalho apresenta relevância nacional, posto que a elucidação do padrão da NL nos indivíduos amazonenses na faixa etária pediátrica representará um avanço tanto para a formação de uma estrutura epidemiológica quanto para os cuidados dos profissionais de saúde que resultarão na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

BAJEMA, I.M.; WILHELMUS, S.; ALPERS, C.E.; BRUIJN, J.A.; COLVIN, R.B.; COOK, H.T, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. **Kidney Int.** 93:789-96, 2018. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023.

BARSALOU, J.; LEVY, D.M.; SILVERMAN, E.D. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Current opinion in rheumatology**, v. 25, n. 5, p. 616-622, 2013. doi: 10.1097/BOR.0b013e328363e868.

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; CARON, D.; CHANG, C.H., et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. **Arthritis Rheum**, 35(6): p. 630-40, 1992. doi: 10.1002/art.1780350606

BORCHERS, A.T.; LEIBUSHOR, N.; NAGUWA, S.M.; CHEEMA, G.S.; SHOENFELD, Y.; & GERSHWIN, M.E. Lupus nephritis: a critical review. **Autoimmunity reviews**, v. 12, n. 2, p. 174-194, 2012. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.018.

GLADMAN, D.D.; GOLDSMITH, C.H.; UROWITZ, M.B.; BACON, P.; FORTIN, P., et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. **The Journal of Rheumatology**, v. 27, n. 2, p. 373-376, 2000. PMID: 10685799

GOMES, R. C.; SILVA M.F.; KOZU K.; BONFÁ E.; PEREIRA R.M., et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. **Arthritis care & Research**, v. 68, n. 11, p. 1736-1741, 2016. doi: 10.1002/acr.22881

HIRAKI, L.T.; BENSELER, S.M.; TYRRELL, P.N.; HARVEY, E.; HEBERT, D.; & SILVERMAN, E.D. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. **The Journal of rheumatology**, v. 36, n.11, p. 2539-2546, 2009. doi: 10.3899/jrheum.081141

LECH, M.; ANDERS, H. The pathogenesis of lupus nephritis. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. ASN. 2013010026, 2013. doi.org/10.1681/ASN.2013010026

LOPES, S.R.M.; ANDRADE, L.E.C.; CAMPOS, L.M.A.; BONFÁ, E.; SILVA, C.A., et al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. **Lupus**, v. 26, n. 9, p. 996-1001, 2017. doi: 10.1177/0961203317690616

MALATTIA, C.; MARTINI, A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 27, n. 3, p. 351-362, 2013. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.007.

MOK, C.C.; KWOK, R.C.L.; YIP, P.S.F. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis & rheumatism**, v. 65, n. 8, p. 2154-2160, 2013. doi: 10.1002/art.38006

PETRI, M.; ORBAI, A.M.; ALARCON, G.S.; GORDON, C.; MERRILL, J., 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. doi: 10.1002/art.34473.

RAVELLI, A.; RUPERTO, N.; MARTINI, A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. **Current opinion in rheumatology**, v. 17, n. 5, p. 568-573, 2005. doi: 10.1097/01.bor.0000169364.69066.1e.

SAMANTA, M.; NANDI, M.; MONDAL, R.; HAZRA, A.; SARKAR, S., et al. Childhood lupus nephritis: 12 years of experience from a developing country's perspective. **European journal of rheumatology**, v. 4, n. 3, p. 178, 2017. doi:10.5152/eurjrheum.2017.16117

SMITH, E.M.D.; YIN, P.; JORGENSEN, A.L.; & BERESFORD, M.W. Clinical predictors of active LN development in children—evidence from the UK JSLE Cohort Study. **Lupus**, v. 27, n. 13, p. 2020-2028, 2018. doi: 10.1177/0961203318801526.

YU, F.; WU, L.H.; TAN, Y.; LI, L.H.; WANG, C.L., et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology

and Renal Pathology Society system. **Kidney Int**, v. 77, pp. 820-9, 2010. doi: 10.1038/ki.2010.13.

ZHU, J.; WU, F.; HUANG, X. Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. **Rheumatology international**, v. 33, n. 1, p. 111-115, 2013. doi: 10.1007/s00296-011-2354-4.