

*ANDRÉ LUÍS SIGNORI BARACAT*

**IMPACTO DO COMPLEMENTO SÉRICO NA  
EVOLUÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO SUBMETIDOS  
AO TRANSPLANTE RENAL**

*CAMPINAS*

*2007*

*ANDRÉ LUÍS SIGNORI BARACAT*

**IMPACTO DO COMPLEMENTO SÉRICO NA  
EVOLUÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO SUBMETIDOS  
AO TRANSPLANTE RENAL**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica,  
área de concentração em Clínica Médica.*

***ORIENTADORA: PROF.DRA. MARILDA MAZZALI***

***CAMPINAS***

***2007***

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B23i Baracat, André Luis Signori  
“Impacto do complemento sérico na evolução de pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico submetidos ao transplante renal” / André Luis Signori Baracat. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientador : Marilda Mazzali  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diálise. 2. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 3. Rins - Transplante. 4. Complemento (Imunologia). I. Mazzali, Marilda. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : “Systemic Lupus Erythematosus after renal transplant: is complement a good marker?”**

**Keywords:** • Dialysis  
• Systemic Lupus Erythematosus  
• Kidney, Transplant  
• Complement (Immunology)

**Titulação: Mestrado em Clínica Médica**

**Área de concentração: Clínica Médica**

**Banca examinadora: Profa. Dra. Marilda Mazzali  
Profa. Dra. Maria Fernanda De Carvalho  
Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero**

**Data da defesa: 19-04-2007**

---

Banca examinadora da tese de mestrado

---

---

Orientador(a): *Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marilda Mazalli*

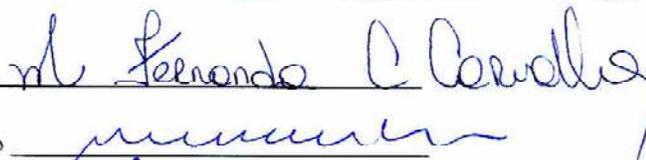
---

---

**Membros:**

---

1. Prof(a). Dr(a) Maria Fernanda de Carvalho



2. Prof(a). Dr(a). Vera Maria Santoro Belangero



3. Prof(a). Dr(a). Marilda Mazalli



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 19/04/2007.**

---

***DEDICATÓRIA***

Aos meus pais, Jorge (*in memoriam*) e  
Marly, a minha irmã Juliana e a minha  
esposa Hellen.

## ***AGRADECIMENTOS***

---

A toda a minha família, com especial atenção ao meu pai Jorge e minha mãe Marly que me deram amor e sustentação emocional para mais esta conquista.

À Dra. Marilda Mazzali e Dra. Maria Almerinda Ribeiro Alves, pelas orientações, oportunidades e receptividade.

À Disciplina de Nefrologia / FCM UNICAMP.

*“A vida é como uma bola na parede:  
Se for jogada uma bola azul, ela voltará azul;  
Se for jogada uma bola verde, ela voltará verde;  
Se a bola for jogada fraca, ela voltará fraca;  
Se a bola for jogada com força, ela voltará com força;  
Por isso, nunca jogue uma bola na vida de forma que você não esteja pronto a recebê-la.  
A vida não dá, nem empresta; não se comove, nem se apieda.  
Tudo quanto ela faz é retribuir e transferir aquilo que nós lhe oferecemos.”*

**Albert Einstein**

	<i>PÁG.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xi</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xiii</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>1.1- Lúpus Eritematoso Sistêmico – definição, diagnóstico e história natural</b> .....	16
<b>1.2- Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico</b> .....	22
<b>1.3- Acometimento renal no Lúpus e evolução da nefropatia</b> .....	23
<b>1.4- Lúpus Eritematoso Sistêmico e terapia renal substitutiva</b> .....	26
1.4.1- Evolução do paciente com Lúpus em diálise.....	26
1.4.2- Evolução do paciente com Lúpus submetido ao transplante renal...	28
<b>2- HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA</b> .....	31
<b>3- OBJETIVOS</b> .....	33
<b>3.1- Objetivo geral</b> .....	34
<b>3.2- Objetivo Específico</b> .....	34
<b>4- SUJEITOS E MÉTODOS</b> .....	35
<b>5- RESULTADOS</b> .....	39
<b>5.1- Características demográficas</b> .....	40
<b>5.2- Histórico do Lúpus e do envolvimento renal no período pré-dialítico</b> .....	41
<b>5.3- Evolução do Lúpus durante o tratamento dialítico</b> .....	44
<b>5.4- Evolução do Lúpus durante o transplante renal</b> .....	45

<b>6- DISCUSSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>7- CONCLUSÕES.....</b>	<b>61</b>
<b>8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>63</b>
<b>9- APÊNDICE.....</b>	<b>73</b>
<b>Apêndice I- Resumo dos casos clínicos.....</b>	<b>74</b>

	<b>PÁG.</b>
<b>Tabela 1-</b> Critérios da Sociedade Americana de Reumatologia (ARA) para o diagnóstico de Lúpus eritematoso sistêmico (revisão 1997).....	17
<b>Tabela 2-</b> SLEDAI (Systemic Lúpus Erythematosus Disease Activity Index /Índice de atividade de doença no Lúpus eritematoso sistêmico).....	21
<b>Tabela 3-</b> Classificação da Nefrite Lúpica de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS/1994).....	24
<b>Tabela 4-</b> Revisão da classificação de glomerulonefrite em LES/2004 (International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lúpus Nephritis and Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lúpus Nephritis).....	25
<b>Tabela 5-</b> Características demográficas dos receptores de transplante renal com nefrite lúpica em comparação com a totalidade de transplantes de janeiro de 1984 a abril de 2003 na FCM-Unicamp.	41
<b>Tabela 6-</b> Histórico do LES na fase pré-dialise.....	43
<b>Tabela 7-</b> Atividade lúpica durante o tratamento dialítico.....	45
<b>Tabela 8-</b> Imunossupressão inicial após o transplante renal.....	46
<b>Tabela 9-</b> Enxertos com sobrevida inferior a 6 meses.....	47
<b>Tabela 10-</b> Evolução dos enxertos com sobrevida > 6 meses, de acordo com a “atividade” lúpica (normo ou hipocomplementemia) em diálise.....	48
<b>Tabela 11-</b> Atividade lúpica pós-transplante, considerados os transplantes com sobrevida de enxerto superior a 6 meses.....	49

<b>Tabela 12-</b>	Resultados de biopsia renal pós-transplante, marcadores de doença renal e de atividade lúpica.....	51
<b>Tabela 13-</b>	Sobrevida de enxerto de acordo com a atividade lúpica pós transplante.....	53

*RESUMO*



**Introdução:** O transplante renal é considerado um procedimento seguro em pacientes portadores de insuficiência renal crônica por nefropatia lúpica. Porém, a recorrência da doença e seu impacto sobre a sobrevida do enxerto permanecem controversos. **Objetivo e Metodologia:** Analisar a presença de atividade lúpica sorológica durante a diálise e o impacto da recorrência lúpica após o transplante renal, através de um estudo retrospectivo de 23 pacientes lúpicos que receberam 26 transplantes renais. **Resultado:** Vinte e três pacientes receberam 26 transplantes renais num período de 19 anos. Doze pacientes apresentaram atividade lúpica pré transplante (consumo de complemento e FAN > 1/40), sem correlação com o período de tratamento dialítico, mas associado com diagnóstico de glomerulonefrite proliferativa (classe IV) pré transplante. Dentre os 26 enxertos, 06 foram perdidos nos primeiros 6 meses pós transplantes. Dos 20 enxertos funcionantes, consumo de complemento ocorreu em 08, sendo associado com a presença de depósitos imunes glomerulares em 03. A análise da atividade lúpica mostrou que somente um paciente com nível de complemento normal pós transplante apresentou SLEDAI>4, associado com proteinúria persistente e biópsia renal sem depósitos de imunocomplexos imune. A sobrevida do enxerto foi reduzida no grupo com consumo de complemento pós transplante. **Conclusão:** Em pacientes lúpicos, consumo de complemento após o transplante renal, em associação com proteinúria pode ser considerado com um fator de risco para a recorrência de depósito imunocomplexos glomerulares, com impacto negativo na sobrevida do enxerto.

*ABSTRACT*



**Background.** Renal transplant is considered a safe procedure in patients with Lupus nephritis. However, the recurrence of disease and its impact on graft survival remains controversial. **Aim and Methods.** In order to analyze the presence of Lúpus serology activity during dialysis and its impact on Lupus recurrence after transplant, a retrospective analysis of 23 Lupus patients that received 26 kidney transplants was performed. **Results.** Twenty three patients received 26 renal transplants in a 19 years period. Twelve patients presented pre transplant Lupus activity (low complement and ANA > 1/40), without correlation with length of dialysis treatment, but associated with proliferative glomerulonephritis (class IV) before transplant. From 26 grafts, six were lost during the first 6 months post transplant. In the remaining 20 functioning grafts, low complement occurred in 8, and was associated with recurrence of immune deposits in 03 graft biopsies. Analysis of Lúpus activity showed that only one patient with normal complement post transplant presented SLEDAI > 4, associated with persitent proteinuria and graft biopsy without immune deposits. Graft survival was reduced in presence of low complement post transplant. **Conclusion.** Low complement levels after renal transplant, in association with proteinuria can be considered as a risk factor for recurrence of immune deposits, with a negative impact on graft survival.

## *1- INTRODUÇÃO*

## **1.1- Lúpus Eritematoso Sistêmico(LES) – Definição, diagnóstico e historia natural**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória sistêmica, considerada como o protótipo de doença auto-imune. É definida por suas características clínicas e pela presença quase invariável, no sangue, de anticorpos direcionados contra componentes celulares [MILLS, 1994].

Em várias séries da literatura, a prevalência do LES na população varia de 14,6 a 50,8 casos por 100.000 habitantes, acometendo principalmente mulheres jovens [APPEL et al, 1994]. Em norte-americanos e europeus, a prevalência é de aproximadamente 40 por 100.000 habitantes. Nesta população há uma maior tendência à ocorrência de doença em negros e hispânicos [LIANG et al, 1991]. No Brasil estima-se que a prevalência de LES seja ao redor de 8 por 100.000 habitantes. [SENNA, 2004 e VILAR, 2006].

Vários fatores podem contribuir para a prevalência do LES e de suas manifestações renais. Fatores genéticos são importantes, tendo em vista os relatos de predomínio do LES na raça negra nos Estados Unidos, a frequência aumentada de alguns haplótipos do sistema HLA, o encontro de auto-anticorpos em familiares de pacientes com LES e a maior suscetibilidade ao lúpus entre pacientes com deficiências congênitas de frações do sistema complemento [SOARES, ALVES, BARROS, 1999].

A característica básica da doença é o desenvolvimento da autoimunidade, que tem sido atribuída à perda da “auto-tolerância”, devido a uma inadequada reatividade linfocitária, que conduz à produção de anticorpos específicos [WEENING et al, 2004]. Outros fatores associados a esta alteração de imunidade incluem a apoptose irregular e uma depuração inadequada dos remanescentes celulares, promovendo a exposição prolongada dos componentes celulares ao sistema imune. Esta possibilidade se mantém suportada pelo desenvolvimento, característico, de anticorpos contra o DNA, outros antígenos nucleares, assim como componentes da membrana celular [WEENING et al, 2004]. Esta alteração da imunidade pode ser responsável pela variedade de formas de apresentação.

Muitas manifestações clínicas do LES são conseqüências de dano tecidual por vasculopatia inflamatória mediada por complexos imunes [STEINBERG et al, 1991], especialmente as alterações de sistema nervoso central, cardíacas e renais.

Nos rins, além do acometimento vascular, antígenos intrínsecos, como os componentes da matriz extracelular ou glicoproteínas da superfície celular podem servir de alvo para os anticorpos [WEENING et al, 2004]. Além desta reação antígeno anticorpo local, a nefropatia lúpica também poderá ser decorrente do depósito de imunocomplexos previamente formados na circulação, assim como “*in situ*”, ou seja, anticorpos que se ligam a antígenos anteriormente depositados nos glomérulos ou em paredes dos vasos sanguíneos [WEENING et al, 2004].

Em parte, um dos fatores associados à predisposição para o desenvolvimento da nefrite lúpica é determinado pelo antígeno de histocompatibilidade HLA de classe II [FRONEK et al, 1990 e DOHERT et al, 1992] mais especificamente nos locus HLA DR e DQ.

O diagnóstico do Lúpus eritematoso sistêmico é determinado pelo preenchimento de no mínimo quatro de onze critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pela “*American Rheumatism Association*” (ARA), não necessariamente de forma simultânea. Estes 11 critérios, que englobam diferentes sistemas, conferem 96% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico [TAN et al, 1982], permitindo sua distinção de outras doenças do tecido conjuntivo (tabela 1).

**Tabela 1-** Critérios da Sociedade Americana de Reumatologia (ARA) para o diagnóstico de Lúpus eritematoso sistêmico (revisão de 1997).

---

“Rash” malar
“Rash” discóide
Fotossensibilidade
Úlceras de mucosa oral
Artrite não deformante
Serosites (pleurite, pericardite)
Doença renal (proteinúria persistente, cilindrúria)
Envolvimento do sistema nervoso central
Alterações hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia)
Alterações imunológicas (anti-DNA, anti-Sm, anti-fosfolípide, VDRL falso positivo)
Fator antinúcleo positivo

---

Qualquer sinal ou sintoma da doença pode ser sua primeira manifestação, inicialmente única, como artrite, trombocitopenia ou pericardite, podendo persistir ou recorrer por meses ou anos, antes que o diagnóstico possa ser confirmado pelo aparecimento de outras características. Fadiga crônica e distúrbios psíquicos, incluindo transtornos da ansiedade e quadros depressivos são freqüentemente descritos pelos pacientes na fase inicial da doença [IVERSON et al, 1993]. Entretanto, as manifestações clínicas mais comuns são a poliartrite e a dermatite [PISTINER, 1991].

Dentro do quadro laboratorial, cerca de 95% dos indivíduos com Lúpus em atividade apresentam positividade para anticorpos antinucleares(FAN); sendo considerado um teste sensível para a detecção da doença [HOCHBERG et al, 1990].

Padrão de imunofluorescência “salpicado” indica a presença de uma variedade de auto-anticorpos, incluindo anti-Ro, anti-La, anti-SM e anti-RNP. Estes antígenos, especificamente relacionados, são proteínas ribonucleares envolvidas no processo de RNAm, sendo que, a sua presença indica a possibilidade de formas variantes da doença [MADDISON, 1985 e HARLEY, SCOFIELD, 1991].

Entretanto, os anticorpos antinucleares podem ocorrer em outras doenças auto-imunes reumáticas, hepáticas e tireoidianas e também em resposta a reações a medicamentos. Podem ser produzidos de forma transitória em infecções virais e estão presentes, em títulos baixos, em aproximadamente 2% da população normal [TAN, 1989].

O anticorpo mais comum, em pacientes com LES, é direcionado contra o DNA (anti-DNA), conferindo um padrão homogêneo pelo exame de imunofluorescência [MOHAN, 1993]. O anti DNA nativo e o anti-SM, um antígeno protéico ribonuclear, são os mais específicos para a doença [SWAAK, GROENWOLD, BRONSVELD, 1986]

A história natural do Lúpus é muito variável. A taxa de sobrevida em 10 anos para pacientes acompanhados durante a década passada era de aproximadamente 90 por cento [PISTINER, 1991 e GINZLER, SCHORN, 1988]. O prognóstico é menos favorável para homens e crianças [BARRON, et al 1993] e piora com o desenvolvimento de nefropatia e hipertensão arterial sistólica [SELEZNICK, FRIES, 1991]. O curso da doença

é mais benigno quando tem início após os 60 anos de idade e, neste caso, as manifestações mais frequentes são artrites, serosites (pleurite), rash e anemia [BAKER, et al 1979].

Os riscos de complicações parecem ser maiores durante os primeiros cinco anos da doença e, principalmente, nas mulheres jovens [SWAAK, et al 1989]. Dentre as complicações mais frequentes está o fenômeno tromboembólico. Entre os fatores de risco para a ocorrência desse fenômeno destacam-se os anticorpos antifosfolípidos, que podem ser detectados em aproximadamente 30% dos pacientes com Lúpus [LOVE, SANTORO, 1990], e são responsáveis por complicações tromboembólicas como acidente vascular cerebral, trombose de veia porta e embolia pulmonar. Por estas razões, é de suma importância identificá-lo através de exames laboratoriais, a fim de se prevenir prováveis complicações [LOCKSHIN, 1993].

A gravidez em pacientes com LES em atividade, principalmente naquelas com nefrite ou hipertensão arterial, está associada com um maior risco de exacerbação da doença, assim como risco de vida para o feto [PETRI, HOWARD, REPKE, 1991]. A presença de anticorpo anti-Ro materno confere risco de bloqueio atrioventricular para o recém nascido ao redor de 10% [BUYON, et al 1993].

A incidência de aborto espontâneo aumenta na presença de anticorpo antifosfolípide, principalmente no segundo trimestre da gestação. Os abortos de repetição merecem investigação quanto à presença do anticorpo antifosfolípide [LOKSHIN, et al 1985]. Por outro lado, a gestação evoluirá dentro da normalidade caso o lúpus já se encontre em remissão por aproximadamente seis meses [LOKSHIN, 1989].

A infecção tem sido uma das causas mais comuns de morte entre os pacientes lúpicos [BERNATSKY, 2006]. A terapia intensiva com corticosteróides e outros medicamentos imunossupressores, direcionadas para a nefrite ou para complicações da doença no sistema nervoso central, contribuíram para o aparecimento das infecções, principalmente as oportunistas. O Lúpus em si colabora para uma diminuição importante na resistência às infecções, pela ocorrência de leucopenia, disfunção de granulócitos induzidas por anticorpo, diminuição dos níveis de complemento e da atividade esplênica [NIVED,STURFELT,WOLLHEIM,1985].

Não existe, na atualidade, nenhum método considerado “*gold standard*” capaz de avaliar, com total exatidão, o grau de atividade da doença [GRIFFITHS, MOSCA, GORDON 2005]. Durante as duas últimas décadas, alguns índices de atividade foram elaborados com o intuito de se observar o comportamento da doença, assim como de otimizar a terapêutica [GRIFFITHS, MOSCA, GORDON, 2005]. A atividade da doença pode ser avaliada por estes métodos, tanto de forma global como localizada (ou seja, avaliando individualmente os órgãos e sistemas). O profissional de saúde que utiliza esta metodologia precisa estar familiarizado com a técnica, pois a atividade da doença mostra semelhança com quadros de infecção, doença crônica (já instalada) e outras co-morbidades [GRIFFITHS, MOSCA, GORDON, 2005]. Dentre estes, o *SLEDAI* (“*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*” - Índice de Atividade de Doença no Lúpus Eritematoso Sistêmico) é um dos mais utilizados mundialmente, principalmente pela facilidade de aplicação, e por reproduzir uma análise válida da atividade lúpica (tabela 2). Os sinais e sintomas da doença recebem notas que numericamente mostram a intensidade do surto: nenhuma atividade = Zero, fraca = 1 a 5, moderada = 6 a 10, alta = 11 a 19, muito alta  $\geq 20$  [GRIFFITHS, MOSCA, GORDON, 2005].

**Tabela 2- SLEDAI** (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - Índice de Atividade de Doença no Lúpus Eritematoso Sistêmico*)

Valor	Parâmetro	Descrição
8	Convulsões	Aparecimento recente. Excluir causa metabólica, infecciosa e/ou medicamentosa
8	Psicose	Alterações na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, pensamento ilógico, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e causas medicamentosas
8	Síndrome cerebral orgânica	Alteração mental com desorientação, déficit de memória ou função intelectual, de aparecimento súbito e com curso clínico flutuante. Inclui turvação de consciência e capacidade de concentração reduzida, associado a pelo menos 2 dos seguintes: distúrbio de percepção, discurso incoerente, insônia, alteração psicomotora,. Excluir causa metabólica, infecciosa ou medicamentosa
8	Alteração visual	Alterações retinianas: corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudatos ou hemorragias coróides, neurite óptica
8	Alterações de pares cranianos	Perda de atividade sensorial ou motora de pares cranianos
8	Cefaléia lúpica	Cefaléia persistente e severa, sem resposta à analgesia
8	AVC	Aparecimento súbito de acidente vascular cerebral, exceto arteriosclerose
8	Vasculite	Ulcerações, gangrena, infarto periungueal, hemorragia ou biopsia/ angiografia com diagnóstico de vasculite
4	Artrite	Mais de 2 articulações com sinais inflamatórios
4	Miosite	Fraqueza/dor muscular proximal, associada a aumento de CK/aldolase ou eletromiografia com diagnóstico de miosite
4	Cilindrúria	Cilindros hemáticos
4	Hematúria	> 5 hemácias/campo. Excluir litíase, infecção ou outras causas
4	Proteinúria	> 0.5 g/24 horas. Aparecimento recente ou aumento > 0.5 g/24h
4	Piúria	> 5 leucócitos/campo. Excluir infecção
2	“Rash” recente	Aparecimento recente ou recidiva de rash cutâneo
2	Alopécia	Aparecimento recente ou recidiva
2	Úlceras mucosas	Aparecimento recente ou recidiva de úlceras orais ou nasais
2	Pleurite	Dor torácica com derrame ou espessamento pleural
2	Pericardite	Dor precordial + atrito pericárdico ou derrame ou ecocardiograma positivo
2	Consumo de complemento	Redução de C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência
2	Aumento de ADNA	>25% acima dos valores de normalidade
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas / mm <sup>3</sup>
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos / mm <sup>3</sup> . Excluir causa medicamentosa
1	Febre	> 38°C. Excluir causa infecciosa

## 1.2- Tratamento do Lúpus

O tratamento do Lúpus é determinado pelo grau de extensão das manifestações clínicas e laboratoriais da doença, além do grau de atividade da mesma.

Artrites e serosites podem ser controladas com ácido acetilssalicílico ou outros antiinflamatórios não hormonais. Os antimaláricos, como a cloroquina, são efetivos para as manifestações dermatológicas. Os pacientes devem utilizar protetor solar e evitar extensa exposição ao sol [MILLS et al, 1994].

Para mulheres grávidas, que se apresentam em plena atividade da doença, não há consenso para tratamento. As complicações relacionadas à presença do anticorpo antifosfolípide são tratadas, em sua maioria, com anticoagulantes [BRANCH, et al 1992].

Não existe um consenso para o tratamento da nefrite lúpica [MILLS, 1994]. A determinação do grau de cronicidade da nefropatia é necessária para o estabelecimento da conduta adequada. Através da análise de uma biópsia renal, a classificação histopatológica permite decidir se o tratamento deverá ser agressivo, a ponto de permitir a recuperação parcial ou total da função renal, ou conservador, ou seja, uma terapia medicamentosa que faça a velocidade de progressão da doença diminuir, proporcionando uma sobrevida maior para o órgão.

Alguns estudos demonstram que, a utilização de um regime terapêutico que inclua a ciclofosfamida seja mais efetivo na preservação da função renal do que o uso de corticosteróides isoladamente [STEINBERG,STEINBERG, 1991] e até mesmo mais eficaz que a associação de prednisona e azatioprina [AUSTIN, et al 1986]. Altas doses de ciclofosfamida endovenosa, em dose única, mensal, diminuem a incidência de cistite hemorrágica, assim como se mostram mais efetivas no controle da atividade da doença [BOUMPAS, et al 1992].

Agentes antitrombóticos são utilizados, porém sem referência científica que comprove sua eficácia. Outros métodos terapêuticos ainda em estudo, são os anticorpos monoclonais e a imunoabsorção extracorpórea [WACHOLTZ,LIPSKY 1992 E SUZUKI, et al 1991]. Nenhum benefício foi observado com o uso de plamaferese, embora

isto tenha sido proposto para o tratamento de quadros de vasculite com acometimento pulmonar e renal [LEWIS, et al 1992].

Para os pacientes que evoluem com manifestações do sistema nervoso central, provavelmente refletindo um quadro de vasculite cerebral, indica-se o tratamento com corticosteróides intravenoso em altas doses. Este tipo de conduta apesar de apresentar um bom controle da atividade inflamatória, colabora com graves complicações como infecções e até mesmo morte [WYSENBEEK, LEIBOVICI, ZOLDAN 1990]. A terapia em pulso com ciclofosfamida tem contribuído satisfatoriamente nestes casos [McCUNE, et al 1988].

Para pacientes com fatores de maior morbi mortalidade, especialmente com acometimento de SNC, renal e hematológico, é proposto o emprego de terapêuticas mais agressivas.

### **1.3- Acometimento renal no Lúpus e evolução da nefropatia**

A doença renal é uma manifestação clínica freqüente em casos de LES, sendo diagnosticada em 50 a 75 % dos pacientes [APPEL, 1994]. Esta constatação pode ocorrer tanto no momento do diagnóstico, como no decorrer do acompanhamento. A prevalência real da nefropatia, entretanto, deve ser superior a 90%, uma vez que a biópsia renal, em pacientes sem evidência clínica dessa complicação, pode revelar alterações glomerulares, especialmente depósitos mesangiais à microscopia de imunofluorescência [APPEL, 1994].

A nefrite lúpica é subdividida em seis classes segundo a classificação da OMS (tabela 3), que é, atualmente, a mais aceita em todo mundo, baseando-se na compreensão atual da patogênese das várias formas da doença (tabela 3).

**Tabela 3-** Classificação da Nefrite Lúpica de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS/1994).

- 
- Classe I: glomérulos normais
  - Classe II: alterações mesangiais puras
  - Classe III: glomerulonefrite proliferativa segmentar e focal
  - Classe IV: glomerulonefrite proliferativa difusa
  - Classe V: Glomerulonefrite membranosa
  - Classe VI: glomerulonefrite esclerosante avançada
- 

A nefropatia lúpica é induzida pela localização glomerular de imunocomplexos (DNA-antiDNA), tal como foi descrita em modelos experimentais clássicos [SOARES, ALVES, BARROS, 1999].

A nefropatia do LES caracteriza-se pela heterogeneidade no modo de apresentação histológica, pela freqüente superposição de várias lesões e pelo potencial de transformação de uma determinada classe em outra que, em diferentes relatos, atingem 15 a 40 % dos pacientes [PONTICELLI, MORONI 1998]. A glomerulonefrite proliferativa difusa é a classe histológica mais freqüentemente encontrada no LES.

Tendo em vista a necessidade de um melhor detalhamento da descrição anatômica das biopsias renais do LES, a Sociedade Internacional de Nefrologia juntamente com a de Patologia Renal revisaram e readequaram a classificação histológica dos vários tipos de nefrite lúpica [WEENING et al, 2004] (tabela 4).

**Tabela 4-** Revisão da classificação de glomerulonefrite em LES/2004 (*International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis and Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis*)

---

**Classes I e II:**

envolvimento puramente mesangial (depósitos imunes mesangiais)

I – sem hiper celularidade

II – com hiper celularidade

**Classe III:**

glomerulonefrite focal (< 50 % do total de glomérulos estão acometidos), com lesões ativas ou escleróticas.

**Classe IV:** glomerulonefrite difusa (>50 % dos glomérulos acometidos), com lesões ativas ou escleróticas

IV – S (segmentar)

IV – G (global)

**Classe V:** glomerulonefrite membranosa

**Classe VI:** glomerulonefrite esclerosante avançada

OBS: Combinações de classes deverão ser relatadas.

---

A nefrite lúpica é tipicamente uma doença de evolução em longo prazo, caracterizada por episódios de recidiva e períodos de remissão. Um dos aspectos mais importantes no acompanhamento desses pacientes é, portanto, a detecção precoce dos surtos de atividade renal, para o uso judicioso dos medicamentos imunossupressores.

A diminuição na taxa de filtração glomerular, na ausência de fatores extra-renais, orienta para um tratamento mais agressivo [DONADIO, GLASSOK, 1993].

Na avaliação da atividade clínica e laboratorial da doença, uma série de testes sorológicos encontra-se alterada: velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), frações C3 e C4 do complemento, auto-anticorpos, imunocomplexos e várias citocinas [SOARES, ALVES, BARROS, 1999].

Do ponto de vista da atividade renal, entretanto, os testes com maior valor preditivo são os níveis séricos de complemento total (CH50), da fração C3 do complemento e dos títulos de anti-DNA [SOARES, ALVES, BARROS, 1999]. O consumo de

complemento também tem sido associado com progressão da doença renal no LES [APPEL, WALLACE, PODEL, WEINER, 1982].

O exame cuidadoso do sedimento urinário é extremamente útil, pois sinais como proteinúria e hematúria podem significar tanto surto de atividade inflamatória glomerular quanto transformação para outra classe histológica [WALLACE, PODEL, WEINER, 1982].

#### **1.4- Lúpus Eritematoso Sistêmico e Terapia renal substitutiva**

##### 1.4.1- Evolução de pacientes com LES em Diálise

O início do tratamento dialítico tem sido associado com a remissão da atividade da doença, frequentemente referido como “*burn out*” da doença. Este fenômeno foi descrito pela primeira vez na década de 70 por Fries e colaboradores (1972), e confirmado em vários estudos posteriores [CHEIGH et al, 1983; CHEIGH et al, 1990; JARRET et al, 1983; KIMBERLY et al, 1981; KIMBERLY et al, 1983]. Parte desta remissão clínica pode ser explicada pelo estado de imunodeficiência da insuficiência renal crônica. Entretanto, poucos estudos avaliaram o comportamento da atividade do lúpus durante a fase de uremia.

COPLON et al. (1983), notaram que 03 de 28 pacientes com IRC dialítica tinham atividade persistente de doença manifesta somente por artralgia moderada. Em 1983, JARRET e cols relataram atividade lúpica mínima em 14 pacientes submetidos à hemodiálise, muitos dos quais tinham redução da atividade lúpica após o início da terapia dialítica. CHEIG et al (1983), relataram que 64% de 59 pacientes lúpicos apresentavam imunoatividade requerendo imunossupressão, quando a diálise foi iniciada. Cinquenta e cinco por cento mantinham atividade lúpica após o primeiro ano de diálise, com redução da atividade para 6% após o quinto ano e desaparecimento após o décimo ano de tratamento.

Em 1990, NOSENT et al, avaliando 55 pacientes lúpicos em terapia renal substitutiva, observaram que a necessidade de imunossupressão e a atividade da doença foram reduzidas com o início da diálise, sem diferença entre os diferentes métodos dialíticos (hemodiálise ou diálise peritoneal).

Os mecanismos para esta melhora da atividade lúpica parecem ser multifatoriais, incluindo a imunodeficiência associada com a uremia e/ou diálise, manifesta pela disfunção de granulócitos, redução do número de linfócitos T helper e redução da ativação linfocitária [GOLDBLUN et al, 1980; RASKA et al, 1983]. Outra possibilidade é que esta melhora apenas reflita a história natural da doença.

Porém, nem todos os relatos mostram melhora da atividade lúpica após desenvolvimento de IRC e início de tratamento dialítico. PAHL et al. (1984), descreveram atividade lúpica persistente em 6/11 (54,5%) pacientes com Lúpus em hemodiálise. MOJCIK & KLIPPEL (1996), num acompanhamento de aproximadamente 10 anos, evidenciaram que a atividade clínica da doença tornou-se quiescente, apesar da persistência da atividade sorológica durante o período dialítico.

Poucos estudos avaliaram a sobrevida do paciente com Lúpus eritematoso sistêmico em tratamento dialítico. No geral, observou-se melhora significativa com o uso de drogas imunossupressoras [PAHL et al, 1984], assim como a utilização de terapia dialítica [COPLON, SIEGEL, FRIES, 1973]. Com a sobrevida mais prolongada, foi observado que a atividade lúpica diminuiu apesar da redução na terapia imunossupressora [FRIES, POWERS, KEMPSON, 1974].

CHEIG et al. (1990), analisaram as taxas de sobrevida e a atividade lúpica após início da IRC dialítica num período de 10 anos. A sobrevida permaneceu ao redor de 81,1 % nos primeiros 5 anos e 74,6 % em 10 anos. Já a atividade sorológica foi marcada por um progressivo e expressivo declínio (78,6 % no primeiro ano, 29 % após 5 anos e 22,2 % após 10 anos).

Assim, a melhora progressiva das condições do tratamento dialítico crônico poderia influenciar a atividade lúpica nesta fase da doença renal. Esta última hipótese baseia-se em relatos recentes de atividade clínica em pacientes em diálise, principalmente em estudos utilizando o escore do SLEDAI (*Systemic Lúpus Erythematosus Disease Activity Index*) como marcador de doença ativa [GOSS et al, 2004; RIBEIRO et al, 2005].

GOSS et al (2004), em análise retrospectiva de 45 portadores de Lúpus em tratamento dialítico, observaram que 76% dos pacientes apresentavam índice de severidade (SLEDAI >10) antes do desenvolvimento de doença renal, contrastando com apenas 31% com atividade não renal (NRSLEDAI). Os índices de atividade persistiram maiores no grupo em diálise peritoneal comparado àqueles em hemodiálise, enquanto que no grupo submetido ao transplante renal não houve atividade severa. Neste mesmo estudo observaram uma redução gradativa da positividade dos marcadores sorológicos do Lúpus, de 80% no primeiro ano para 52% no terceiro ano de tratamento dialítico. Neste mesmo período, houve redução da atividade clínica do Lúpus de 65% no primeiro ano para zero no terceiro ano de terapia renal substitutiva. Neste grupo, a avaliação do índice de atividade de doença foi um importante preditor de mortalidade, com aumento de 15% no risco de morte para cada aumento no escore máximo durante o acompanhamento.

RIBEIRO et al (2005), analisando uma população de cerca de 3500 pacientes em tratamento dialítico crônico na cidade do Rio de Janeiro, observou incidência de 1,8% de nefropatia lúpica (n=63), com diagnóstico baseado nos critérios da ARA. A avaliação da atividade lúpica nestes pacientes, através de análise clínica e laboratorial, com estratificação pelos critérios do SLEDAI (escore  $\geq 4$ ) resultou em atividade em 37% dos indivíduos, com atividade no início do tratamento dialítico de 84%. Os maiores determinantes do índice de SLEDAI neste grupo foram o consumo de C3 e a idade, onde foi observado que o aumento de um ano na idade correspondia a uma redução na taxa de atividade da ordem de 6%.

#### 1.4.2- Evolução de pacientes com LES submetidos ao transplante renal

Até 1975, vários autores evitavam o transplante renal em portadores de nefrite lúpica, por acreditar que a deposição de imunocomplexos poderia destruir rapidamente o enxerto. Entretanto, estudos posteriores demonstraram que a sobrevida do enxerto e paciente era semelhante à de outros grupos de IRC, excluídos os diabéticos [CHEIGH et al, 1993; GOSS et al, 1991]. A ausência de descrição de recidiva da doença até 1981 e, a partir desta data, sua baixa ocorrência, estimulou a manutenção de transplante

renal como alternativa terapêutica para estes pacientes [CHEIGH et al, 1993; GOSS et al, 1991].

Uma melhora na atividade lúpica geralmente é observada em pacientes que recebem transplante renal. É possível que, os efeitos imunossupressores da insuficiência renal terminal tenham impacto sobre as manifestações extra-renais e que, depois do transplante renal, os medicamentos imunossupressores empregados para evitar a rejeição apresentam o mesmo efeito.

A maioria dos relatos de atividade lúpica após o transplante renal baseia-se na análise de pequenas séries, geralmente de forma retrospectiva.

BRIGGS JD, JONES E (1999) mostraram que os pacientes lúpicos que se submetem ao primeiro transplante renal (com rim de doador vivo ou falecido) apresentam faixa etária predominante entre a 2ª e a 4ª década de vida.

NOSSENT et al (1991), apresentaram o resultado de 28 pacientes com LES que se submeteram ao transplante renal. Notaram que a atividade da doença, caracterizada pela demonstração, isolada ou concomitante, de proteinúria, hematuria, cilindúria, leucocitúria, consumo de complemento (especificamente C3), e presença de anticorpos anti-DNA, diminuiu após o transplante.

KRANE, et al (1999), em um estudo clínico-laboratorial retrospectivo da atividade lúpica em 19 pacientes renais crônicos terminais e transplantados renais, mostraram que, ao combinar os eventos clínicos e laboratoriais para a atividade lúpica em renais crônicos dialíticos, a atividade da doença era estatisticamente significativa ( $p < 0.01$ ). A presença de mulheres negras dentro do grupo perfazia 84% do total. Portanto, especula-se a persistência da atividade imunológica nesta etnia. Nos transplantados, a atividade da doença não foi significativa.

Assim, preconiza-se que o transplante renal em pacientes com lúpus seja realizado após um período mínimo de tratamento dialítico de seis meses, a fim de que episódios de insuficiência renal aguda associada possam ser evitados.

Conforme citada anteriormente, uma das características que contribuíram para a realização do transplante renal em pacientes lúpicos foi a pequena taxa de recidiva da doença no enxerto. Porém, há diferenças expressivas entre os trabalhos que observaram este comportamento. THERVET et al (2001) demonstraram recorrência inferior a 3%. NEYBERG et al (1992) mostraram a recorrência de nefrite lúpica em 43% de 16 pacientes. Neste caso, os parâmetros histológicos utilizados para a definição de recorrência da nefrite foram pouco específicos (proliferação mesangial, e depósitos de IgM e C3 em capilar glomerular).

GORAL et al (2003) relataram uma recorrência de nefrite lúpica no transplante renal de aproximadamente 30%. Neste caso, além da microscopia óptica e imunofluorescência, foi utilizada também a microscopia eletrônica.

Entre os fatores de risco envolvidos para a recidiva da nefrite lúpica constam o menor grau de imunossupressão (baixas doses de prednisona, uso de terapia dupla com azatioprina e prednisona), não aderência ao tratamento e persistência de anticorpos anti-nucleares e anti DNA [CHEIGH et al, 1993, GOSS et al, 1991; EL SHAHAWY et al, 1995].

Observa-se que a taxa de recidiva é muito variável entre as citações. Tanto a falta de biópsia do enxerto como rotina, como a ausência de um consenso, necessário para diferenciar a doença recorrente e a nefropatia peculiar do transplante, pode subestimar a verdadeira taxa de recidiva.

## *2- HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA*

Na maioria dos casos de nefropatia lúpica, existe a possibilidade de imunoatividade deprimida, ou até mesmo ausente, durante o período em que os pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico estiverem sob terapia renal substitutiva, através de diálise ou após o transplante renal. Não nos surpreenderia o fato de que, em alguns casos, a doença se mostrasse ativa mesmo nestas duas situações de depressão imunológica e até mesmo fosse diagnosticada pela primeira vez durante estas duas fases.

Não se sabe ao certo se a atividade da doença durante o tratamento dialítico apresenta impacto na evolução pós-transplante, uma vez que na grande maioria dos relatos, a análise é restrita a segmentos. Assim, optamos pela análise do comportamento clínico e sorológico de pacientes com IRC por LES, submetidos a transplante renal e acompanhados na Disciplina de Nefrologia da FCM/Unicamp.

### ***3- OBJETIVOS***

### **3.1- Objetivo geral**

Analisar a presença de marcadores sorológicos de atividade lúpica e correlacioná-los com a ocorrência de atividade clínica em pacientes em terapia renal substitutiva (diálise) e com o risco de recorrência da doença pós-transplante, com especial atenção à doença renal.

### **3.2- Objetivo específico**

Avaliar o impacto da atividade lúpica na sobrevida de paciente e enxerto.

## ***4- SUJEITOS E MÉTODOS***

Estudo retrospectivo, envolvendo levantamento de dados existentes em arquivos médicos de pacientes com diagnósticos de Lúpus Eritematoso Sistêmico, submetidos a transplante renal, em acompanhamento regular no serviço de transplantes renais da Disciplina de Nefrologia da FCM Unicamp.

Do total de transplantes renais realizados no período de janeiro de 1984 a abril de 2003 (n=1112), foram selecionados os pacientes com diagnóstico de nefropatia lúpica como causa de Insuficiência Renal Crônica Terminal, que constituiu a população de estudo (n=23).

Foram considerados para o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico o preenchimento de pelo menos 4/11 critérios do Colégio Americano de Reumatologia, durante o período pré dialítico, ou aqueles pacientes com biopsia renal pré transplante com diagnóstico anatômico sugestivo de nefrite lúpica.

Os prontuários médicos destes pacientes foram analisados de forma retrospectiva, com coleta de dados em formulário padronizado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM Unicamp.

As informações coletadas foram divididas em:

1. Demográficas:

- Sexo,
- Etnia
- Idade por ocasião do diagnóstico da doença (LES)
- Duração da doença renal antes do início da terapia dialítica
- Tempo de diálise (Hemodiálise / Diálise peritoneal)

2. Histórico do lúpus e do envolvimento renal, no período pré -tratamento dialítico

- Apresentação clínica
- Tempo de diagnóstico
- Biópsia renal
- Terapêutica utilizada
- Resposta à terapêutica

3. Evolução clínica e laboratorial durante o período de tratamento dialítico.

- Tempo de tratamento dialítico
- Imunossupressão
- Manifestações clínicas
- Marcadores séricos de atividade lúpica
- Utilizado o critério de atividade lúpica nrSLEDAI (*no renal SLEDAI*)

4. Informações sobre o procedimento de transplante renal

- Tempo de acompanhamento pós-transplante renal
- Tipo de doador (vivo relacionado ou cadavérico)
- Imunossupressão Inicial
- Episódios de rejeição aguda

### 5. Evolução clínica e laboratorial, após o transplante renal

Utilizado o critério de atividade lúpica SLEDAI.

Definição de atividade pós-transplante renal: consumo de complemento e SLEDAI>4

### 6. Outros Parâmetros analisados

- Nos pacientes transplantados renais que desenvolveram atividade lúpica com comprometimento renal, foi feita a análise da biópsia renal e comparação com o diagnóstico e evolução pré-operatórios.
- Esquema imunossupressor utilizado e indicações para sua modificação.

### 7. Análise estatística

- Os parâmetros numéricos foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Quando necessário, estes parâmetros foram comparados com a totalidade da população de transplantados renais do serviço, através de teste t de Student. Os parâmetros não numéricos foram considerados em percentual, e comparados com o grupo total através de teste qui quadrado e exato de Fisher. Foi considerada significância estatística se  $p < 0.05$ . Foi utilizado o programa Startview, versão 2.0.

***5- RESULTADOS***



### **5.1- Características demográficas da população estudada em comparação com a população total de transplantes realizados no período.**

No período de janeiro de 1984 a abril de 2003, foram realizados 1112 transplantes renais na Disciplina de Nefrologia da FCM Unicamp. Destes, 23 indivíduos apresentavam diagnóstico confirmado de doença renal secundária ao Lúpus, correspondendo a 26 dos 1112 transplantes realizados (2,1%). A maioria destes indivíduos recebeu um único transplante (n=21), e 2 pacientes foram submetidos a mais de um procedimento (1 paciente recebeu 2 transplantes e 1 paciente 3 transplantes renais). Dos 21 pacientes que receberam um único transplante nesta série, 2 haviam sido previamente transplantados em outros serviços, porém não haviam informações disponíveis sobre a evolução do primeiro enxerto.

Os pacientes com diagnóstico de nefropatia lúpica (n=23) eram em sua maioria (95,6%) do sexo feminino contrastando com a população total de transplantados do serviço, onde a maioria (65%) pertence ao sexo masculino ( $p < 0,05$ , LES x total).

Por ocasião do transplante, a média de idade destes indivíduos era de  $32 \pm 10$  anos (17 a 53 anos), comparável com a média de idade da população global de transplantes no mesmo período ( $36 \pm 11$  anos,  $p=ns$ ). A distribuição por etnia apresentou predomínio de indivíduos brancos (n=18; 78,2%) sobre os não brancos (n=5). Entretanto, a comparação com o total de transplantes não foi possível por falta de informações fidedignas da população global.

A maioria dos pacientes analisados (69,5%) recebeu rim de doador falecido (n=16), mantendo a proporção (63,3%) da população global de transplantes no período (708 receptores de rim de doador falecido em 1112 transplantes,  $p=ns$ ).

Outro parâmetro analisado que poderia interferir na análise da atividade lúpica durante o período dialítico e após o transplante seria a presença de infecção pelo vírus da hepatite C, cuja prevalência foi significativamente menor no grupo de portadores de Lúpus (9,5% *versus* 32%, lúpus *versus* total de transplantes,  $p < 0,05$ ).

O tempo de tratamento dialítico foi significativamente menor no grupo de portadores de nefropatia lúpica ( $28 \pm 18$  meses *versus*  $38 \pm 12$  meses, lúpicos *versus* total de transplantes,  $p < 0,05$ ). Este menor tempo de tratamento dialítico poderia explicar a menor prevalência de infecção pelo vírus da Hepatite C neste grupo (tabela 5).

**Tabela 5-** Características demográficas dos receptores de transplante renal com nefrite lúpica em comparação com a totalidade de transplantes de janeiro de 1984 a abril de 2003 na FCM-Unicamp.

	Lúpicos	Total de transplantes	p
Número de pacientes e transplantes	23 (26tx)	1112	
Idade no transplante (anos)	$32 \pm 10$	$36 \pm 11$	ns
Sexo (feminino: masculino)	22: 1	387: 718	$<0,05$
Doador (vivo: cadáver)	10: 16	404: 708	ns
Tratamento dialítico pré transplante (meses)	$28 \pm 18$	$38 \pm 12$	$<0,05$
Hepatite C positivo (%)	9,5	32	$<0,05$

## 5.2- Histórico do lúpus e do envolvimento renal no período pré dialítico.

O diagnóstico da doença mostrou-se preponderante entre as 2<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> décadas de vida, respeitando, quase que invariavelmente, sua predominância sobre o sexo feminino.

As manifestações clínicas mais freqüentes durante a fase pré dialítica foram articulares (artralgias e artrites,  $n = 20/23$ ), seguido de acometimento renal (hipertensão arterial, edema e proteinúria  $n = 14/23$ ). Acometimento de outros sistemas foi menos freqüente. Em 2 pacientes o diagnóstico do Lúpus foi realizado apenas após o estabelecimento da doença renal crônica (tabela 6).

Dentre os sinais laboratoriais, o consumo de complemento e a presença de anticorpos anti-DNA foram os mais freqüentes (tabela 6).

O tratamento do Lúpus utilizou diferentes esquemas terapêuticos. Os corticosteróides foram utilizados tanto para a indução como manutenção imunossupressora em todos os pacientes. Agentes alquilantes como a ciclofosfamida, por via oral ou

endovenosa foi utilizada em 13 pacientes. Drogas remissivas de ação lenta como os antimaláricos, também foram utilizadas, porém em menor frequência (n=3). Plasmaferese como terapia de suporte foi utilizada em um único paciente.

Biópsia renal foi realizada em 13/23 pacientes. O diagnóstico mais frequente foi de glomerulonefrite proliferativa (n=8), a maioria com presença de crescentes (n=6/8). Os demais resultados foram nefropatia lúpica classe VI (n=2), classe V (n=1) e duas biópsias apresentavam diagnóstico anatomopatológico de nefrite lúpica, porém sem descrição dos achados histopatológicos.

O período de evolução da doença renal, considerado como o período entre o diagnóstico e o início do tratamento dialítico, foi bastante variável, desde quadros com perda rápida da função renal (< 24 meses), até quadros arrastados com mais de dez anos de evolução. Esta variação é coincidente com o comportamento pleiomórfico da doença.

**Tabela 6-** Histórico do LES na fase pré-dialise.

	<u>sexo</u>	<u>Idade</u>	<u>Marcadores clínicos e laboratoriais</u>	<u>Biopsia renal</u>	<u>Terapia</u>	<u>Tempo da doença (meses)</u>
1	F	29	Artralgia, edema, insuficiência renal	Não	CT/CFO	72
2	F	33	Eritema malar, artralgia, edema	Nefrite lúpica	CT	60
3	F	29	Sd nefrótica, artralgia, ADNA +, ↓ complemento	IV crescentes	MP/CFO	24
4	F	36	Edema, hipertensão, artrite ↓ complemento	IV crescentes	CT	36
5	F	18	Artralgia, convulsões, edema, antiDNA+, ↓ complemento	IV crescentes	CT/CFO	12
6	F	31	Poliartrite, emagrecimento	Nefrite lúpica	CT/CFO/PF	156
7	F	26	Edema, artralgia, proteinúria	IV	CT/CFO/ cloroquina	121
8	F	25	Anasarca, artrite	Não	Cloroquina, CT	24
9	F	34	Artrite, pneumonite, cardite, insuficiência renal	Não	CT/CFO	24
10	M	43	Artrite, edema	VI	CT/CFO	120
11	F	29	Artrite, pneumonite, anemia, plaquetopenia, edema, ADNA+, complemento ↓	IV crescentes wire loops	CT/CFO IV	48
12	F	31	Edema, artrite	Não	CT/CFO	24
13	F	32	Febre, artrite, pnemonite, ADNA+, ↓ complemento	VI	CT/Aza/ cloroquina	156
14	F	38	Artralgia, edema	Não	CT	96
15	F	38	Serosite, alopecia, anemia, ADNA+, ↓ complemento	Não	CT/ CFO IV	24
16	F	15	Artrite, alopecia, febre, ADNA+	IV crescentes	CT	12
17	F	47	Sem informação	-	-	-
18	F	30	Sem informação	-	-	-
19	F	39	Artralgia, rash, proteinúria ↓ complemento	IV crescentes	CFO IV, MP, CT, Aza	108
20	F	32	Artrite	Não	CT	60
21	F	22	Serosite, artrite, rash, ADNA+	Não	CT/CFO	48
22	F	54	Artrite, proteinúria	V	CT	121
23	F	23	Anemia, artrite, serosite, ADNA +	IV	CT/CFO/ CFO IV	36

Aza: Azatioprina, CT: corticóide, CFO: ciclofosfamida, MP: metilprednisolona IV, PF: plasmaferese, ADNA : anticorpo anti DNA, Tempo de doença: tempo em meses entre diagnóstico de Lúpus e início de tratamento dialítico, ↓ : consumo

### 5.3- Evolução do Lúpus durante o tratamento dialítico

Dos 23 pacientes com lúpus e insuficiência renal crônica, em três, oriundos da lista de pacientes inscritos para transplante com rim de doador cadáver, informações sobre a atividade clínica e laboratorial do LES durante o tratamento dialítico não estavam disponíveis. Assim, foram avaliados os parâmetros laboratoriais imediatamente anteriores ao transplante. Atividade clínica por ocasião da convocação para o transplante constituiu critério de exclusão para o procedimento, de acordo com o protocolo da equipe.

Em 12/23 pacientes, os níveis de complemento sérico eram normais. Este grupo (normocomplementêmico) foi considerado como inativo na ocasião do transplante. (tabela 7). O fator antinuclear foi negativo em 7 e com títulos inferiores a 1/40 em três. Dois pacientes apresentavam títulos de FAN >1/80.

Nos onze pacientes restantes foi observado, na ocasião do transplante, consumo de complemento, principalmente da fração C3. Os títulos de FAN variaram entre 1/80 e 1/1280. O grupo com hipocomplementemia (11/23) foi considerado como ativo laboratorialmente na ocasião do transplante (tabela 7).

Quando os grupos ativo e inativo foram comparados, em relação ao diagnóstico da doença renal inicial, observamos que a maioria dos pacientes com nefrite lúpica classe IV apresentava tendência à maior atividade laboratorial precedendo o transplante, comparado com outros diagnósticos ( $p= 0,058$ ).

O tempo de diagnóstico do lúpus antes do início do tratamento dialítico não apresentou associação com a ocorrência de atividade entre os grupos ( $52 \pm 15$  meses *versus*  $77 \pm 18$  meses, ativos *versus* inativos,  $p=ns$ ). Apesar de não ser estatisticamente significativa, a diferença entre os dois grupos é de cerca de 24 meses.

**Tabela 7-** Atividade lúpica durante o tratamento dialítico.

	sexo	Idade	C3/C4	FAN	Tempo de diálise(meses)	Atividade pré TX
1	F	29	Normal	Negativo	14	Inativo
2	F	33	Normal	1/20	36	Inativo
3	F	29	↓	1/1280	42	Ativo
4	F	36	↓	1/320	16	Ativo
5	F	18	↓	1/160	■72 / 12/ 9	Ativo
6	F	31	Normal	Negativo	19	Inativo
7	F	26	Normal	1/20	36	Inativo
8	F	25	Normal	Negativo	12	Inativo
9	F	34	Normal	Negativo	24	Inativo
10	M	43	Normal	Negativo	120	Inativo
11	F	29	↓	1/1280	8	Ativo
12	F	31	Sem info	1/640	18	Ativo
13	F	32	↓	Negativo	12	Ativo
14	F	38	Sem info	1/40	18	Inativo
15	F	38	↓	1/1280,	14	Ativo
16	F	15	↓	1/40	48	Ativo
17	F	47	Normal	1/640	15	Inativo
18	F	30	Normal	1/80	54	Inativo
19	F	39	↓	1/1280	48	Ativo
20	F	32	Sem info	Negativo		Inativo
21	F	22	↓	1/1280	13	Ativo
22	F	54	↓	Negativo	39	Inativo
23	F	23	↓	1/640	24	Ativo

■ Refere-se aos tempos de diálise nos 1º, 2º e 3º transplantes, ↓ = consumo

#### 5.4- Evolução do lúpus após o transplante renal

Em relação à imunossupressão inicial, todos os pacientes receberam metilprednisolona, 500 mg IV, imediatamente antes do procedimento cirúrgico.

Imunossupressão de indução adicional com basiliximab foi necessária em 4 transplantes e anticorpo monoclonal antiCD3 (OKT3) em dois. A imunossupressão inicial

de manutenção mais utilizada foi a associação de azatioprina, ciclosporina e prednisona (n=17), sendo outras associações empregadas com menor frequência (tabela 8)

**Tabela 8-** Imunossupressão inicial após o transplante renal

Imunossupressão	Número de transplantes
Azatioprina/Prednisona/Ciclosporina	17
Azatioprina/Prednisona	02
Ciclosporina/Prednisona	02
MMF/Ciclosporina/Prednisona	03
MMF/Tacrolimus/Prednisona	01
Sirolimus/Tacrolimus/Prednisona	01

Durante o período de acompanhamento, a imunossupressão de manutenção permaneceu inalterada em 9/20 transplantes, com sobrevida superior a 6 meses. Alteração de azatioprina para micofenolato mofetil ocorreu em 7 pacientes, de micofenolato mofetil para azatioprina em 1, suspensão de ciclosporina em 1, conversão de ciclosporina para tacrolimus em 1 e associação de ciclofosfamida ao esquema imunossupressor em 1. O efeito destas alterações sobre a atividade lúpica não pode ser avaliado pelo pequeno número de pacientes nesta série.

Para a análise da evolução pós-transplante foram considerados apenas aqueles transplantes com evolução superior a seis meses. Assim, seis casos foram excluídos desta análise, sendo três por trombose vascular, um por disfunção primária do enxerto, um por perda por óbito e 1 por infecção no local do enxerto. A incidência de trombose vascular neste grupo foi comparável à da totalidade de transplantes no período (11,5% lúpicos versus 4,6% total de transplantes, p=ns) (tabela 9).

**Tabela 9-** Enxertos com sobrevida inferior a 6 meses.

Paciente	Tx	Doador	Sobrevida	Causa de perda	Atividade em diálise
7	2o.	Cadáver	< 1 mês	Trombose arterial	Inativo
15	1º.	Cadáver	1 mês	PNF	Ativo
17	1º.	Vivo	< 1mês	Trombose arterial	Inativo
18	1º.	Cadáver	< 1mês	Óbito em sepsis	Inativo
21	1º.	Vivo	< 1mês	Trombose Arterial	Ativo
21	2º.	Cadáver	5 meses	Infecção do enxerto	Ativo

PNF: Primary Non Function

Dos 20 transplantes com sobrevida superior a 6 meses, 11 apresentavam-se funcionantes no período final de análise dos dados (março/2006), com um tempo médio de acompanhamento de  $66 \pm 17$  meses (35 a 160 meses). Nove enxertos foram perdidos após um tempo médio de acompanhamento de  $85 \pm 14$  meses (12 a 144 meses), sendo a principal causa a nefropatia crônica do enxerto (n=5), seguida de glomerulonefrite pós transplante (nefrite lúpica, n=3) e nefrotoxicidade crônica pela ciclosporina (n=1).

Para a análise da influência da “atividade” lúpica durante o período de tratamento dialítico na evolução do lúpus após o transplante, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo I, inativo, com complemento normal e grupo II, ativo, com consumo de complemento por ocasião do transplante. Considerando que alguns pacientes receberam mais de um transplante renal, a análise do período pós transplante foi baseada no número de enxertos, e não no número de pacientes (tabela 10).

**Tabela 10-** Evolução dos enxertos com sobrevida > 6 meses, de acordo com a “atividade” lúpica (normo ou hipocomplementemia) em diálise

Pcte	Tx	Doador	Evolução (meses)	Causa de perda	Atividade em diálise
1	1º	Cadáver	146	Nefropatia lúpica	Inativo
2	1º	Vivo	12	Nefrotoxicidade por Ciclosporina	Inativo
3	1º	Cadáver	144	Nefropatia crônica	Ativo
4	1º	Vivo	66	Nefrite lúpica	Ativo
5	1º	Cadáver	46	Nefropatia crônica	Ativo
5	2º	Cadáver	66	Nefropatia crônica	Ativo
8	1º	Cadáver	14	Nefropatia crônica	Inativo
11	1º	Vivo	65	Nefropatia crônica	Ativo
12	1º	Cadáver	32	Nefrite lúpica	Ativo
5	3º	Cadáver	36	Funcionante	Ativo
6	2º	Vivo	160	Funcionante	Inativo
9	1º	Cadáver	132	Funcionante	Inativo
10	1º	Vivo	132	Funcionante	Inativo
13	1º	Vivo	108	Funcionante	Ativo
14	1º	Vivo	106	Funcionante	Inativo
16	1º	Vivo	74	Funcionante	Ativo
19	1º	Cadáver	58	Funcionante	Ativo
20	1º	Cadáver	52	Funcionante	Inativo
22	1º	Cadáver	38	Funcionante	Inativo
23	1º	Cadáver	35	Funcionante	Ativo

Quando foi comparada a incidência de perda de enxerto após o sexto mês entre os pacientes que apresentavam ou não atividade laboratorial na ocasião do transplante, não observamos diferença significativa. Também não houve diferença no tempo de acompanhamento pós transplante entre os grupos ( $66 \pm 11$  meses *versus*  $90 \pm 25$  meses, ativos *versus* inativos,  $p=ns$ ). O tempo de tratamento dialítico pré transplante também foi semelhante entre os grupos ( $26 \pm 6$  meses *versus*  $42 \pm 13$  meses, ativos *versus* inativos,  $p=ns$ ).

Outro parâmetro analisado foi a atividade lúpica pós transplante. Para esta análise foi utilizado o critério de atividade lúpica SLEDAI (GRIFFINS et al, 2005) (tabela 11).

**Tabela 11-** Atividade lúpica pós-transplante, considerados os transplantes com sobrevida de enxerto superior a 6 meses.

<b>Pcte</b>	<b>Tx</b>	<b>Atividade pré-tx</b>	<b>FAN pós TX</b>	<b>C3/C4 pós Tx</b>	<b>Sinais/sintomas pós Tx</b>	<b>SLEDAI pós Tx</b>
1	1º.	Inativo	1/320	↓	Proteinúria	6
2	1º.	Inativo	Negativo	NL	Assintomático	0
3	1º.	Ativo	1/160	↓	Proteinúria, leucopenia	7
4	1º.	Ativo	1/640, ADNA+	↓	Proteinúria	8
5	1º.	Ativo	1/80	↓	Proteinúria	6
5	2º.	Ativo	Negativo	NL	Assintomático	0
5	3º.	Ativo	1/1280	↓	Anemia, proteinúria	6
6	1º.	Inativo	Normal	NI	Assintomático	0
8	1º.	Inativo	1/80	↓	Assintomático	2
9	1º.	Inativo	1/40	NI	Assintomático	0
10	1º..	Inativo	1/280	NI	Proteinúria	4
11	1º.	Ativo	1/80, ADNA +	↓	Anemia, plaquetopenia, proteinúria	9
12	1º.	Ativo	1/640	↓	Artrite, linfopenia, proteinúria	6
13	1º.	Ativo	1/320,	NI	Assintomático	0
14	1º.	Sem info	1/320	NI	Assintomático	0
16	1º.	Ativo	Negativo	NI	Assintomático	0
19	1º.	Ativo	1/40,	NI	Proteinúria	4
20	1º.	Sem info	Normal	NI	Assintomático	0
22	1º.	Inativo	Normal	NI	Assintomático	0
23	1º.	Ativo	1/80	NI	Assintomático	0

NL: normal, ↓ : consumo

Atividade lúpica pós transplante foi considerada para pacientes com SLEDAI  $\geq 4$ . A análise da atividade lúpica pós transplante demonstrou que 11 pacientes permaneceram sem atividade durante o período de acompanhamento. Quando o parâmetro atividade pré transplante foi comparado, observamos que a maior incidência de atividade após o transplante ocorreu nos pacientes que apresentavam consumo de complemento por ocasião do transplante (55% *versus* 29%, ativos *versus* inativos pré,  $p < 0.05$ ).

Entretanto, como todos os indivíduos estavam em uso regular de imunossupressão, optamos pela divisão em hipocomplementêmicos e normocomplementêmicos após o transplante. Quando os parâmetros utilizados no cálculo de atividade foram avaliados, observamos que, além do consumo do complemento, a proteinúria foi um item presente em 9/9 pacientes com SLEDAI  $\geq 4$ . Entretanto, em receptores de transplante renal, proteinúria é um achado freqüente, acometendo cerca de 30% dos enxertos, e poderia ser secundária a outras causas de doença renal, diferentes da recidiva de nefropatia lúpica. Para esta análise, realizamos a revisão das biopsias renais dos pacientes que apresentavam proteinúria pós transplante (tabela 12). Observamos que a maioria dos pacientes submetido a biopsia renal pós transplante apresentava, além de proteinúria, consumo de complemento (87,5% hipocomplementêmicos *versus* 25% normocomplementêmicos,  $p < 0.05$ ). Apenas um paciente com consumo de complemento não foi submetido a biopsia, por dificuldade técnica (terceiro transplante, com rim intra abdominal).

**Tabela 12-** Resultados de biopsia renal pós-transplante, marcadores de doença renal e de atividade lúpica

<b>Pcte</b>	<b>Tx</b>	<b>C3/C4</b>	<b>SLEDAI Pós-tx</b>	<b>Alterações renais</b>	<b>Biopsia renal pós transplante</b>
1	1º.	↓	6	Proteinúria	NCTX Banff II, IFI + C3/C1q,
2	1º.	NL	0	↑ creatinina	Nefrotoxicidade por Cya, IFI NR
3	1º.	↓	7	Proteinúria	NCTX Banff II, IFI sem material
4	1º.	↓	8	Proteinúria, ↑ creatinina	Esclerose focal. IFI + C3/C1q/IgM. ME hialinose glomerular
5	1º.	↓	6	Proteinúria, ↑ creatinina	NCTX Banff II. IF e ME NR
5	2º.	NL	0	↑ creatinina	NCTX + rejeição aguda. ME e IF NR
5	3º.	↓	6	Proteinúria, ↑ creatinina	Sem biopsia (rim intraabdominal)
6	1º.	NL	0	Ausentes	Sem biopsia
8	1º.	↓	2	↑ creatinina	NCTX Banff II. IF e ME NR
9	1º.	NL	0	Ausentes	Sem biopsia
10	1º..	NL	4	Proteinúria, ↑ creatinina	Sem biopsia
11	1º.	↓	9	Proteinúria, ↑ creatinina	NCTX Banff II, espessamento MBG
12	1º.	↓	6	↑ creatinina proteinúria	Glomerulopatia proliferativa c/ crescentes. IF IgG, C3 e C1q. ME com depósitos intramembranosos
13	1º.	NL	0	Ausentes	Sem biopsia
14	1º.	NL	0	Ausente	Sem biopsia
16	1º.	NL	0	Ausente	Sem biopsia
19	1º.	NL	4	Proteinúria	Glomerulopatia do transplante, NCTX Banff I. IF negativa C3/C1q, IgM. ME sem depósitos
20	1º.	NL	0	Ausentes	Sem biopsia
22	1º.	NL	0	Ausentes	Sem biopsia
23	1º.	NL	0	Ausentes	Sem biopsia

NCTX: nefropatia crônica do transplante; ME: microscopia eletrônica; IFI: imunofluorescencia indireta; MBG: membrana basal glomerular; NR: não realizado; NL: normal, ↓:consumo.

O diagnóstico histológico mais freqüente entre os pacientes submetidos a biopsia renal em presença de consumo de complemento foi a nefropatia crônica do enxerto, associada a comprometimento glomerular. De 10 pacientes com biopsia renal, em 4 foi realizada a pesquisa de depósitos através de microscopia de imunofluorescência ou microscopia eletrônica. Em um dos casos, apesar de não haver material adequado para imunofluorescência, a microscopia eletrônica não revelou a presença de depósitos. Nos 3 casos restantes, a imunofluorescência resultou positiva para IgG, IgM, C3 e C1q, sugerindo o diagnóstico de nefrite lúpica no enxerto.

No grupo sem consumo de complemento, 3 pacientes foram submetidos a biopsia renal. Microscopia de imunofluorescência e eletrônica foi realizada apenas no caso onde havia proteinúria, e resultou negativa para C3 e C1q, sem depósitos à microscopia eletrônica. Nos outros 2 casos a biopsia foi indicada por elevação da creatinina sérica, com diagnósticos histológicos de nefrotoxicidade pela ciclosporina (n=1) e rejeição aguda superposta à nefropatia crônica (n=1).

Quando analisamos o percentual de perda de enxerto entre os pacientes com e sem consumo de complemento pós-transplante, observamos que a perda de enxerto foi significativamente maior no grupo com consumo de complemento (85% *versus* 17%, hipo *versus* normocomplementêmicos,  $p < 0,05$ ), apesar de não haver diferença significativa no tempo de acompanhamento pós-transplante (tabela 13).

**Tabela 13-** Sobrevida de enxerto de acordo com a atividade lúpica pós transplante

<b>TX</b>	<b>C3/C4 pós Tx</b>	<b>Acompanhamento (meses)</b>	<b>Evolução</b>
1	↓	146	Perda nefrite lúpica
2	Normal	12	Perda nefrotoxicidade Cya
3	↓	144	Perda nefropatia crônica
4	↓	66	Perda nefrite lúpica
5a	↓	46	Perda nefropatia crônica
5b	Normal	66	Perda nefropatia crônica
5c	↓	36	Enxerto funcionante
6	Normal	160	Enxerto funcionante
8	↓	14	Perda nefropatia crônica
9	Normal	132	Enxerto funcionante
10	Normal	132	Enxerto funcionante
11	↓	65	Perda nefropatia crônica
12	↓	32	Perda nefrite lúpica
13	Normal	108	Enxerto funcionante
14	Normal	106	Enxerto funcionante
16	Normal	74	Enxerto funcionante
19	Normal	58	Enxerto funcionante
20	Normal	52	Enxerto funcionante
22	Normal	38	Enxerto funcionante
23	Normal	35	Enxerto funcionante

↓ = consumo

Estes dados sugerem a ocorrência de quadro mais severo de acometimento do rim transplantado em portadores de nefropatia lúpica, em presença de consumo de complemento, com maior incidência de perda de enxerto a longo prazo.

## *6- DISCUSSÃO*

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença auto-imune complexa, de caráter multifatorial e que afeta diferentes órgãos e sistemas. O comprometimento renal está presente em aproximadamente 5% dos pacientes no momento do diagnóstico e, durante o seu seguimento, este número se eleva para até 50%. Na totalidade, 20% dos casos evoluem para insuficiência renal crônica estágio 5 [MOJEIK, KLIPPEL,1996]. Dentre as classes histopatológicas que evoluem com maior frequência para insuficiência renal crônica estão a proliferativa difusa (classe IV), a membranosa (classe V) e a esclerosante (classe VI). Em nossa série foi demonstrada uma predominância da nefropatia lúpica classe IV (OMS) entre aqueles que apresentavam biópsia renal pré-transplante. Nota-se, portanto, que mesmo não havendo o hábito ou até mesmo protocolos, como de rotina, para o estudo anatomo-patológico renal dos nefropatas lúpicos, evidencia-se na prática uma notável prevalência desta classe histológica perante as outras. Este achado é compatível com a apresentação clínica habitual da glomerulonefrite classe IV, de síndrome nefrítica com acometimento de função renal.

O LES se adapta muito bem as modalidades de terapia renal substitutiva, tanto diálise como transplante renal [MOJEIK, KLIPPEL, 1996]. Durante o curso da uremia, há uma tendência da atividade da doença, tanto sorológica quanto clínica, de manter-se quiescente, porém sem correlação temporal [MOJEIK, KLIPPEL,1996]. A fisiopatologia desta remissão permanece incerta. Segundo STONE JH (1998), não há estudo prospectivo com acompanhamento prolongado, que avalie o verdadeiro comportamento da atividade lúpica em pacientes com doença renal crônica grave, assim como em pacientes que não desenvolvem uremia. Este, por sua vez, também é de extrema importância, pois a remissão da atividade lúpica faz parte da história natural da doença.

Casos individuais de atividade lúpica persistente em pacientes com insuficiência renal crônica dialítica são relatados, podendo até ser diagnosticados, pela primeira vez, durante a terapia renal substitutiva [FIALKOW, RUBIN, 1986]. Nestas raras exceções a terapia imunossupressora necessita ser manejada com mais agressividade. Na presente série foi possível estabelecer um perfil sorológico durante o período dialítico crônico, que permitiu a divisão do grupo em inativos e ativos laboratorialmente. Isto só foi possível pela existência de atividade imunológica por parte dos pacientes, cujos dados

serviram para demonstrar que a doença pode permanecer expressando sinais de atividade mesmo na fase de uremia. Por outro lado, nenhuma atividade clínica foi relatada neste período. Outra dificuldade foi a ausência de informações seriadas destes pacientes.

Na atualidade, a rotina laboratorial das unidades de diálise não colabora com o monitoramento da atividade lúpica. Seria de inquestionável importância compreender a evolução desta doença na fase intradialítica, justamente com a intenção de se adequar a dose de imunossuppressores, visto que existe a possibilidade de ocorrer um sinergismo entre a imunodeficiência conferida pela insuficiência renal e pelo medicamento, deixando o paciente susceptível a infecções generalizadas e oportunistas, e expor os mesmos aos efeitos tóxicos e metabólicos dos esteróides e agentes citotóxicos [PONTICELLI, MORONI, 2005], assim como prevenir complicações no período pos-transplante.

Dos pacientes admitidos em terapia renal substitutiva através de diálise, especula-se a necessidade de mantê-los neste regime de tratamento por períodos de 03 meses a 02 anos, a fim de minimizar as chances de recorrência da nefrite lúpica no enxerto [CHEIG et al, 1990 e MOJEIK, KLIPPEL, 1996]. Ou seja, acredita-se que o doente lúpico possa diminuir as chances de reincidência da doença, no pós-transplante, durante esta fase de inatividade imunológica. BUMGARDNER et al (1988) não relata qualquer benefício na sobrevida do enxerto frente a este período intradialítico adotado.

Para aqueles que necessitam de terapia com corticóide e agentes citotóxicos, por tempo prolongado, durante a fase urêmica, recomenda-se de um a dois anos de espera, a fim de se conseguir estabilidade perante os efeitos colaterais das medicações [PONTICELLI, MORONI, 2005]. Entretanto, para aqueles que evoluem com insuficiência renal rapidamente progressiva é sugerido uma espera, a princípio de três meses, antes do paciente se submeter ao transplante, com a finalidade de determinar o grau de cronicidade da doença, assim como estabelecer a real necessidade de diálise crônica [PONTICELLI, MORONI, 2005]. Na presente série, o tempo médio de diálise foi de  $28 \pm 18$  meses.

Com exceção destes casos, o transplante renal deverá ser realizado o quanto antes, pois existem evidências convincentes de que um período muito prolongado de diálise oferece um pior prognóstico para todos os renais crônicos [PONTICELLI, MORONI, 2005].

Por outro lado, após o início da diálise, os pacientes lúpicos apresentam uma melhora no perfil imunológico, ou mais especificamente, do perfil linfocitário. Talvez esta melhora esteja diretamente relacionada com o tempo de diálise oferecido ao paciente. Por este motivo, especula-se uma maior probabilidade de rejeição do enxerto em pacientes lúpicos dialisados por longo tempo e submetidos a transplante renal [ALTIERI et al, 2001].

O transplante renal para portadores de insuficiência renal crônica por LES tem se tornado uma modalidade terapêutica segura e aceita mundialmente. Enquanto a recorrência única da doença em pessoas afetadas com função renal normal varia de 20 a 66 % [BIJL, et al,2003], esta torna-se relativamente rara após o transplante renal, da ordem de 1 a 4%. [HARIHARAN et al , 1998 e TSANG et al, 2000 ].

Na ausência de manifestações clínicas durante o período pré e pós-transplante, os parâmetros sorológicos poderiam fornecer dados relevantes sobre a atividade da doença, dando-se importância para os títulos de anticorpos antiDNA e complemento sérico. Isto poderia determinar o momento ideal para o transplante, colaborar para o ajuste da terapia imunossupressora pós-transplante, assim como decidir se a disfunção do enxerto se correlaciona ou não com a atividade da doença.

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C pode induzir características clínicas e sorológicas que podem mimetizar o LES assim como outras doenças auto-ímmunes [GORAL et al, 2003]. Especula-se que uma infecção crônica pelo vírus da hepatite C possa originar um estímulo imunológico persistente capaz de desencadear autoimunidade. Esta possibilidade requer estudo prospectivo de pacientes lúpicos portadores do vírus C. Nesta série, apenas dois pacientes eram sorologicamente positivos para o vírus C e mesmo assim não foi possível verificar essa característica.

Uma porcentagem significativa de pacientes lúpicos apresenta deficiência em componentes do complemento, especificamente as frações C2 e C4, ou seja, mantêm-se hipocomplementêmicos mesmo durante a quiescência da doença. [STONE, 1998]. AZEVEDO et al (1998), avaliando 45 pacientes lúpicos, demonstra uma tendência a hipocomplementemia da fração C4 no período pós-transplante renal.

Em nossa série, observamos uma tendência ao consumo da fração C3 em relação a C4 do complemento. A fração C3 funciona como um indicador mais fidedigno de atividade lúpica em decorrência da sua rara deficiência [STONE, 1997].

Conforme citado anteriormente, a hipocomplementemia observada durante este período pós-transplante renal, foi interpretada como uma manifestação da atividade imunológica da doença, mesmo na vigência de imunossupressão, e serviu como um indicador da sobrevida do enxerto, visto que existe a possibilidade de perda da função renal, em longo prazo, na presença de consumo do complemento. Já o consumo de complemento no período intradialítico não interferiu na sobrevida do enxerto no período pos-transplante.

Mesmo assim, para decidir sobre qual o melhor momento de se realizar um transplante renal em um paciente lúpico, há necessidade de avaliá-lo, individualmente, em todos os aspectos clínicos e laboratoriais, não se restringindo apenas aos marcadores sorológicos.

A recorrência da nefrite lúpica pós-transplante também é considerada rara, com incidência de 1 a 3,8% [MOJEIK, KLIPPEL, 1996 e THERVET, et al, 2001]. Na maioria dos casos, a indicação de biópsia ocorre por alterações específicas como proteinúria, hematúria e piora da função renal (elevação das escórias nitrogenadas). A recorrência da nefrite lúpica é diagnosticada em média após três anos [STONE et al , 1998], havendo entretanto relatos que variam de cinco dias [STONE et al , 1998] até treze anos [AHUYA et al, 2001] após o transplante. Outro fator a ser considerado é a possibilidade de uma recorrência “silenciosa”, ou seja, sem sinais laboratoriais e clínicos.

GOSS et al (1991) relatou um caso de nefrite lúpica recorrente em um paciente que apresentava títulos elevados de anticorpo anti-DNA e consumo de complemento no período pré e pós transplante, porém outros cinco pacientes apresentavam o mesmo perfil sorológico sem manifestações clínicas e enxerto renal sem deterioração da função. BUMGARDNER et al (1988) relataram um caso com anticorpo anti-DNA positivo no pós-transplante, mas as biópsias seriadas não evidenciaram recorrência da nefrite. De todos os pacientes investigados por NOSSENT et al (1991) no período pós-transplante, 36%

tinham títulos elevados de anticorpo anti-DNA e 11% consumo de complemento C3, embora apenas um dos 28 submetidos a biópsia do enxerto tenha apresentado recidiva da doença.

A forma de análise histológica pode permitir a observação de uma maior frequência de recidiva. GORAL et al (2003) demonstrou uma recorrência de aproximadamente 30%, pelo fato de utilizar microscopia eletrônica para análise do fragmento. Os pacientes que se submeteram a biópsia renal apresentavam no tecido renal três tipos de imunoglobulina (IgG, IgM, IgA) pela imunofluorescência (IF) e, pela microscopia eletrônica (ME), inclusões túbulo reticulares abundantes em citoplasma de células endoteliais foram evidenciadas. O uso da IF e ME colaborou para um melhor suporte diagnóstico para a recorrência da nefrite lúpica.

Pela falta de protocolo para a realização de biópsias em transplantados renais lúpicos, fica indefinida a verdadeira incidência da nefrite lúpica recorrente pós-transplante.

Apesar da possibilidade de recorrência, a lesão histológica habitualmente não desencadeia danos severos ao enxerto. Em um grupo de trinta e dois pacientes lúpicos transplantados, dois apresentaram recorrência da nefrite, mas nenhum deles evoluiu com perda da função do enxerto [PONTICELLI, MORONI, 2005]. Em alguns casos existe a possibilidade de disfunção renal severa [STONE et al, 1998].

Outra complicação em pacientes lúpicos é o fenômeno trombótico. Os anticorpos antifosfolípidos estão frequentemente presentes em pacientes lúpicos e tem contribuído com a perda precoce do enxerto renal em decorrência dos eventos trombóticos, tanto em artéria como veia renal [PONTICELLI, MORONI, 2005]. GOSS et al (1991), relataram dois eventos trombóticos em artéria renal entre 14 pacientes lúpicos transplantados. MARCÈN et al (1990) relataram alta incidência de perda do enxerto em decorrência de trombose de veia renal por anticoagulante lúpico. Na presente série observamos três eventos trombóticos (arteriais), sendo um deles no período intraoperatório, não podendo ser correlacionados com a presença de anticorpos antifosfolípidos em decorrência da falta de dados laboratoriais e pela característica histórica da presente série.

Com base na literatura e na análise desta série observamos que se torna relevante a avaliação pré-transplante quanto a presença de anticorpos antifosfolípidos, a fim de estimar as possibilidades de eventos trombóticos, assim como, utilizar anticoagulação em casos especiais.

Até o momento, a imunossupressão utilizada em pacientes lúpicos transplantados não difere da utilizada em receptores de transplante renal com outros diagnósticos de insuficiência renal crônica. Azatioprina, micofenolato mofetil e ciclosporina têm sido utilizadas com sucesso no tratamento da nefrite lúpica. Dois pacientes com nefrite lúpica recorrente se beneficiaram do uso de micofenolato mofetil. [PONTICELLI, MORONI, 2005]

DONG et al (2005) avaliaram o comportamento da doença no período pós-transplante com imunossupressão baseada em inibidores de calcineurina (Ciclosporina A e Tacrolimus) e não observaram recorrência clínica e sorológica do lúpus. Não há evidência de um regime específico para o tratamento de lúpicos transplantados renais. [PONTICELLI, MORONI, 2005].

Considerando as pequenas séries de pacientes com LES, submetidos a transplante renal, não há consenso sobre o melhor esquema imunossupressor a ser utilizado.

## *7- CONCLUSÕES*

1. A análise comparativa da atividade lúpica, sob o aspecto sorológico e clínico, durante as fases pré-dialítica (tratamento conservador), intradialítica e pós-transplante renal mostrou-se prejudicada pela dificuldade na obtenção de informações prévias, especialmente do tipo histológico renal e do tratamento utilizado.

2. No período intradialítico, o LES demonstrou inatividade clínica, com predominância de hipocomplementemia em relação aos outros marcadores sorológicos.

3. A terapia imunossupressora utilizada para o transplante renal em pacientes lúpicos, não se diferencia em relação aos demais pacientes. Na presente série foram utilizados esquemas convencionais com inibidores de calcineurina, inibidores da síntese de purinas e corticosteróides, os quais se mostraram apropriados para esta inquestionável necessidade de imunossupressão,

4. Há necessidade de um acompanhamento adequado durante estas fases da doença, disseminado entre os diversos centros de atendimento do paciente lúpico renal crônico, por período prolongado, respeitando a um protocolo previamente elaborado, com o intuito de se estabelecer a verdadeira relação entre a uremia e atividade lúpica, assim como avaliar a real probabilidade de recidiva da doença no transplante renal.

5. A propedêutica armada utilizada para diagnosticar a recorrência da doença no enxerto deveria constar de microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica além de um consenso para o padrão histopatológico, visto que existem características em comum tanto para a nefropatia crônica do enxerto quanto para a nefrite lúpica recorrente.

6. Embora nossos dados não permitam análise própria parece adequado que o monitoramento da atividade lúpica através da dosagem de anticorpo antifosfolípide deveria ser padronizado durante estes três períodos, principalmente no pré-transplante, em decorrência das complicações tromboembólicas associadas.

7. O consumo de complemento pode ser um marcador precoce da recorrência de depósito de imunocomplexos no enxerto.

***8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

AHUJA, T.S.; BOUGHTON, J.; WEISS, V. Late recurrence of Lupus nephritis in a renal transplant recipient: response to mycophenolate mofetil. **Am J Med Sci**, 322: 166-169,2001.

ALTIERI, P.; SAU, G.; CAO, R; BARRACA A, MENNEAS A, MICCHITTU B. Imunosuppressive treatment in dialysis patients. **Nephrol DialTransplant**; 17(suppl 8) 2-9,2002.

APPEL, G.B. The course and treatment of Lupus nephritis. **Annu Rev Med**; 45:525- 537,1994.

AUSTIN, H.A. III; KLIPPEL, J. H.; BALOW, J.E.; et al. Therapy of Lupus nephritis: controle trial of prednisone and cytotoxic drugs. **N Engl J Med**; 314:614-619.

AZEVEDO, L.S.; ROMAO, Jr. J.E.; MALHEIROS, D.; SALDANHA LB, IANHEZ LE, SABBAGA E. Renal transplantaion in systemic Lupus erythematosus. A case control study of 45 patients. **Nephrol Dial Transplant**, 13: 2894-2898, 1998.

BAKER, S.B.; ROVIRA, J.R.; CAMPION, E.W.; MILLS, J.A. Late onset systemic Lupus erythematosus. **Am J. Med** , 66:727-732, 1979.

BARRON, K.S.; SILVERMAN, E.D.; GONZALES, J.; REVEILLE, J.D. Clinical, serologic, and immnogenetic studies in childhood-onset systemic Lupus erytematosus. **Arthritis Rheum**, 36 :348-354, 1993.

BERNATSKY, S.; BOIVIN, J.F.; JOSEPH,L.; et al. Mortality in Systemic Lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, 54(8):2550-2557,2006.

BOMBARDIER C, GLADMAN D.D., UROWITZ M.B., CARON D., CHANG CH and the Comittee on prognosis studies in SLE. Deviation of the SLEDAI- a disease activity index for Lupus patients. **Arthritis Rheum** 35:630-640, 1992.

BOUMPAS, D.T.; AUSTIN, H.A. III; VAUGHAN, E.M.; et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclofosfamide in severe lus nephritis. **Lancet**, 340:741-745,1992.

BRANCH, D.W.; SILVER, R.M.; BLACKWELL, J.L.; READING, J.C.; SCOTT, J.R.; Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. **Obstet. Gynecol**, 80:614-620,1992.

BUMGARDNER, G.L.; MAUER, S.M.; PAYNE, W. Single center 1-15 years results of renal transplantation in patients with systemic Lupus erythematosus. **Transplantation** 46: 703-709, 1988.

BUYON, J.P.; WINCHESTER, R.J.; SLADE, S.G.; et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal Lupus syndromes in their children: comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. **Arthritis Rheum**, 36: 1263-1273,1993.

CHEIG, J.S.; KIM, H.; STENZEL, K.H.; TAPIA, L.; SULLIVAN, J.F.; STUBENBORD, et al. Systemic Lupus Erythematosus with End-stage Renal Disease: Long-term Follow-Up on the prognosis of Patients and the Evolution of Lupus Activity. **Am J Kidney Disease**,3:189-195,1990.

CHEIGH, J.S.; STENZEL, K.H.; RUBIN, A.L.; CHAMI, J.; SULLIVAN, J.F.: Systemic Lupus Erythematosus in patients with chronic renal failure. **Am J Med**, 75: 602-606,1983.

CHEIGH, J.S.; STENZEL, K.H.. End-stage renal disease in systemic Lupus erythematosus. **Am J Kidney Dis.**, 21: 2-8,1993.

COPLON, N.; SIEGEL, R.; FRIES, J.F. Hemodialysis in end-stage Lupus nephritis. **Trans Am Soc Artif Intern Organs** 19: 302-304, 1973.

COPLON, N.S.; DISKIN, C.J.; PETERSEN, J.; SWENSON, R.S. The long-term clinical course of systemic Lupus erythematosus in end-stage renal disease. **N Engl J Med** 308: 186-190,1983.

DOHERTY, D.G.; IRELAND, R.; DEMAINE, A.G.; et al. Major histocompatibility complex Genes and susceptibility to systemic Lupus erythematosus in southern Chinese. **Arthritis Rheum**,35:641-646,1992.

DONADIO, J.V. Jr.; GLASSOK, R.J. Immunossuppressive drug therapy in Lupus nephritis. **Am J Kidney Dis**, 21:239-250,1993

DONG, G.; PANARO, F.; BOGETTI, D.; SAMMARTINO, C.; RONDELLI, D.; SANKARY, H.; TESTA, G.; BENEDETTI, E. Standard chronic immunosuppression after kidney transplantation for systemic Lupus erythematosus eliminates recurrence of disease. **Nephrol Dial Transpl**, 19: 56-60, 2005.

EL SHAHAWY MA, ASWAD S, MENDEZ RG, BANGSIL R, MENDEZ R, MASSRY SG. Renal transplantation in systemic Lupus erythematosus: a single center experience with 64 cases. **Am J Nephrol**, 15:123-128, 1995.

FIALKOW, R.Z.; RUBIN, J. Active Lupus in a patient receiving long-term hemodialysis. **South Med J**, 79: 516-517, 1986.

FRIES, J.F.; POWERS, R.; KEMPSON, R.I. Late-stage Lupus nephropathy. **J Rheumatol** 1: 166-175, 1974.

FRONEK, Z.; TIMMERMAN, L.A.; ALPER, C.A.; et al. Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic Lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 33:1542-1553.1990.

GINZLER, E.M.; SCHORN, K. Outcome and prognosis in systemic Lupus erythematosus. **Rheum Dis Clin North Am**, 14: 67-78,1988.

GINZLER, E.M.; DOOLEY, M.A.; ARANOW, C.; et al. Mycophenolate Mofetil or intravenous cyclophosphamide for Lupus nephritis. **N Engl J Méd**, 353:2219-28, 2005.

GORAL, S.; YNARES, C.; SHAPPELL, S.B.; et al. Recurrent Lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare. **Transplantation**, 75: 651-656,2003.

GOSS YS, PARK HC, CHOI HY, KIM BS, PARK YB, LEE SK, KANG SW, KIM SI, KIM YS, PARK KI, LEE HY, HAN DS, CHOI KH. The evolution of Lupus activity among patients with end stage renal disease secondary to Lupus nephritis. **Yonsei Med J** 45(2):199-206, 2004.

GOSS, J.Á.; COLE, B.R.; JENDRISAK, M.D.; et al Renal transplantation for systemic Lupus erythematosus and recurrent Lupus nephritis. A single center experience and a review of the literature. **Transplantation** 52: 805-810,1991.

GRIFFITHS B, MOSCA M, GORDON C. Assessment of patients with systemic Lupus erythrmatosus and the use of Lupus disease activity indices. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 19(5):685-708, 2005.

HARIHARAN, S.; POLLACK, V.E.; KANT, K.S.; WEISS, M.A.; WADHA, N.K. Diffuse proliferative Lupus nephritis: long-term observations in patients treated with ancrod. **Clin.Nephrol**, 34:61-69,1990.

HARLEY, J.B.; SCOFIELD, R.H.. Systemic Lupus erythematosus: RNA-protein autoantigens, models of disease heterogenety, and theories of etiology. **J Clin Immunol**, 11: 297-316,1991.

HESS, E.V.; MONGEY, A.B. Drug-related Lupus. **Bull Rheum Dis**, 40:1-8,1991.

HOCHBERG, M.C. Systemic Lupus erythematosus. **Rheum Dis Clin North Am**, 16: 617-639,1990.

IVERSON, G.L. Psychopathology associated with systemic Lupus erythematosus: a methodological review. **Semin Arthritis Rheum**, 22: 242-251,1993.

JARRET, M.P.; SANTHANAM, S.; DEL, G. F. The clinical course of end-stage renal disease in systemic Lupus erythematosus. **Arch Intern Med**, 143: 1353-1356,1983.

KIMBERLY RP, LOCKSHIN MD, SHERMAN RL et al. "End stage" Lupus nephritis: clinical course to and outcome on dialysis. **Medicine(Baltimore)** 60: 277-287, 1981.

KIMBERLY RP, LOCKSHIN MD, SHERMAN RL et al. Reversible "end stage" Lupus nephritis. Analysis of patients able to discontinue dialysis. **Am J Med** 74:361-368, 1983.

KRANE, N.K.; BURJAK, K.; ARCHIE, M.; O'DONOVAN, R. Persistent Lupus activity in end-stage renal disease. **Am J Kidney Dis**, 33(5) : 872-879, 1999.

LEWIS, E.J.; HUNSICKER, L.G.; LAN, S.P.; ROHDE, R.D.; LACHIN, J.M. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe Lupus nephritis. **N Engl J Med**, 326: 1373-1379,1992.

LIANG, M.H.; PARTRIDGE, A.J.; DALTRY, L.H.; STRAATON, K.V.; GALPER, S.R.; HOLMAN, H.R. Strategies for reducing excess morbidity and mortality in blacks with systemic Lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 34: 1187-1196,1991.

LOCKSHIN, M.D.; Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? **Rheum Dis Clin North Am**, 19: 235-247,1993.

LOCKSHIN, M.D.; DRUZIN, M.L.; GOEI, S.; et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic Lupus erythematosus. **N Engl J Med**, 313:152-156,1985.

LOCKSHIN, M.D. Pregnancy does not cause systemic Lupus erythematosus to worse. **Arthritis Rheum**, 32:665-670,1989.

LOVE, P.E.; SANTORO, S.A. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the Lupus anticoagulant in systemic Lupus erythematosus (SLE) and in non-sle disorders: prevalence and clinical significance. **Ann Intern Med**,112: 682-698, 1990.

MAGEE, J.C.; LEICHTMAN, A.B.; MERION, R.M. Renal transplantation for systemic Lupus erythematosus: excellent long-term results with both living and cadaveric donors. **Transplant Proc**, 30: 1798-1799,1998.

MACCUNE, W.J.; GOLBUS, J.; ZELDES, W.; BOHLKE, P.; DUNNE, R.; FOX, D.A. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic Lupus erythematosus. **N Engl J Med**, 318: 1423-1431,1988.

MADDISON, P.J.; SKINNER, R.P.; VLACHOYIANNOPOULOS P.; BRENNAND, D.M.; HOUGH, D. Antibodies to nRNP, Sm, Ro(SSA), La(SSB) detected by ELISA: their specificity and inter-relations on connective tissue disease sera. **Clin Exp Immunol**, 62: 337-345,1985.

MILLER, M.H.; UROWITZ, M.D.; GLADMAN, D.D.; KILLINGER, D.W. Systemic Lupus erythematosus in males. **Medicine (Baltimore)**, 62: 327-334,1983.

MILLS, J.A. Systemic Lupus erythematosus. **N Engl J Méd**, 330:1871-1879,1994.

MOHAN, C.; ADAMS, S.; STANIK, V.; DATTA, S.K. Nucleosome: a major imunogen for pathogenic autoantibody-inducing T cells of Lupus. **J Exp Med**, 177: 1367-1381,1993.

MOJCIK, C.F.; KLIPPEL, J.H. End stage renal disease and systemic Lupus erythematosus. **Am J Med**, 101: 1007, 1996.

MONGEY, A.B.; DONOVAN-BRAND, R.; THOMAS, T.J.; ADAMS, L.E.; HESS, E.V. Serologic evaluation of patients receiving procainamide. **Arthritis Rheum**, 35: 219-223,1992

NOSSENT, H.C.; SWAAK, T.J.G.; BERDEN, J.H.M.; and the Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus Erythematosus after renal transplantation: Patient and graft survival and disease activity. **Ann Intern Med**. 114: 183-188,1991.

NOSSENT, H.C.; SWAAK, T.J.G.; BERDEN, J.H.M.; for the Dutch Working Party on SLE: Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Am. J. Med**. 89:169-174,1990.

NYBERG, G.; BLOHME, I.; PERSON, H.; et al .Recurrence of SLE in transplanted kidneys: a follow up transplant biopsy study. **Nephrol Dial Transplant**, 7:1116-1123,1992.

PAHL, M.V.; VAZIRI, N.D.; SAIKI, J.K.; UPHAM, T.; NESS, R. Chronic hemodialysis in end-stage Lupus nephritis: Changes of clinical and serological activities. **Int J Artif Organs**, 8: 423-428, 1984.

PETRI, M.; HOWARD, D.; REPKE, J. Frequency of Lupus flare in pregnancy: the Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. **Arthritis Rheum**, 34: 1538-1545,1991.

PISTINER, M.; WALLACE, D.J.; NESSIM, S.; METZGER, A.L.; KLINENBERG, J.R. Lupus erythematosis in the 1980: a survey of 570 patients. **Semin Arthritis Rheum**, 21: 55-64,1991.

PONTICELLI, C.; MORONI, G. Renal transplantation in Lupus nephritis. **Lupus**, 14:95-98, 2005.

PONTICELLI, C.; MORONI, G. Renal biopsy in Lupus nephritis-what for, when and how often ? **Nephrol Dial Transplant**, 13: 2452-2454,1998.

RIBEIRO FM, LEITE MAP, VELARDE GC, FABRIS CL, SANTOS RC, LUGON JR. Activity of systemic Lupus erythematosus in end stage renal disease patients: study in a brazilian cohort. **Am J Nephrol**, 25:596-603, 2005.

SELEZNICK, M.J.; FRIES, J.F. Variables associated with decreased survival in systemic Lupus erythematosus. **Semin Arthritis Rheum**, 21: 73-80,1991.

SENNA, E.R.; DE BARROS, A.L.; SILVA, E.O.; COSTA, I.F.; PEREIRA, L.V.;CICONELLI,R.M.; FERRAZ,M.B. Prevalence of rheumatic disease in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J. Rheumatol.**, 31(3):594-597,2004.

SOARES, V.; ALVES, M.A.R.; BARROS, R.T. **GLOMERULOPATIAS: Patogenia, clínica e tratamento** ; Ed: Sarvier , São Paulo 1999, Brasil.

STEINBERG, A.D.; GOURLEY, M.F.; KLINMAN, D.M.; et al. Systemic Lupus erythematosus. **Ann Intern Med**, 115:548-559,1991.

STEINBERG, A.D.; STEIBERG, S.C. Long-term preservation of renal function in patients with Lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. **Arthritis Rheum**,34:945-950,1991.

STONE, J.H.; AMEND, W.J.; CRISWELL, L.A. Outcome of renal transplantation in systemic Lupus erythematosus. **Semin Arthritis Rheum**, 27: 17-26,1997.

STONE JH, AMEND WJ, CRISWELL LA. Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine era patients with systemic Lupus erythematosus and matched controls. **Arthritis Rheum** 41: 1438. 1998.

SUZUKI, K.; HARA, M.; HARIGAI, M.; et al. Continuous removal of anti-DNA antibody, using a new extracorporeal immunoabsorption system, in patients with systemic Lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 34:1546-1552,1991.

SWAAK, A.J.G.; GROENWOLD, J.; BRONSVELD, W. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic Lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, 45:359-366,1986.

SWAAK, A.J.G.; NOSSENT, J.C.; BRONSVELD, W.; et al. Systemic Lupus erythematosus, outcome and survival : Dutch experience with 110 patients studied prospectively. **Ann Rheum Dis**, 48: 447-454,1989.

TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic Lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, 25: 1271-1277, 1982.

TAN, E.M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune disease and probes for cell biology. **Adv immunol**, 44: 93-151,1989.

THERVET, E.; ANGLICHEAU, D.; LEGENDRE, C. Recent issues concerning renal transplantation in systemic Lupus erythematosus patients. **Nephrol Dial Transplant**, 16: 12-14, 2001.

TSANG, W.K.; TONG, K.L.; TANG, H.L.; et al. Thirteen year results of renal transplantation in patients with systemic Lupus erythematosus. **Transplant Proc**, 32: 1824-1825,2000.

UCHIDA, H.; SUGIMOTO, H.; NISHIMURA, Y.; et al. Renal transplantation for systemic Lupus erythematosus and recurrent Lupus nephritis. **Transplant Proc**, 30: 3908-3909,1998.

VILAR M.J.; SATO E.I. Estimating the incidence of systemic Lupus erythematosus in a tropical region(Natal, Brazil). **Lupus**, 11(8):528-532, 2002.

WACHOLTZ, M.C.; LIPSKY, P.E. Treatment of Lupus nephritis with CD5 plus, an immunoconjugate of an anti-CD5 monoclonal antibody and ricin A chain. **Arthritis Rheum**, 35:837-839,1992.

WALLACE, D.J.; PODEL, T.E.; WEINER, J.M. Lupus Nephritis: experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. **Am J Med**, 72:209-220,1982.

WEENING, J. J.; D'AGATI, VIVETTE, D.; SCHWARTZ, M. M.; et al. The classification of glomerulonephritis in systemic Lupus erythematosus revisited. **Kidney International**, 65: 521-530, 2004.

WYSENBECK, A.J.; LEIBOVICI, L.; ZOLDAN, J. Acute central nervous system complications after pulse steroid therapy in patients with systemic Lupus erythematosus. **J Rheumatol**, 17:1695-1696,1990.

YAKUB YN, FREEMAN RB, PANICO RC. Renal transplantation in systemic Lupus erythematosus. **Nephron**, 27: 197-201, 1981.

*9- APÊNDICE*



## APÊNDICE I

### RESUMO DOS CASOS CLÍNICOS

**01. TX 208. DN: 25/04/1962, DTX 23/08/1991 (29 anos), fem, branca**

Diagnóstico: 1984 – edema, cefaléia e urina espumosa. Sem biopsia renal.

Tratamento: corticóide + ciclofosfamida

Início diálise: 1990 (diálise durante 12 meses). Politransusão (> 30), Hepatite C positivo.

Pré transplante: FAN negativo, complemento e antiDNA não realizados.

Transplante: doador cadáver, imunossupressão: azatioprina, prednisona e ciclosporina.

	C3	C4	FAN	ADNA	Creat	Prot24	
1991	1,25	<0.9	N D	ND	0.16	0.16	
1992	0,95	0,53	NEG	ND	0,6	0	
1994							Gestação a termo
1996	ND	ND	NEG	NEG	0.9	0	
1997	ND	ND	1/40	NEG	0,9	0	Anti mm liso e antimitocondria +
1998	0,6	0,22	1/80	Neg	1,1	0	
1/1999	0,5	0,2	1,160	Neg	1,14	0	Susp aza*
3/1999	0,87	0,27	Nd	Nd	0,85	1,59	
2000	0,64	0,21	1/20	Neg	0,93	Nd	
2001	0,8	0,27	1,40	Neg	1,16	2,25	MMF
8/2003	0,86	0,2	1,320	Neg	1,59	3g	
11/2003	0,67	0,16	1/80	Neg	2,34	1,17	Bx**/crio+
12/2003							pancreatite
2004	0,61	0,13	1/180	Neg	1,67	0,96	Cirrose hepática

\* azatioprina suspensa em janeiro/1999 por elevação de transaminases e gama glutamil transferase

\*\* biopsia renal (pós tx) novembro/2003- B10949/03- IF positiva IgG, IgM, C3, C1q, k λ em capilar glomerular.

Compatível com nefropatia lúpica: perda do enxerto

Óbito em 2004 - cirrose hepática pelo vírus da hepatite C em diálise.

**02. TX 231, DN 04/04/1958, DTX 05/11/91(33anos), fem, branca.**

Diagnóstico de Lupus: 1986 – adenomegalia/eritema malar/artralgia/edema.

Biopsia renal (pré-tx) = nefrite lúpica, tratamento com corticóide VO.

Antecedente: irmã com Lupus

Três anos em diálise pré transplante.

Tx renal doador vivo HLA II, imunossupressão com azatioprina/ciclosporina/prednisona

Perda de enxerto em novembro/1992 por nefropatia crônica.

	C3	C4	FAN	ADNA	CREAT	PRO24	OBS
04/1991	0,6	0,31	1/20	NR			Pré transplante
11/91	1,2	0,37	1/40	NR	1,19	0	
12/91							*pulso solumedrol
1/92							Bx= toxicidade Cya
6/92					2,3		Pulso solumedrol
11/92			neg				Retorno para diálise

Biopsias:

72552/92 – nefrotoxicidade por ciclosporina

66340/92 – nefrotoxicidade por ciclosporina

76868/92 – nefrotoxicidade por ciclosporina

Sem informações sobre atividade lúpica.

**3. Tx 254, DN 22/02/1963 DTX 19/02/1992 (29 anos), fem, branca.**

Diagnóstico: 1986 – síndrome nefrótica, poliartralgia, febre e hipertensão arterial. FAN positivo, células LE positivas, C4 consumido, C3 normal. Hepatite C positivo

Biopsia: glomerulonefrite proliferativa difusa, crescentes fibroepiteliais em 43% dos glomérulos, arterite necrotizante.

Tratamento: Pulso de corticóide + ciclofosfamida, sem resposta.

Diálise início 1988

Em diálise: FAN 1/1000, consumo de complemento, painel de auto anticorpos não dosado

Tx cadáver – imunossupressão inicial com azatioprina, prednisona, ciclosporina.

Rejeição aguda no pós op. Imediato – boa resposta a terapia em pulso com solumedrol.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>AntiDNA</b>	<b>Creat</b>	<b>Prot24</b>	<b>obs</b>
1993	0,74	0,09	1/160	ND	0,9	0,57	
1994	0,84	0,16	1,40	1/10	0,76	0	
1995	0,51	0,06	1/160	1/80	0,9	5,42	Ro +/La+ Pulso
1995	ieca				1,2	8,2	
1996	0,69	0,12	1/80	Neg	1,19	1,62	Ro + *
1997	0,93	0,17	1/160	1/20	0,9	0,24	
1998	1,08	0,22	1/40	1/10	0,93	0	
1999	1,4	0,21	1/40	1/40	0,87	0,31	
2000	1,16	0,14	1/80	1/20	0,65	0	
2001	nd	nd	nd	nd	1,55	2,84	
2003	1,2	0,16	Neg	Neg	1,51	0,89	MMF
2004	1,27	0,18	neg	nd	2,24	2,8	

\* aumento de dose de corticóide

Junho/2001 – aborto primeiro trimestre. Ac anti fosfolípide negativo

junho/2004- insuficiência renal aguda por contraste pós cateterismo cardíaco – evoluiu com perda de enxerto- retorno para Hemodiálise – transferida de serviço.

Biopsias renais:

20/12/1995- B 12862/95 –gn proliferativa + espessamento MBG. ME sem depósitos, IF sem material.

12/07/2004 –B 06250/04- nefropatia crônica do transplante, Banff II/III

**04. TX 256, DN 29/07/1956, DTX 25/02/1992, fem, parda.**

Diagnóstico: 1984 Lupus + hipertensão maligna

Biopsia: glomérulos com espessamento difuso de parede capilar, hiper celularidade mesangial e crescentes celulares. Glomeruloesclerose e arterioloesclerose frequentes, endarterite produtiva.

Imunofluorescência positiva para IgG e C1q forte. Microscopia eletrônica com depósitos densos subepiteliais e intramembranosos.

Tratamento: Prednisona VO + controle pressórico. Diálise peritoneal por 3 meses, com recuperação de função renal.

Início da diálise crônica: outubro/1990. FAN 1/320, consumo de complemento. Auto Ac não realizado.

Tx renal irmão HLA II – imunossupressão com azatioprina/prednisona/ciclosporina

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>Creat</b>	<b>Prot24</b>	<b>obs</b>
Pré (87)	CH50↓		1/320			5,7	
Pré (90)	0,75	CH50 nl				0,2	
4/92	1,55	0,36	Neg	Nd		13,6	
6/93	0,7	0,22	1/20	neg	1,1	5,3	
6/94	0,68	0,19	1/20	Neg	1,7	1,24	
12/94	0,68	0,17	1/640	Neg	2,8	0,8	
8/95	nr	nr	1/80	Nr	2,2	0,8	
1/96	Ne	Nr	1/40	Neg	1,96	Nr	
9/96	1,06	0,26	1/40	Neg	1,82	0,47	
6/97	NI	NI	1/80	Pos	2,02	1,64	Ro+/Jo1+
8/97	NI	NI	1/40	Neg	3,18	1,03	

**Biopsia pós transplante** (junho/1992): dois glomérulos com esclerose focal. Túbulos, vasos e interstício normais. Imunofluorescência positiva para IgM, C3 e C1q. Microscopia eletrônica com hialinose glomerular, sem depósitos.

**05.DN 19/05/74 feminino, negra .**

Diagnóstico: 1986

Apresentação clínica: artralgia, insuficiência renal, convulsões, anti DNA +.

Tratamento: Ciclofosfamida + corticóide

Biopsia: classe IV(proliferativa com crescentes)

Início da diálise: 1987. Pré transplante: FAN 1/160, consumo de complemento,

**1ºTransplante:**

30/09/92 – doador cadáver, imunossupressão inicial com Azatioprina/ Prednisona/Ciclosporina..

Diurese imediata, alta no PO 10.

	C3	C4	FAN	ADNA	CREAT	PROT24	OBS
1992							
1993							
1994	NR	NR	NEG	NEG	2,4	0,22	*PULSO
1995	0,49	0,27	1/80	NEG	3,07	1,36	
1996	0,51	0,31	NR	NR	4,36	1,05	DIÁLISE

**Set/1994-** elevação de creatinina sérica (0,7-2,8). Biopsia com rejeição aguda + componente de nefropatia crônica do enxerto, Banff II. Sem imunofluorescência ou microscopia eletrônica.

**Fev/ 1996 -** Hospitalizado por abdome agudo, provavelmente obstrutivo.

**Jun/1996-** retorno para hemodiálise – nefropatia crônica do enxerto.

**2ºTransplante:**

07/06/1997 – permaneceu em hemodiálise por 8 meses após perda do primeiro enxerto.

TX cadáver, imunossupressão inicial com OKT3 + Ciclosporina + Azatioprina + prednisona.

Necrose tubular aguda no pós transplante, alta PO 43.

	C3	C4	FAN	ADNA	CREAT	PROT24	OBS
2/98	0,99	0,28	NEG	NEG	1,11	1,16	
9/98	0,91	0,21	NEG	NEG	1,21	1,41	
1/99	0,76	0,19	NEG	NEG	1,49	2,43	
9/99	0,87	0,22	NEG	NEG	1,35	0,79	
5/00	0,83	0,20	NEG	NEG	2,45		MMF
10/01	0,84	0,27	NEG	NEG	4,39	0,91	
7/02	0,78	0,22	NEG	NEG	5,67	1,42	PAINEL NEG

**Dez/2000-** Elevação abrupta de creatinina – biopsia: nefropatia crônica + necrose tubular aguda + rejeição celular aguda – Cd Pulso com solumedrol 3 dias. Resposta com queda progressiva de creatinina até 3.6 mg/dl

**Dez/2002-** Retorno para hemodiálise – nefropatia crônica do enxerto.

### 3ºTransplante:

**Set/2003:** Doador cadáver, prioridade por dificuldade de acesso vascular. Imunossupressão inicial com Sirolimus, Tacrolimus e Prednisona. Rim intra abdominal.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
10/03	0,91	0,26	Neg	Neg	Pós tx		
1/04	0,87	0,16	Neg	Neg	1,02	0,6	AZA/Pred
4/04	1,06	0,2	NR	NR	1,04	0,27	
12/04	0,9	0,2	1/1280 nucleolar	NEG	1,16	0,66	ANEMIA PULSO MP
3/05	0,77	0,22	1/1280 nucleolar	Neg	2,23		+ Cya
5/05	NR	NR	1,320	NEG	2,65		
6/05	0,82	0,23	1/160	NEG	2,53		RAPA/AZA
9/05	0,92	0,25	1/80	NEG	2,73		RAPA/AZA
3/06	1,14	0,32	1/40	NEG	2,3	0,6	RAPA/AZA/PRE D

**Dez/2005-** tireoidectomia radical – tumor folicular de células oxifílicas, sem caráter de malignidade.

**06 . Tx 309. DN 25/04/1961, DTX 03/11/1992 (31 anos), fem, branca**

Diagnóstico: 1980

Poliartrite + nictúria, artralgia e emagrecimento.

Biopsia renal com diagnóstico de nefrite lúpica (laudo não disponível)

Tratamento: prednisona + plasmaferese + ciclofosfamida

Transplante renal anterior em outro serviço, perda por nefropatia crônica após 8 anos.

TX HLA idêntico, RCP 13,8%. Imunossupressão inicial com azatioprina/ prednisona.

Diálise por 2 anos. FAN negativo, complemento normal, painel de auto anticorpos NR

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>Creat</b>	<b>Prot24</b>	<b>obs</b>
1993	NL	NL	ND	ND	1,3	0	
1994	1,17	0,31	NEG	NEG	0,8	0	
1995	0,76	0,25	NEG	NEG	1	0	
1996	0,65	0,21	NEG	NEG	0,81	0	
1997	1,02	0,22	NEG	NEG	0,87	0	
1998	0,98	0,21	NEG	NEG	0,9	0	
2000	0,93	0,18	NEG	NEG	0,88	0	
2001	1,11	0,2	NEG	NEG	1,33	0	
2002	1,15	0,21	NEG	NEG	1,16	0	
2003	0,95	0,15	NEG	NEG	0,93	0	
2004	1,16	0,21	NEG	NEG	1,07	0	
2005	1,09	0,20	NEG	NEG	1,20	0	
2006	1,13	0,21	NEG	NEG	1,1	0	

Sem alteração de imunossupressão

Sem biopsia renal no acompanhamento.

**07. TX 322, DN 06/09/1967, DTX 08/01/1993**

Diagnóstico de Lupus: 1982 – edema, dor articular em punhos e joelhos.

Proteinúria

Biopsia: glomerulonefrite proliferativa difusa

Tratamento: prednisona + cloroquina + ciclofosfamida

Diálise: três anos. FAN 1/20, complemento normal, painel de auto anticorpos NR

Transplante anterior: SP/ 1985 - perda por proteinúria + déficit de função renal – biopsia (não disponibilizada para avaliação): nefrite lupica

TX cadáver, imunossupressão inicial com azatioprina, prednisona, ciclosporina

Consumo de complemento no transplante: C3= 0,42, C4= 0,1 (FAN e ADNA negativos).

Perda do enxerto no pós-operatório imediato: trombose de artéria renal do enxerto.

**08. TX 375, DN 12/08/1968, DTX 04/09/1993(25 anos), fem, branca.**

Diagnóstico de Lupus: 1991

Anasarca, artrite em metacarpofalangeanas, cotovelos, punhos e tornozelos.

Novembro/1992- anasarca, iniciado diálise, sem biopsia

Tratamento: cloroquina + prednisona

Diálise por um ano.

Tx renal com doador cadáver – Imunossupressão inicial com azatioprina/prednisona/ciclosporina

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>Creat</b>	<b>Prot24</b>	<b>obs</b>
Pré	Nl	NL	Neg	Neg			
1993			neg	Neg			
1994	0,61	0,36	1/80	Neg			

**Nov/1994** - perda por nefropatia crônica

Biopsia B00571/95 - nefropatia crônica do transplante em surto agudo. Imunofluorescência e microscopia eletrônica não realizada.

**09. Tx 481 , DN 10/08/1961, DTX 27/03/1995(34 anos), fem, branca.**

Diagnóstico: 1993

Artrite, pneumonite. Insuficiência renal anterior ao diagnóstico de Lupus, sem biopsia.

Tratamento: corticóide + ciclofosfamida. FAN negativo, complemento normal pré tx.

1993 – correção de aneurisma de SNC

1994- endocardite

Transplante renal com doador cadáver, imunossupressão inicial com azatioprina, prednisona e ciclosporina.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	
7/95			NEG	NEG	1,1	NEG	
4/96	75,2	18,4	NEG	NEG	1,8	NEG	
1997	0,8	0,24		NEG	1,3	NEG	
1998	1,34	0,18	NEG	NEG	1,6	NEG	
1999	0,85	0,3	1/40	NEG	1,48	NEG	
2000	NL	NL	1/40	NEG	1,3	NEG	MMF
2001	1,4	0,32	1/40	NEG	1,35	NEG	
2002	1,3	0,24	1/40	NEG	1,45	NEG	
2003	1,4	0,17	NEG	NEG	1,45	NEG	
2004	1,21	0,32	NEG	NEG	1,44	NEG	
2005	1,27	0,25	NEG	NEG	1,38	NEG	

**10. Tx 473, DN 09/11/1952, DTX 28/03/1995 (43 anos), masc, branco.**

Apresentação clínica: artralgia, edema, FAN +

Biopsia renal: esclerosante (classe VI).

Tratamento: prednisona. Diálise por 10 anos. FAN 1/40, complemento normal.

Tx renal doador vivo parente irmã HLA II, Imunossupressão inicial com azatioprina, prednisona e ciclosporina

Hepatite C negativa, Rejeição ausente.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT</b>	<b>OBS</b>
1995	0,7	0,2	Neg	Neg	0,9	0	
1996	Nd	Nd	Neg	Neg	0,74	0	
1997	Nd	Nd	Neg	Neg	0,67	0	
1998	1,03	0,19	Neg	Neg	0,83	0	
1999	1,0	0,21	Neg	Neg	0,67	0	MMF
2000	1,17	0,21	Neg	Neg	1,06	0	
2001	1,2	0,22	Neg	Neg	1,25	0	
2002	1,41	0,25	Neg	Neg	1,35	0	
2003	1,32	0,21	Neg	Neg	0,91	0	Susp cya
10/2003	1,25	0,22	Neg	Neg	1	0	
4/2004	1,13	0,21	1/280	Neg	1,81	0,47	↑ pred
6/2004	1,37	0,25	1/80	Neg	1,36	3,17	IECA
8/2004	1,15	0,24	1/640	Neg	1,24	2,22	*aza
2/2005	1,18	0,24	Neg	Neg	1,27	1,42	
9/2005	1,02	0,3	1/80	neg	1,23	0,9	
11/2005	1,08	0,22	Neg	Neg	1,15	0,46	

\* nefrectomia de rim primitivo por tumor renal. (biopsia 10399/06 - carcinoma).

**11. TX 463, DN 08/10/1966; DTX 14/02/1995 (idade 29), fem, branca.**

Hepatite C positiva.

Diagnóstico de LES: 1991 – poliartrite, pneumopatia, edema, rash

Biopsia pré-tx: (Bx 01493/94- 10/2/94) Diagnóstico: glomerulonefrite proliferativa endocapilar com wire loops + crescentes celulares e fibrocelulares.

Tratamento: Corticóide + ciclofosfamida

Oito meses de diálise – FAN 1/20, consumo de complemento, anti Ro+

Tx renal doador vivo HLA I – imunossupressão inicial com azatioprina/prednisona.

Rejeição aguda – pulso com solumedrol

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
2/95	0,44	0,27	1/160	NEG	1,86	0	Pulso
3/95	0,33	0,21	ND	ND	2,05	0	Leucopenia AutoAc negativo
1996	0,64	0,17	ND	ND	1,39	0	
1997	0,84	0,17	ND	ND	1,95	0,32	Ro+ /Bx*
7/97	0,5	0,16	ND	ND	2,56	0,49	
9/97	ND	ND	1/80	NEG	2,57		Anemia/plaquetopenia – CFO
11/97	0,98	0,25	1/80	Neg	2,34		Hapto nl
4/98	0,96	0,27	1/20	Neg	2,34	0	
8/98	1	0,3	1/20	Neg	2,4	0,82	
1999	nd	nd	1,20	1,20	4,24	0,65	
2005	0,78	0,38	1/40	Neg	Diálise		Crio negativo

Perda em julho de 2000 – nefropatia crônica do transplante

Sempre com atividade hematológica – anemia e plaquetopenia

Biopsia: 07/03/1995 – Bx 2547/95 – NTA/RCA

04/12/1996 – Bx 12580/96 – inadequado

05/12/1996 – Bx 12637/96 – nefropatia crônica, espessamento de MBG

03/06/1997 – BMO 05225/97 – normal

**12. Tx 549, DN 25/01/1965, DTX 06/03/1996 (31 anos), fem, branca.**

Diagnóstico: Artrite, edema. Nefrite lúpica, sem biopsia.

Tx renal doador cadáver, isquemia fria 36 horas, imunossupressão inicial com aza/pred/  
ciclosporina.

NTA pós transplante. Dois episódios de rejeição aguda, tratados com terapia em pulso com  
metilprednisolona por três dias. Ganciclovir IV por CMV.

**Abril/96** - painel de auto anticorpos negativo.

	C3	C4	FAN	ADNA	CREAT	PROT24	OBS
3/96	Nd	Nd	1/640	Neg	3,87	0	
9/96	Nd	Nd	Nd	Nd	2,0	1,82	Ammliso +
11/96	0,93	Nd	1/640	Neg	1,78	0	Biopsia*
1/97	0,87	0,17	1/80	Neg	1,35	0	
10/97	0,69	0,16	Nd	Nd	1,62	0	
12/97	0,73	0,15	1/320	Neg	1,65	0	Linfopenia ↑ aza/pred
4/98	0,61	0,14	1/160	Neg	1,4	0	
7/98	0,67	0,15	nd	nd	14,1	0	Não aderência 2 pulsos

**Abril/96:** artralgia em joelhos. Aumento de dose de prednisona.

Biopsias:

**16/10/1996 – Bx 10826/96** – glomerulonefrite proliferativa endocapilar + crescentes celulares em  
1/5 glomérulos. Fibrose focal. Vaasos normais.

Imunofluorescência: IgG +, IgM +++, C3+, C1q+, fibrinogênio, K e λ em capilar glomerular e  
mesângio.

Eletrônica: perda de pedicelos, interposição mesangial, depósitos intramembranosos em absorção.

Cd: terapia em pulso com metilprednisolona por 3 dias + aumento de dose de prednisona.

**22/07/1998 – Bx 7094/98** - alargamento difuso de MBG. Microscopia eletrônica com interposição  
mesangial. Imunofluorescência negativa.

**20/10/1999 – Bx 10037/99** - nefrectomia do rim transplantado.

**13. TX 615, DN30/04/1965, DTX 25/03/1997(32 anos), fem, branca.**

Diagnóstico: 1984, Febre, rash malar, artrite, comprometimento de SNC, pneumonite. C3 persistente baixo, FAN 1/5120, ADNA 1/80, painel auto anticorpos: anti musculo liso+.

Tratamento: prednisona, azatioprina, cloroquina.

Biopsia renal: 1996 - glomerulonefrite esclerosante (classe VI)

Transplante renal doador vivo HLA idêntico – imunossupressão inicial ciclosporina/prednisona.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
3/97	0,77	0,3	1/20	NEG	0,94	NEG	
8/97	1,2	0,4			0,87	NEG	
11/97	1,2	0,37	1/20	NEG	0,77	NEG	
11/98	1,23	0,3	NEG	NEG	0,8	NEG	Cya/Pred
1999	1,25	0,35	NEG	NEG	0,67	NEG	
2000	1,1	0,3	NEG	NEG	0,8	NEG	
2001	NL	NL	NEG	NEG	1,09	NEG	
2002	NL	NL	NEG	NEG	1,33	NEG	
2003	1,55	0,4	1/320	NEG	1,1	NEG	* Ca tireóide
2004	1,91	0,45	NEG	NEG	1,2	NEG	
2005	1,0	0,4	NEG	NEG	1,0	NEG	

**14. Tx 633, DN 29/12/1959, DTX 25/05/1997 (38 anos), fem, branca.**

Diagnóstico: 1989. Artrite, febre e rash malar.

Artralgia + edema. Tratamento: corticóide.

Sem biopsia renal prévia. Sem histórico de atividade em diálise.

Início diálise: 18 meses após o diagnóstico.

TX renal HLA II, imunossupressão inicial com azatioprina, prednisona e ciclosporina.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
1997	0,97	0,2	1/40	Neg	0,92	0	
1998	1,1	0,2	NEG	NEG	0,94	0	
1999	1,22	0,22	1/160	NEG	0,98	0	
2000	0,99	0,16	Nd	Neg	1,4	0	MMF
2001	0,91	0,17	1/40	Neg	1,4	0	
2002	1,16	0,19	Neg	Neg	1,42	0	
2003	1,4	0,2	1/80	Neg	1,2	0	
2004	1,26	0,22	Neg	Neg	1,13	0	
3/2005	1,16	0,23	1/320	neg	1,22	0,14	
5/2005	1,13	0,19	1/320	Neg	1,23	0	Mic sódico
10/2005	1,15	0,22	1/320	Neg	1,24	0	

Sem biopsia renal pós transplante.

**15. TX 685 DN 28/08/1960, DTX 23/01/1998 (38 anos), feminino, branca**

Diagnóstico: serosite, alopecia, anemia, ADNA +, consumo de complemento.

Biopsia renal: não

Tratamento: ciclofosfamida IV, prednisona VO.

Início de diálise: 1996

Transplante renal com doador cadáver, imunossupressão inicial com prednisona e ciclosporina

Prioridade para transplante por falta de acesso vascular.

Pré transplante: FAN 1/1280, consumo de complemento, ADNA negativo

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
2/98	0,45	0,14	1/320	NEG	4,89	NR	

Biopsia pós: Rejeição aguda

Nova biopsia: necrose tubular aguda + anúria persistente – diagnóstico de disfunção primária do enxerto (PNF)

Evoluiu com leucopenia e acidente vascular cerebral, óbito.

Suspeita de síndrome anti-fosfolípide.

**16.TX 747, DN 16/11/1984, DTX 05/01/1999 (15 anos), fem, parda**

Diagnóstico: 1994 , artrite, alopecia, febre, antiDNA +, consumo de complemento

Biopsia renal (1994): classe IV com crescentes

Tratamento: corticóide VO

Início de diálise: 1995

Transplante renal doador vivo (mãe) HLA II, imunossupressão inicial com azatioprina, prednisona e ciclosporina.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
Pré tx	↓	↓	1/40	NEG			
2/2003	0,62	0,17	NEG	NEG	1,66	NEG	Cya→ FK*
10/2003	0,77	0,24	1/40	NEG	1,42	NEG	
07/2004	0,69	NR	NR	NEG	1,65	NEG	
3/2005	0,75	0,3	NEG	NEG	1,38	NEG	Leishmaniose visceral
6/2005	0,83	0,31	NEG	NEG	1,84	NEG	
11/2005	0,71	0,21	NEG	NEG	1,69	NEG	

\*hirsutismo: conversão de ciclosporina para tacrolimus

**17. TX 778, DN 26/06/1952, DTX 18/05/1999 (47 anos), feminino, branca**

Diagnóstico: História não disponível. Diagnóstico de Lupus em outro serviço.

Tratamento: corticóide

Transplante renal com doador vivo (HLA II), imunossupressão inicial com azatioprina, prednisona, ciclosporina

Perda no pós-operatório imediato por trombose de artéria renal

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
Pré	0,86	0,26	1/640	NEG			
3/99	1,43	0,43	1/640	NEG			
5/99			1/320	NEG			

Biopsia pós transplante: 20/05/99: necrose cortical renal.

**18. TX 828, DN 03/10/1970, DTX 16/03/2000**

Diagnóstico: paciente em lista de transplante com doador cadáver, sem histórico disponível.

Início da diálise: 1995

Transplante renal com doador cadáver: imunossupressão inicial com azatioprina, prednisona, ciclosporina

Perda: óbito em sepsis 09/04/2000, sem necropsia.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PRO24</b>	
3/2000	0,82	0,10	1/80	NEG	7,3		

**19. TX 951, DN 15/11/1961, DTX 31/05/2001 (39 anos), fem, branca.**

Diagnóstico: 1988, poliartralgia, rash malar, FAN 1/640, nefrite (proteinúria 11g/dia)

Biopsia renal pré tx: B 06094/96 (13/06/96). Classe IV + crescentes

Tratamento: ciclofosfamida IV, prednisona, azatioprina, corticóide IV.

Internações por hipertensão maligna, com descompensação de função renal.

Início Hemodiálise: 1997

Em diálise: FAN 1/80 a 1/1280, complemento persistente consumido (C3 e C4), com prednisona mantido, sem atividade clínica.

Transplante renal doador cadáver, imunossupressão inicial com azatioprina/ciclosporina/ prednisona. NTA presente.

	C3	C4	FAN	ADNA	CREAT	PROT24	OBS
6/2001	0,22	0,14	ND	ND	6,97		Pós op precoce
8/2001	0,85	0,17	1/40	Neg	1,19	0	
2002	0,94	0,14	1/40	Neg	1,86	0	MMF
9/2002	1	0,19	1/40	NEG	1,16	0	
2/2003	0,95	0,19	1/20	NEG	1,29	0	CYA ⇒ TAC
12/2003	1,29	0,28	NEG	NEG	1,2	0,97	
3/2004	1,16	0,26	ND	ND	1,23	7,56	**Ca pele - AZA
6/2004	1,14	0,2	ND	ND	1,4	5,6	
1/2005	1,34	0,27	NEG	NEG	1,48	3,79	
6/2005	1,24	0,25	NEG	NEG	1,77	10,29	FK/MIC SÓDICO
1/2006							

Biopsias:

**07/06/2004:** Glomerulopatia do transplante. Nefropatia crônica Banff I, arteriosclerose.

Imunofluorescência IgM, C3 fracos, C1 q negativo. Microscopia eletrônica sem depósitos.

**11/06/2001:** carcinoma in situ de pele.

**20. TX 999, DN 12/05/69, DTX 27/11/2001(32 anos),fem, parda**

Pré diálise em lista de transplante com doador cadáver, sem informações disponibilizadas para análise.

Biopsia: glomerulonefrite membranosa (classe V).

Tratamento: corticóide + ciclofosfamida.

Tx com doador cadáver: imunossupressão inicial com Simulect, MMF, ciclosporina/prednisona

Diagnóstico de base: nefropatia lúpica, sem biopsia.

	C3	C4	FAN	ADNA	CREAT	PROT24	OBS
1/2002	0,98	0,25	NEG	NEG	1,3	0	
8/2002	1,19	0,37	ND	ND	1,05	0	
1/2003	0,86	0,16	NEG	NEG	1,05	0	
10/2003	1	0,24	1/80	NEG	1,31	0,35	
2/2004	1,1	0,26	NEG	NEG	1,24	0	
12/2004	0,93	0,24	NEG	NEG	1,5	0	
6/2005	0,91	0,17	1/80	NEG	1,38	0	
12/2005	1,01	0,19	NEG	NEG	1,32	0,2	

Sem biopsias renais durante o acompanhamento.

**21. TX 979, DN 30/07/1984, DTX 14/09/01 (17 anos), fem, branca.**

Diagnóstico: serosite (derrame pleural), artrite, rash malar, anti DNA +.

Sem biopsia renal.

Tratamento: corticóide + ciclofosfamida

Início da diálise: 15/05/97

Em diálise: FAN 1/280, consumo de complemento, anti DNA negativo.

Transplante prévio: doador vivo, HLA II, perda por trombose intra operatório.

Transplante renal doador cadáver, imunossupressão inicial MMF, prednisona, ciclosporina

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
9/01	0,83	0,21	NEG	NEG	9,5	NR	
10/01	0,87	0,24	NEG	NEG	8,0	1,14	Febre,leucopenia
11/01	1,0	0,27	NR	NR	1,9	NR	
3/2002							Nefrectomia do enxerto
Hemod							
10/04	0,73	0,17	1/160	Neg			
3/05	0,65	0,15	1/80	Neg			
8/05	0,85	0,23	1/80	nd			

**Jan/2002** - rejeição aguda + infecção por citomegalovirus

**Fev/2002** - suspenso MMF por infecções de repetição

**Mar/2002** - nefrectomia do rim transplantado, retorno para tratamento dialítico.

Biopsias:

**26/06/2000**- B05687/00: infarto renal

**24/09/2001**- B09746/01: necrose tubular aguda + hemorragia intersticial

**16/10/2001**- B10580/01: fibrose intersticial

**22. TX 1095, DN 22/03/49, DTX 01/01/2003(54 anos),fem, branca.**

Diagnóstico: 1988.

Biopsia: membranosa (classe V)

Início diálise: outubro/1999. Sem atividade laboratorial durante diálise.

Tx renal doador cadáver, imunossupressão com OKT3, MMF/FK506 e prednisona.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>PROT24</b>	<b>OBS</b>
TX	0,66	0,25	ND	ND	7,05	0	
5/2003	1,18	0,3	NEG	NEG	0,8	0	
12/2003	0,91	0,27	NEG	ND	0,77	0	
11/2004	0,88	0,26	NEG	NEG	0,82	0	
6/2005	1,36	0,41	NEG	NEG	0,86	0	* AZA
11/2005	0,85	0,26	NEG	NEG	0,84	0	

**Jun/2005** - trocado MMF por azatioprina.

**23. TX 1112, DN 18/03/80, DTX 07/04/03(23 anos), fem, parda.**

Apresentação clínica: anemia, artrite, serosite (derrame pericárdico), anti DNA +

Biopsia pré-tx 09/03/1998 – B02242/98 – nefropatia lupica (classe IV)

Biopsia de medula com hipoplasia

Início da diálise: 01/09/2000

Em hemodiálise: FAN 1/640, consumo de complemento, anti DNA +.

Tx renal com doador cadáver, imunossupressão inicial com Simulect, MMF, ciclosporina/ pred.

	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>FAN</b>	<b>ADNA</b>	<b>CREAT</b>	<b>Prot 24</b>	<b>OBS</b>
6/2003							*FK
8/2003							**AZA
2/2004	0,86	0,16	NEG	NEG	1,14	0	
8/2004	1	0,12	1/80	NEG	1,12	0	ITU
1/05	0,93	0,22	NEG	NEG	1,27	0	
5/2005	0,81	0,14	NEG	NEG	1,37	0	

\* Trocado ciclosporina por FK506 por hirsutismo

\*\* Trocado MMF por azatioprina por diarreia