

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
NEFROLOGIA

EVOLUÇÃO DA NEFRITE LÚPICA EM PACIENTES TRATADOS COM
CICLOFOSFAMIDA DE ACORDO COM VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS: A INFLUÊNCIA
DA ETNIA E DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.

Autor: Waldir Pedro de Castro

Tese de doutorado apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas: Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves
Co-Orientador: Prof. Dr. José Vanildo Morales

Porto Alegre
2006

“A vida é a arte do encontro, embora haja tanto desencontro pela vida. É preciso encontrar as coisas certas da vida, para que ela tenha o sentido que se deseja. Assim, a escolha de uma profissão também é a arte de um encontro. Porque uma vida só adquire vida quando a gente empresta nossa vida, para o resto da vida.”

(Vinicius de Moraes)

*Ao Thiago e à Mariana, meus
queridos filhos e razões maiores
do meu esforço, dedico este
trabalho*

Agradecimentos

Ao Dr Oly Lobato, mestre maior, por ter mostrado a mim, e a toda uma geração de médicos, o caminho a percorrer para o entendimento da Medicina da Pessoa.

Ao Dr Luis Felipe Santos Gonçalves, meu orientador, pelo apoio, participação, entusiasmo e abertura das portas necessárias para que eu pudesse realizar este trabalho.

Ao Dr José Vanildo Morales, co-orientador, por toda a dedicação, voluntária, e pela colaboração direta na montagem do banco de dados. Muitos pacientes seus, do ambulatório de glomerulonefrites do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, estão neste trabalho. Foi pioneiro no uso sistemático de ciclofosfamida na nefrite lúpica proliferativa, no nosso meio. Sem a sua inestimável colaboração este trabalho não teria sido possível.

Ao Dr Mário Bernardes Wagner pelo excelente apoio no tratamento estatístico dos dados apresentados.

Ao Dr Roberto Manfro, coordenador do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica: Nefrologia pelo incentivo e por ter me aceito no programa em 2003.

Ao Dr Fernando Saldanha Thomé pela disponibilidade e orientações em epidemiologia.

À Dra Márcia Graundenz e à Dra Maria Isabel Edelweiss, patologistas, pela competente revisão de lâminas.

À Dra Daniela Seelig, nefrologista, e à Dra Cássia Gomes, minha profunda gratidão pela coleta exaustiva de dados nos prontuários da Santa Casa.

À Sra Ruth Santos, secretária da Pós-Graduação em Nefrologia, pela simpatia, competência e disponibilidade. Sem seus telefonemas, chamando a atenção para disciplinas e provas de língua estrangeira, eu não teria conseguido terminar o doutorado este ano. Meus sinceros agradecimentos.

Aos ex-residentes de Nefrologia da Santa Casa e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, verdadeiros co-autores deste trabalho, na medida em que acreditaram na possibilidade de tratarmos mais efetivamente nossos pacientes lúpicos.

Ao Dr Dirceu Silva, ex-residente de Nefrologia que começou, comigo, a tratar os pacientes lúpicos com ciclofosfamida e com afeto.

Ao Sr Carlos Maximiliano Rodrigues da Silva por ter digitado com competência este trabalho e também ter tornado possível uma tarefa difícil, que foi a minha adaptação ao computador.

À Profª Adriane Veras, minha gratidão pela dedicação constante e pela orientação na tradução do texto para o inglês.

Ao Dr Sérgio Prezzi pela inestimável colaboração na obtenção de artigos de revistas para o meu trabalho e pelo entusiasmo permanente pelo conhecimento médico.

À Maria Lúcia Lemos Lopes, pela paciência e compreensão.

Por fim, o agradecimento maior ao Dr Cláudio Laks Eizirik, meu psicanalista, por eu ter chegado até aqui.

ÍNDICE

	PÁGINA
AGRADECIMENTOS.....	III
LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS.....	X
1. INTRODUÇÃO: Nefrite Lúpica.....	1
1.1. Envolvimento renal	2
1.2. Patogenia.....	3
1.3. Patologia.....	4
1.3.1. Classe I: Glomerulonefrite mesangial mínima.....	4
1.3.2. Classe II: Glomerulonefrite proliferativa mesangial.....	4
1.3.3. Classe III: Glomerulonefrite proliferativa focal	4
1.3.4. Classe IV: Glomerulonefrite proliferativa difusa	5
1.3.5. Classe V: Glomerulonefrite membranosa.....	6
1.3.6. Classe VI: Nefrite lúpica esclerosante avançada	6
1.4. Apresentação Clínica	7
1.5. Tratamento	8
1.5.1. Individualização da terapêutica conforme a atividade.....	11
1.5.2. Novos regimes terapêuticos	11
1.6. Prognóstico.....	14
1.6.1 Sobrevida dos pacientes.....	14

1.6.2. Sobrevida do rim	15
1.6.2.1. Sobrevida renal: fatores demográficos e sociais	16
1.6.2.2. Sobrevida renal: fatores genéticos e imunológicos	18
1.6.2.3. Sobrevida renal: fatores histopatológicos.....	19
1.6.2.4. Sobrevida renal: fatores clínicos e laboratoriais.....	21
1.6.2.5. Sobrevida renal: esquemas terapêuticos.....	22
1.7. Referências Bibliográficas	23
2. OBJETIVOS	30
3. ARTIGO EM PORTUGUÊS	31
Resumo	32
Palavras chave	33
Introdução.....	34
Pacientes e métodos.....	35
Resultados	37
Discussão	39
Referências.....	44
Tabela 1	48
Tabela 2	49
Tabela 3	50
Figura 1	51

ARTIGO EM INGLÊS	52
Abstract	53
Keywords.....	54
Additional keywords	55
Running title	56
Introduction	57
Subjects and methods	58
Results.....	60
Discussion.....	63
References	67
Table 1	71
Table 2	72
Table 3	73
Figura 1	74

LISTA DE ABREVIATURAS

ARA: American Rheumatism Association

BM: basal model

HAS: hipertensão arterial sistêmica

ISN: International Society of Nephrology

INS: Instituto Nacional de Saúde

LES: lúpus eritematoso sistêmico

MB: modelo basal

NIH: National Institutes of Health

NL: nefrite lúpica

OMS: organização mundial de saúde

PLN: proliferative lupus nephritis

RPS: Renal Pathology Society

SAH: systemic arterial hypertension

WHO: World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO

Figura 1: Etiopatogenia do LES.....2

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Figura 1: Gráfico de dispersão de pontos representando a mudança no nível sérico da creatinina entre o início e o final do acompanhamento, comparando pacientes com nefrite lúpica hipertensos versus não-hipertensos estratificados segundo etnia.....51

ARTIGO EM INGLÊS

Figure 1: Dot plot representing the log of the changes in serum creatinine levels among patients with LN during the follow-up comparing hypertensive patients with controls (non-hypertensive), stratified according ethnicity.....74

LISTA DE TABELAS

INTRODUÇÃO

Tabela 1: Achados clínicos em pacientes com nefrite lúpica.....	8
Tabela 2: Sobrevida atuarial em 5 anos para lúpus, nefrite lúpica em geral e nefrite classe IV num período de 40 anos.....	14
Tabela 3: Fatores que podem influenciar o prognóstico da nefrite lúpica.....	16

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tabela 1: Comparação dos hipertensos e não-hipertensos estratificados por etnia.....	48
Tabela 2: Evolução da creatinina em pacientes com nefrite lúpica acompanhados no período de 1989 a 2003, segundo hipertensão e etnia.....	49
Tabela 3: Avaliação do efeito da hipertensão arterial sistêmica (HAS), etnia, termo de interação (HAS x etnia) e fatores adicionais sobre a evolução da creatinina medida pelo delta creatinina em pacientes com nefrite lúpica proliferativa.....	50

ARTIGO EM INGLÊS

Table 1: Comparison of the hypertensive and non-hypertensive groups stratified by ethnicity.....	71
Table 2: Evolution of creatinine in patients with lupus nephritis from 1989 to 2003 according to hypertension and ethnicity.....	72
Table 3: Evaluation of the effects of systemic arterial hypertension (SAH), ethnicity, interaction term (SAH versus ethnicity) and additional factors on the evolution of creatinine measured by the delta creatinine in patients with proliferative lupus nephritis.....	73

Nefrite Lúpica

1. Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença ou síndrome auto-imune na qual órgãos, tecidos e células são atingidos, sofrendo danos por inflamação desencadeada por auto-anticorpos e imunocomplexos.

A etiopatogenia do LES é extremamente complexa e, portanto, em grande parte especulativa. O LES parece ser causado por interações entre suscetibilidade genética e fatores ambientais, resultando em respostas imunológicas anormais. Essas respostas consistem em hiperreatividade e hipersensibilidade dos linfócitos T e B com regulação ineficiente da disponibilidade de antígenos e da conseqüente formação de anticorpos. Deste processo, resulta uma produção auto-sustentada de auto-anticorpos patogênicos com formação de imunocomplexos que se ligam a células e tecidos, desencadeando resposta inflamatória (1,2) (figura 1).

Uma das chaves para a compreensão da etiopatogenia do LES concentra-se atualmente no processo de apoptose, que parece ter duplo papel na origem dessa desordem imunológica. Por um lado facilitando a deleção de linfócitos auto-reativos e, por outro lado, disponibilizando auto-antígenos para serem apresentados ao sistema imunológico. O processo apoptótico envolve complexas vias bioquímicas, resultando na liberação de material nuclear que migra em agregados para a superfície celular, ou passa a circular livremente no sangue, expondo-se ao sistema imunológico. Estudos em animais e seres humanos têm mostrado que a remoção do material apoptótico é lenta ou defeituosa no LES (2-7). Este processo, que parece ser genético, é desencadeado ou alimentado por fatores químicos (drogas), estrógenos, luz ultravioleta, certos alimentos, vírus e bactérias (1).

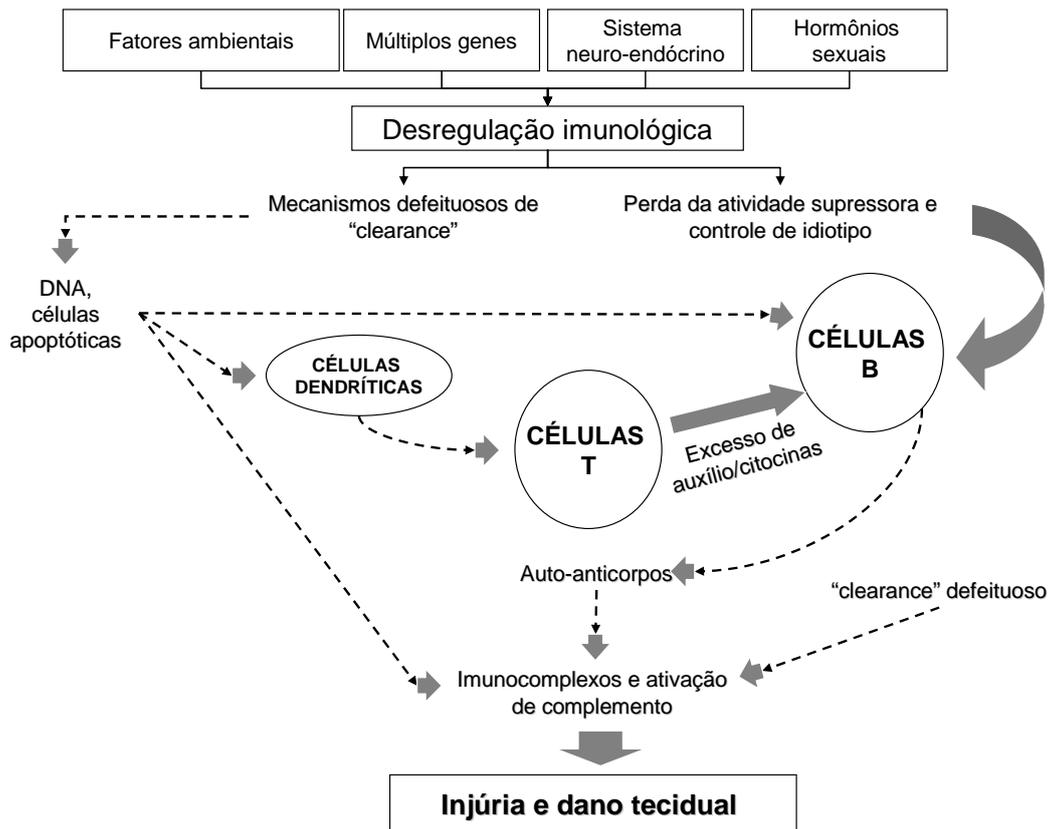


Figura 1. Etiopatogenia do LES.

A prevalência do LES na população geral é estimada em 40 a 50 casos por 100.000 habitantes nos EUA (8), enquanto a incidência na América do Norte, América do Sul e Europa, varia de 2 a 8 casos por 100.000 habitantes por ano (9,10). O acometimento do sexo feminino é 8 a 10 vezes maior que do sexo masculino na idade reprodutiva, baixando para 2 vezes nas crianças pré-púberes e nos adultos com mais de 60 anos (1).

1.1. Envolvimento Renal

O envolvimento renal no LES é comum. O exame qualitativo de urina (EQU) é anormal em até 50% dos pacientes no momento do diagnóstico do LES, com a creatinina sérica normal ou elevada. Ao longo do tempo, alterações no EQU aparecerão em até 80% dos pacientes. A anormalidade mais comum é a proteinúria (100%), seguida de hematúria microscópica (80%)

que, quando presente, está sempre associada à proteinúria. A elevação da creatinina ocorre em até 30% dos casos na evolução, embora perda da função renal seja incomum no primeiro ano (11).

O tempo para o desenvolvimento da nefrite lúpica (NL) varia consideravelmente de acordo com o sexo, idade e etnia. Homens, pacientes jovens, afro-descendentes e hispânicos tendem a ter doença renal mais precocemente na evolução (12).

O envolvimento do rim provavelmente excede 90%, já que a biópsia renal em pacientes sem qualquer evidência clínica de nefropatia revela, não raramente, glomerulonefrite mesangial ou glomerulonefrite proliferativa focal ou difusa. O curso da doença parece benigno nessa situação, desde que essas alterações permaneçam silenciosas clinicamente (13,14).

1.2. Patogenia

Agregados de complexos imunológicos são achados comuns nos locais de injúria glomerular e tubular, semelhantes às outras glomerulonefrites por imunocomplexo. Estes complexos contêm nucleossomas, cromatina, DNA-anti-DNA, C1q, laminina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina e ribossomas, embora não esteja claro, ainda, se são formados “in situ” ou derivados de complexos circulantes (1,11,15,16). Os depósitos no mesângio e subendoteliais são proximais à membrana basal do capilar glomerular e, portanto, têm acesso ao espaço vascular. Como consequência, ativam o complemento, com geração de quimiocinas C3a e C5a, que atraem neutrófilos e células mononucleares, dando origem às glomerulonefrites proliferativas.

Já os depósitos no espaço subepitelial, embora possam causar alguma ativação do complemento, não causam influxo de leucócitos, pois as quimiocinas são separadas da circulação pela membrana basal e a injúria é limitada às células epiteliais do capilar glomerular, o que resulta em proteinúria. Histologicamente, estes pacientes apresentam glomerulopatia membranosa (11).

1.3. Patologia

A maioria dos pacientes com NL tem doença glomerular causada por imunocomplexos. Diferentes sociedades e organizações tem feito tentativas para classificar as glomerulopatias, particularmente a OMS (Organização Mundial de Saúde), sendo muito utilizada a classificação de 1995 (17). No entanto a ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society), fundamentada nos atuais conhecimentos das correlações clínico-patológicas, elaborou uma nova classificação, publicada em 2004 (18-20).

Essa classificação divide as alterações glomerulares em seis classes:

1.3.1. Classe I: Glomerulonefrite mesangial mínima

Nessa classe, o glomérulo é normal à microscopia óptica, mas apresenta depósitos mesangiais à imunofluorescência.

1.3.2. Classe II: Glomerulonefrite proliferativa mesangial

A microscopia óptica revela hiper celularidade mesangial de qualquer grau ou expansão da matriz mesangial, com depósitos mesangiais. Alguns poucos depósitos isolados, subepiteliais ou subendoteliais podem ser vistos por imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, mas não pela microscopia óptica.

1.3.3. Classe III: Glomerulonefrite proliferativa focal

Nesta classe histológica, menos que 50% dos glomérulos à microscopia óptica mostram lesões, que podem ser ativas ou inativas, segmentares (menos que 50% do tufo capilar) ou globais (mais que 50% do tufo), endo ou extra-capilar, além do envolvimento mesangial. Subclasses da classe III são descritas, baseadas na presença de lesões crônicas e (ou) ativas:

III-A	Glomerulonefrite proliferativa focal com lesões ativas
III-A/C	Glomerulonefrite proliferativa focal com lesões ativas e crônicas
III-C	Glomerulonefrite proliferativa focal com lesões crônicas

1.3.4. Classe IV: Glomerulonefrite proliferativa difusa

Mais que 50% dos glomérulos são envolvidos nessa classe, mostrando, à microscopia óptica, lesões extra ou endocapilares, bem como envolvimento mesangial, comumente associadas a depósitos subendoteliais. Glomerulonefrite lúpica difusa segmentar (IV-S) ou global (IV-G) é definida quando mais que 50% dos glomérulos apresentam lesões segmentares ou globais, respectivamente. Sub-classes adicionais são baseadas na presença ou ausência de lesões ativas/crônicas:

IV-S (A)	Glomerulonefrite proliferativa segmentar difusa, lesões ativas e necrotizantes
IV-G (A)	Glomerulonefrite proliferativa global difusa, lesões ativas e necrotizantes
IV-S (A/C)	Glomerulonefrite proliferativa segmentar difusa, lesões ativas e crônicas
IV-G (A/C)	Glomerulonefrite proliferativa global difusa, lesões ativas e crônicas
IV-S (C)	Glomerulonefrite proliferativa segmentar difusa, lesões crônicas com cicatrizes
IV-G (C)	Glomerulonefrite proliferativa global difusa, lesões crônicas com cicatrizes

1.3.5. Classe V: Glomerulonefrite membranosa

Esta classe é associada com depósitos imunológicos subepiteliais (de forma global ou segmentar) e suas seqüelas, conforme observado pela microscopia óptica e, mais importante, pela microscopia eletrônica. Todas as classes anteriores podem estar associadas com a classe V devendo, neste caso, serem classificadas como classes proliferativas.

1.3.6. Classe VI: Nefrite lúpica esclerosante avançada

Classe VI é diagnosticada quando mais que 90% dos glomérulos são esclerosados globalmente.

Embora as classes descritas tenham características histológicas, clínicas e prognósticas distintas, existe considerável sobreposição entre elas, em parte devido à variáveis na obtenção dos espécimes, interpretação histológica em grande parte subjetiva e evolução de uma classe para outra, espontaneamente ou após a terapêutica (19-21). Esta observação não é surpreendente, uma vez que os diferentes tipos histológicos de nefrite lúpica representam respostas inespecíficas aos depósitos de imunocomplexos.

Tem sido bastante controverso o significado prognóstico e terapêutico do grau de atividade e cronicidade encontrado na nefrite lúpica proliferativa difusa (19,22-25). Alguns autores têm proposto que níveis altos de cronicidade são associados com perda progressiva da função renal enquanto outros notaram que o grau de atividade e cronicidade foram frequentemente similares nos pacientes que progrediam para a insuficiência renal e naqueles que mantinham função renal estável (23,24). A utilidade limitada destes índices é em parte devida à natureza subjetiva da sua determinação e à variabilidade do material coletado (24).

Um aspecto negligenciado nas classificações da nefrite lúpica tem sido as alterações túbulo-intersticiais da doença que, ocasionalmente, podem consistir na única manifestação da nefrite. Esta possibilidade deve ser lembrada quando um paciente com lúpus apresenta uma

elevação da creatinina sérica com sedimento urinário pobre em celularidade e proteinúria não relevante. Raramente, a apresentação pode se dar com insuficiência renal aguda (1).

Alterações vasculares também estão presentes, embora não sejam tão comuns. As alterações mais importantes são causadas por imunocomplexos (tipicamente associados aos depósitos glomerulares), vasculites, microangiopatia trombótica semelhante à púrpura trombocitopênica trombótica e depósitos microvasculares de imunoglobulina. Outros pacientes se apresentam com trombos intravasculares ou glomerulares, frequentemente em associação com anticorpos antifosfolípidios (26-28).

1.4. Apresentação Clínica

Existe alguma correlação dos achados patológicos com as manifestações clínicas da nefrite lúpica. Embora as formas histológicas proliferativas tenham uma tendência de apresentar-se clinicamente também de forma mais agressiva, os achados da patologia não podem prever com certeza o quadro clínico. Pacientes com classe histológica IV podem apresentar-se com perda da função renal, proteinúria frequentemente em nível nefrótico e hipertensão arterial sistêmica (HAS), o mesmo ocorrendo com aqueles que tem classe III, embora de forma mais variável. A classe II apresenta proteinúria geralmente não nefrótica, com função renal preservada. Os portadores de classe V geralmente tem proteinúria em nível nefrótico com função renal normal (1,29).

De acordo com Cameron (1), baseado em sua experiência pessoal e dados da literatura, as apresentações clínicas da NL podem ser relacionadas de acordo com a tabela 1.

Tabela 1. Achados clínicos em pacientes com nefrite lúpica (1)

Achados	% dos pacientes com nefrite
Proteinúria	100
Síndrome nefrótica	45 a 65
Cilindros granulosos	30
Cilindros eritrocitários	10
Hematúria microscópica	80
Hematúria macroscópica	1 a 2
Insuficiência renal crônica	40 a 80
Declínio rápido da função renal	30
Insuficiência renal aguda	1 a 2
Hipertensão arterial	15 a 50
Hipercalemia	15
Anormalidades tubulares ^a	60 a 80

^a Usualmente assintomáticas

1.5. Tratamento

O tratamento de uma doença de etiologia ainda desconhecida, como o LES, envolve um importante grau de empirismo, pois as alterações glomerulares vistas à microscopia óptica e usadas como parâmetro para a terapêutica são evolutivas e às vezes de classificação difícil.

As drogas utilizadas atualmente diminuem acentuadamente a resposta imunológica de uma forma generalizada, melhorando as lesões inflamatórias renais, mas às custas de uma diminuição importante das defesas do paciente frente às infecções, submetendo-o, além disso, a sérios efeitos colaterais, como neoplasias (1). Apesar disso, houve avanços quanto à sobrevivência renal e dos pacientes.

O objetivo da terapêutica imunossupressora de indução é obter a remissão das manifestações inflamatórias do lúpus, resultando no controle das alterações clínicas renais e extra-renais, bem como melhora dos marcadores sorológicos.

Nos pacientes com glomerulonefrites proliferativas, o final da inflamação é marcado pela resolução da hematúria, leucocitúria e cilindros celulares e uma redução ou estabilização da creatinina sérica. Em alguns casos, no entanto, a creatinina pode não retornar ao normal, indicando algum grau de irreversibilidade. A redução da proteinúria é outro importante marcador da resposta às drogas imunossupressoras e, normalmente, leva mais tempo do que a resolução da “atividade” do sedimento urinário (30,31). Outros métodos em desenvolvimento para acessar a atividade da doença de forma mais específica são a mensuração urinária de citocinas e quimiocinas (32) e dos níveis séricos de anti-C1q (33).

O tratamento da glomerulonefrites proliferativas tem sido mais estudado. Com o objetivo de reduzir a dose de prednisona e reforçar a eficácia do tratamento, muitos investigadores combinaram doses baixas de corticosteróides com imunossupressores, inicialmente com ciclofosfamida e/ou azatioprina.

Em 1986, Austin et al., do Instituto Nacional de Saúde (INS) dos EUA (34), publicaram os resultados de um estudo controlado no qual os pacientes com NL foram randomizados para os seguintes esquemas terapêuticos: (a) prednisona via oral ou (b) prednisona associada à ciclofosfamida via oral ou (c) prednisona com azatioprina via oral ou (d) prednisona com azatioprina mais ciclofosfamida via oral ou (e) prednisona mais pulsos endovenosos mensais de dose alta de ciclofosfamida. A partir do quinto ano de seguimento apareceram diferenças significativas quanto a uma melhor sobrevida renal nos pacientes que usaram ciclofosfamida endovenosa em relação àqueles que usaram corticosteróides isoladamente. Houve também uma tendência para melhor desfecho no grupo da ciclofosfamida endovenosa em relação aos outros grupos com as várias combinações de drogas imunossupressoras orais, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Logo após a publicação deste importante estudo, McCune et al. relataram seu estudo (35) com resultados igualmente favoráveis à ciclofosfamida endovenosa, consagrando seu uso.

O mesmo grupo do INS (34) publicou outro estudo onde 82 pacientes foram randomizados para os seguintes esquemas: (a) metilprednisolona 1g/m² a cada mês por 12 meses, até o máximo de 36 meses ou (b) ciclofosfamida endovenosa 1g/m² cada mês por 6 meses e então a cada 3 meses por no mínimo 24 meses ou (c) a combinação dos dois regimes prévios (36). Todos os pacientes receberam prednisona oral em dose baixa a moderada. O desfecho “dobro da creatinina” ou morte foi significativamente mais baixo nos grupos que continham ciclofosfamida em relação ao grupo que usou apenas metilprednisolona, com tendência para melhor resultado no esquema da ciclofosfamida associada à metilprednisolona. De acordo com os autores, o tratamento combinado deveria ser considerado de escolha para pacientes com doença grave, sendo mais efetivo que a ciclofosfamida isoladamente e bem tolerado. Embora os resultados deste estudo tenham sido importantes, não houve ampla adoção deste regime, talvez pela preocupação dos clínicos com o número excessivo de pacientes com efeitos adversos. Cerca de 31% dos pacientes desenvolveram necrose avascular de cabeça de fêmur, 16% tiveram infecções, 48% tiveram amenorréia e 22% herpes zoster. Um total de 11 pacientes morreu ao final do estudo. A análise foi estendida até 11 anos de acompanhamento noutra publicação, mantidas as conclusões iniciais e, com os autores sustentando que a inclusão de um pulso de metilprednisolona ao pulso de ciclofosfamida mensal acrescenta benefícios sem acrescentar toxicidade (37).

A eficácia da ciclofosfamida endovenosa em pulsos mensais tem sido confirmada por um número expressivo de estudos e ainda é adotada, com algumas modificações, para o tratamento da NL. As vantagens do regime endovenoso sobre o regime oral são a melhor adesão do paciente ao esquema terapêutico, menor toxicidade e, aparentemente, menor incidência de neoplasias. Por outro lado, o paciente apresenta mais vômitos e necessita comparecer ao hospital para que a droga seja administrada. Não há, entretanto, evidência definitiva de que o tratamento com pulsos endovenosos seja superior ao tratamento oral quanto aos desfechos sobrevida renal e mortalidade (38).

É importante lembrar que o uso de ciclofosfamida deve ser precedido, ao menos no primeiro pulso, por doses altas de metilprednisolona endovenosa, que age mais rapidamente, controlando o processo inflamatório renal. Não existem, contudo, estudos controlados comparando metilprednisolona com corticosteróide oral (1).

1.5.1. Individualização da terapêutica conforme a atividade

O LES é uma doença heterogênea com profundas variações intra e interindividuais. Nos pacientes com glomerulonefrite proliferativa difusa pode haver importantes diferenças na atividade e cronicidade e, num mesmo paciente, há alternância entre períodos de atividade e períodos quiescentes, que podem ser prolongados. Também é possível que lesões que evoluem para insuficiência renal crônica sejam o resultado de agressões agudas não completamente resolvidas do ponto de vista inflamatório, ao invés de agressões imunológicas persistentes (39). Desta forma, parece mais lógico e tentador adaptar o tratamento às condições clínicas e biológicas do doente ao invés de aplicar protocolos fixos. É importante também identificar clinicamente uma recidiva, a partir de um aumento rápido da creatinina e/ou da proteinúria e reaparecimento de alterações no sedimento urinário de pacientes previamente estáveis (40). As alterações sorológicas, como aumento dos títulos de anticorpos antinucleares e anti-dsDNA, mas principalmente a redução do nível sérico de frações do complemento como o C3, também podem também auxiliar no diagnóstico. O C1q é mais específico mas de uso ainda restrito (33).

A realização de uma segunda biópsia renal por suspeita de recidiva da doença é importante na decisão de reiniciar ou não o tratamento imunossupressor. A biópsia pode, com razoável precisão, definir a presença de atividade histológica ou principalmente cronicidade (41).

1.5.2. Novos regimes terapêuticos

Outros regimes e novas drogas tem sido testados, com bons resultados, em busca de menor toxicidade, apesar da eficácia já comprovada da ciclofosfamida.

A tentativa de usar ciclofosfamida em doses menores e por período de tempo mais curto, foi aparentemente bem sucedida no Euro-Lupus Nephritis Trial (42). Neste estudo, 90 pacientes com glomerulonefrite proliferativa foram randomizados, após o uso de metilprednisolona endovenosa, para dois esquemas contendo ciclofosfamida endovenosa. Um com dose alta, por um ano, e outro consistindo de 500mg fixos a cada 15 dias num total de seis doses, acompanhadas por corticosteróide em dose de manutenção. Os resultados foram semelhantes nos dois grupos no seguimento de até 60 meses. Os autores salientaram que a maioria dos pacientes, no entanto, não tinha doença renal tão agressiva quanto os pacientes dos estudos do INS.

Contreras et al. (30) compararam três regimes terapêuticos, após 6 meses de ciclofosfamida endovenosa mensal como tratamento de indução. Um grupo de pacientes usou ciclofosfamida a cada 3 meses por 1 a 3 anos e os outros dois usaram micofenolato mofetil ou azatioprina também por um a três anos. Os autores concluíram, ao final do estudo, que os grupos que usaram micofenolato mofetil ou azatioprina após a indução com ciclofosfamida, tiveram significativamente menos desfechos (óbito e insuficiência renal crônica) do que o grupo que usou ciclofosfamida de forma prolongada.

O micofenolato mofetil tem sido testado na tentativa de substituição da ciclofosfamida por ser uma droga menos tóxica e igualmente eficaz no período de indução. Chan et al. utilizaram micofenolato mofetil como terapêutica de indução, com resultados similares à ciclofosfamida, que foi utilizada por via oral (31). Numa extensão desse estudo, com seguimento de até 63 meses, os resultados iniciais se mantiveram inalterados (43). Num estudo mais recente, Ginzler et al. sugerem que o micofenolato mofetil como tratamento de indução é mais efetivo que a ciclofosfamida endovenosa, num estudo com 24 semanas de seguimento (44). No entanto, o editorial chama a atenção, de forma crítica, para a duração extremamente curta do estudo e para o fato de que pacientes com creatinina superior a 3 mg % terem sido excluídos do protocolo no início (45). Um estudo preliminar multicêntrico, publicado somente como resumo, comparou ciclofosfamida endovenosa com micofenolato mofetil em 140 pacientes, num período de até 24

semanas, com resultados similares em ambos os grupos, mas com mais infecções graves no grupo da ciclofosfamida (46).

Outras drogas como a ciclosporina, cladribina, bloqueadores de citocinas, bloqueadores da co-estimulação dos linfócitos T, anti-CD20 (Rituximab), doses imunoablativas de ciclofosfamida, e também plasmaferese, entre outras, tem sido usadas na nefrite lúpica, com resultados variáveis ou em estudos de curta duração ou não controlados. Por isso, não tem papel ainda definido na terapêutica. Excelentes revisões sobre a terapêutica da nefrite lúpica são encontradas na literatura recente (47-50).

A ciclosporina merece um comentário especial, pois seu uso deve ser limitado a alguns casos excepcionais ou mesmo desencorajado (Klippel, comunicado pessoal), já que, quando da retirada da droga, pode ocorrer um forte rebote da doença porque não há bloqueio da formação de auto-anticorpos durante seu uso (50).

A azatioprina também merece destaque. Esta droga, já empregada em vários esquemas terapêuticos, incluindo o transplante renal, pode ser utilizada como manutenção após a ciclofosfamida, podendo substituir os corticosteróides no longo prazo, com um perfil de segurança razoável. Em casos menos severos, pode ser utilizada como droga única (51).

Nos estudos terapêuticos mais recentes, o Rituximab (anti-CD20) vem recebendo atenção maior. Na revisão de Sfikakis (52), um total de 100 pacientes oriundos de vários estudos foi agrupado, e os resultados apontaram para uma eficácia superior a 80% na redução rápida da atividade lúpica em geral, com bons resultados também na nefrite, no seguimento de curto prazo. Pouco se sabe, no entanto, sobre a depleção de linfócitos B no longo prazo e seu impacto sobre a imunidade. A ação de um curso da droga, por outro lado, não parece durar mais que um ano e não há estudos controlados e comparativos com outras drogas até o momento.

Em conclusão, tratando-se de terapêutica da nefrite lúpica, parece que, por ora, a opinião do Cochrane Renal Group (53) na revisão de 2005 é apropriada: “até que novos ensaios controlados e randomizados sejam concluídos, o uso corrente de ciclofosfamida combinado com

corticosteróides permanece a melhor opção para a preservação da função renal na nefrite lúpica proliferativa. A menor dose efetiva e o menor tempo de tratamento deveriam ser utilizados para minimizar a toxicidade gonadal sem comprometer a eficácia”.

1.6. Prognóstico

1.6.1. Sobrevida dos pacientes

No passado, a maioria dos pacientes lúpicos com envolvimento renal morria ou chegava à insuficiência renal crônica dentro de poucos anos ou meses após o diagnóstico (54). Uma análise mais recente da literatura, feita por Cameron (1) e apresentada na tabela 2, mostra uma progressiva melhora do prognóstico. O diagnóstico precoce, bem como os avanços no tratamento, provavelmente são os responsáveis pela melhora na sobrevida. O prognóstico no longo prazo tem sido excepcionalmente bom para pacientes que permanecem em remissão por pelo menos um ano após o tratamento (55).

Tabela 2. Sobrevida atuarial em 5 anos para lúpus, nefrite lúpica em geral e nefrite classe IV num período de 40 anos^a (1)

Período	lúpus	nefrite lúpica	nefrite lúpica classe IV
1953 – 69	49% (4)	44% (3)	17% (2)
1970 – 79	82% (6)	67% (13)	55% (9)
1980 – 89	86% (5)	82% (6)	80% (3)
1990 – 95	92% (3)	82% (5)	82% (4)

^a Com base na literatura publicada. Entre parênteses, o número de artigos para um dado período.

Segundo os estudos epidemiológicos, vários fatores podem influenciar a sobrevida de pacientes com LES. A etnia afro-descendente e pacientes com idade mais elevada (56), sexo masculino (57) e baixo nível sócio-econômico (58), têm aparecido como variáveis indicativas de mau prognóstico. Existe mais incerteza quanto à idade. Berden (15), refere mau prognóstico para

crianças, o que não é confirmado por Cameron (59). A severidade da doença renal pode também influenciar a sobrevida.

As principais causas de mortalidade nos primeiros anos após o diagnóstico do LES são a atividade da doença, infecções e trombozes (60). No longo prazo, a atividade do lúpus pode persistir ou reaparecer, causando mortes adicionais. A mortalidade tardia, no entanto, é principalmente devida às complicações cardiovasculares, pois com o aumento da sobrevida, aumentou, também, a prevalência de angina de peito, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca nos pacientes lúpicos. A aterosclerose acelerada parece estar relacionada à terapêutica com corticosteróides e também com hipertensão arterial, síndrome nefrótica, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia, insuficiência renal crônica e aumento de mediadores inflamatórios. Outros fatores como anticorpos antifosfolípidos e valvulopatias próprias do LES contribuem para a elevada mortalidade cardiovascular observada nesta população (61-65).

1.6.2. Sobrevida do rim

No passado, a maior parte dos pacientes com LES morria ou desenvolvia insuficiência renal crônica em poucos anos após o diagnóstico (54). Números recentes, no entanto, apontam para uma sobrevida renal superior a 80% em 10 anos após o diagnóstico (1, 65).

Muitas variáveis observadas ao tempo da biópsia renal foram estudadas, buscando correlação clínica ou laboratorial com a sobrevida do rim (1, 15, 21-25, 38, 40, 41, 56-59, 66-92).

Uma lista destas variáveis é apresentada na tabela 3 (66).

Tabela 3. Fatores que podem influenciar o prognóstico da nefrite lúpica (66)

Demográficos e sociais

Idade
Sexo
Etnia
Situação sócio-econômica

Genéticos e imunológicos

Polimorfismo genético
Anti-dsDNA
Anti-C1q
Antifosfolípídeos
Outros

Histopatológicos

Classes histológicas (OMS)
Índices de atividade e cronicidade
Crescentes celulares e necrose fibrinóide
Atrofia tubular e fibrose intersticial
Localização dos depósitos imunológicos
Trombose capilar

Clínicos e laboratoriais

Creatinina sérica elevada
Síndrome nefrótica
Ausência de remissão no primeiro ano
HAS persistente
Hipocomplementemia
Hematócrito baixo

Regimes terapêuticos

Adesão ao tratamento
Uso tardio de ciclofosfamida
Ciclofosfamida + corticosteróide versus corticosteróide isoladamente
Manutenção da imunossupressão
Recidivas nefríticas

1.6.2.1. Sobrevida renal: fatores demográficos e sociais

Existe considerável diferença entre as etnias humanas quanto à incidência, severidade e prognóstico da NL. Os pacientes afro-descendentes desenvolvem doença renal mais precocemente na evolução do LES (12) e têm um prognóstico muito pobre com relação à sobrevida renal. No estudo de Dooley et al. (67) a sobrevida renal foi de 58% em cinco anos para os afro-descendentes, apesar do tratamento com ciclofosfamida, enquanto que nos pacientes

caucasianos foi de 95%. As diferenças étnicas na progressão da insuficiência renal foram independentes da idade, duração do lúpus, história de hipertensão, grau de controle da hipertensão durante a terapêutica, tipo de terapêutica anti-hipertensiva ou índices de atividade e cronicidade da biópsia renal. O achado maior neste estudo foi que, mesmo com tratamento, achados patológicos e níveis basais de creatinina similares no início do trabalho, os pacientes afro-descendentes com NL evoluíram mais rapidamente para insuficiência renal crônica, comparados com os pacientes caucasianos. Os autores sugeriram que a pior sobrevida renal no grupo afro-descendente poderia estar relacionada a fatores genéticos. Salmon et al. (68), por exemplo, demonstraram que os alelos FcγRIIA, além de outros genes, são fatores de risco para nefrite lúpica em afro-descendentes.

Em um estudo do INS de 166 pacientes com nefrite lúpica, 49 dos quais eram afro-descendentes, a etnia, a creatinina sérica e os dados de patologia renal foram fatores preditivos independentes de insuficiência renal (36,69). Neste estudo, os pacientes afro-descendentes foram mais frequentemente portadores de achados histológicos de alto risco, incluindo crescentes celulares e fibrose intersticial moderada a intensa, antes da randomização.

O impacto sócio-econômico na evolução dos pacientes não pode ser ignorado. Estudos prévios de sobrevida no lúpus indicaram que o mau prognóstico dos afro-descendentes norte-americanos era independentemente associado com o seu baixo nível sócio-econômico, refletido pelos baixos salários e acesso deficiente a serviços de saúde (70). Estudo mais recente, usando como variáveis a renda familiar, nível educacional e seguro-saúde como medidas de classe sócio-econômica numa amostra populacional norte-americana composta por três etnias, (caucasianos, afro-descendentes e hispânicos) os autores concluíram que a pobreza é um fator de risco maior para a progressão da nefrite lúpica independentemente da etnia. Os hispânicos, entretanto, tiveram tendência a um prognóstico pior que os afro-descendentes (71).

Os efeitos da idade e do sexo merecem consideração especial. Algumas séries sugerem que pacientes pediátricos tem doença renal mais agressiva que os adultos (15) o que não é confirmado por autores como Cameron (59). O início do LES após os 50 anos, tido como menos

agressivo na sua evolução, também não foi assim confirmado em estudo recente com 86 adultos com mais de 54 anos, onde o dano renal e de outros órgãos ocorreu com frequência semelhante aos grupos de pacientes mais jovens (72). Alguns estudos mostraram que os homens têm NL mais agressiva que as mulheres e evoluem mais rapidamente para a insuficiência renal crônica (14,57). Achados clínico-patológicos também revelaram que sexo masculino e atrofia tubular foram fatores independentes de mau prognóstico renal (41,73). Todavia, resultados consistentes não foram obtidos, e a interpretação dos mesmos é confundida pelo caráter retrospectivo, tamanho pequeno das amostras e problemas com a seleção dos controles femininos. É possível, além disso, que o diagnóstico mais tardio do LES e do envolvimento renal, diferenças no acesso a serviços de saúde e no comportamento quanto à própria saúde, além de má adesão ao tratamento, possam ter se associado com o mau prognóstico observado nos homens (66).

1.6.2.2. Sobrevida renal: fatores genéticos e imunológicos

Polimorfismos genéticos têm sido avaliados no LES e alguns foram associados com maior risco de desenvolvimento de NL (68,74-76). Nenhum polimorfismo, no entanto, correlacionou-se com pior evolução da nefrite.

A produção de auto-anticorpos é um achado central no LES. O anti-dsDNA é classicamente ligado à nefrite lúpica proliferativa e complexos imunológicos DNA-anti-DNA formados na circulação ou *in situ* são depositados nos glomérulos, levando à ativação do complemento com conseqüente inflamação. Reativações da nefrite no LES são frequentemente precedidas por aumento nos títulos de anti-dsDNA (77,78). Ao contrário, o anti-dsDNA não se encontra associado comumente com formas mais indolentes de nefrite lúpica como a nefropatia membranosa. Desta forma, o anti-dsDNA pode ter um papel no prognóstico renal por predispor ou indicar indivíduos com tendência à doença renal mais agressiva ou recidivas.

Anticorpos anti-C1q estão presentes em 30-45% dos pacientes com LES e são fortemente associados com envolvimento renal (79). O anti-C1q tem relação inversa com o nível

sérico do C1q e predispõe os pacientes às formas mais agressivas de NL. A ligação do anti-C1q ao C1q nos complexos imunológicos promove precipitação desses complexos nos tecidos e o aumento do título de anti-C1q é preditivo de recidiva da doença renal (33). Todavia, o valor deste auto-anticorpo como marcador prognóstico ainda necessita de dados de trabalhos prospectivos.

A presença de anticorpos anti-fosfolípidos é associada com perda fetal e tromboembolismo no LES. Um trabalho recente mostra o impacto negativo destes anticorpos na sobrevida renal dos pacientes com nefrite lúpica (80). Enquanto esta observação ainda aguarda confirmação com estudos prospectivos, os mecanismos postulados para o efeito deletério destes auto-anticorpos incluem trombose capilar e glomerular, vasculopatia crônica envolvendo a vasculatura intra-renal e HAS associada.

1.6.2.3. Sobrevida renal: fatores histopatológicos

A relação entre os achados histológicos e o curso clínico da NL é bem reconhecida. Pacientes com nefrite lúpica mesangial (classe II da OMS) e nefrite membranosa pura (classe V da OMS) geralmente tem um prognóstico melhor quanto à sobrevida renal, com lento declínio da função renal, em alguns pacientes, após vários anos de evolução. Em contraste, as glomerulonefrites proliferativas (classe III e IV da OMS) são associadas mais frequentemente com um curso mais agressivo, com perda da função renal em semanas ou meses após o diagnóstico. Esta regra geral não leva em conta as recidivas e a transformação de classes histológicas já que, em tais casos, o prognóstico renal é dependente da histologia subsequente e da resposta à terapêutica implementada nessas recidivas.

Em adição ao padrão de inflamação e injúria, a presença e localização dos depósitos densos também influencia o curso clínico. A persistência ou o aumento da quantidade dos depósitos subendoteliais em biópsias de repetição correlaciona-se com proteinúria maciça e deterioração da função renal independentemente dos achados histológicos subsequentes (81). Por

outro lado os depósitos mesangiais ou subepiteliais foram associados com baixo risco de insuficiência renal.

Os índices histológicos de atividade e cronicidade merecem um comentário especial, por causa de seu uso difundido entre os patologistas, ao menos nas últimas duas décadas. Esses índices fornecem informações semiquantitativas a respeito da severidade das alterações agudas ou crônicas dos glomérulos, túbulos, vasos e interstício renal. Num estudo de Austin et al. (25), esses índices foram fatores preditivos importantes de insuficiência renal. Entre os achados histológicos individuais, crescentes celulares, necrose fibrinóide e atrofia tubular tiveram valor prognóstico mais elevado. Outro estudo com 166 pacientes indicou crescentes celulares como o achado patológico ativo mais fortemente preditivo de insuficiência renal, e fibrose intersticial como fator histológico crônico mais importante (69). Pacientes com crescentes celulares em mais que 50% dos glomérulos e fibrose intersticial moderada a intensa apresentavam risco aumentado de declínio da função renal.

Todavia, é necessário ter em mente que os índices de atividade e de cronicidade são sujeitos às importantes diferenças da avaliação subjetiva dos diversos observadores e, portanto, de limitada reprodutibilidade (23). Alguns estudos não encontraram qualquer ponto de corte nestes índices que fosse clinicamente útil como fator preditivo de insuficiência renal nos pacientes com nefrite lúpica tratados de forma agressiva ou seja, independentemente da soma de pontos, o fator importante quanto ao prognóstico foi o tratamento utilizado (24).

Devido às flutuações dos processos patogênicos dos rins no LES e da potencial reversibilidade de certos achados histológicos, os fatores prognósticos identificados histologicamente podem ser diferentes entre os estudos, dependendo do momento da biópsia renal e dos regimes terapêuticos empregados. Estudos recentes tem também sugerido que reversões das alterações crônicas, tais como cicatrizes glomerulares e fibrose intersticial, são possíveis com o tratamento, melhorando o prognóstico da NL, ao contrário dos casos com progressão da fibrose intersticial (82).

1.6.2.4. Sobrevida renal: fatores clínicos e laboratoriais

Existe grande consistência nos trabalhos com respeito aos achados laboratoriais e clínicos preditivos de perda da função renal. Creatinina sérica elevada e síndrome nefrótica na apresentação inicial, HAS persistente, hematócrito baixo, hipocomplementemia e a não obtenção de remissão clínica no primeiro ano de tratamento, tem sido apontados como de importância prognóstica (66, 69, 73, 83-86). Todavia, como esses fatores foram derivados estatisticamente da análise de todos os pacientes nas coortes, exceções podem ocorrer em casos individuais. Por exemplo, pacientes com creatinina sérica normal podem ter histologia agressiva e evoluir mal apesar do tratamento, enquanto outros com insuficiência renal aguda podem responder completamente ao tratamento e permanecer em remissão por longo prazo. Assim, esses fatores não podem ser usados isoladamente como determinantes da escolha do tratamento.

A HAS, como exemplo, aparece nos estudos já realizados como fator prognóstico de impacto na evolução da NL, mas quase sempre analisada conjuntamente com outras variáveis e com diversos graus de controle do nível pressórico conforme a população estudada e o local do estudo. Ginzler et al. (86) encontrou correlação significativa entre a HAS isoladamente e a perda de função renal na NL, como ocorre em outras doenças renais acompanhadas de HAS.

Parece importante a descrição recente de que existe acumulação renal de células inflamatórias em situações variadas de HAS, correlacionada com estresse oxidativo e atividade da angiotensina II (87). A hipótese é a de que a HAS pode ser uma síndrome com componente inflamatório importante, independentemente da sua etiologia. É possível que, a partir destas novas informações, a NL, uma desordem basicamente inflamatória, com variados graus de severidade, possa ser acompanhada de HAS de alguma forma proporcional ao grau de inflamação, com dano renal resultante tanto da agressão hipertensiva como da inflamatória. Essas impressões deverão ser confirmadas com o seguimento das investigações nessa área.

1.6.2.5. Sobrevida renal: esquemas terapêuticos

Revisados anteriormente nessa introdução, os esquemas terapêuticos empregados têm grande impacto na sobrevida renal.

Embora ensaios controlados estejam ainda por serem realizados, os estudos do INS mostraram claramente a superioridade da ciclofosfamida associada a corticosteróide sobre o corticosteróide usado isoladamente na preservação da função renal no longo prazo (34,39). No entanto, há controvérsias acerca da duração da terapêutica (30,42) e da eficácia comparativa das diferentes drogas imunossupressoras. Novos agentes, como o micofenolato mofetil, estão sendo testados, mas seu efeito no longo prazo, em comparação com as terapêuticas convencionais, ainda não é claro (31,42,43-48). Além disso, o LES continua a surpreender os investigadores, como na mais recente publicação do LUMINA Study Group (88) que demonstrou estar a hidroxicloroquina, uma droga antiga, associada a um menor dano residual total, incluindo dano renal.

Devido à grande variabilidade individual e à natureza heterogênea da doença renal no lúpus, bem como o grande número de fatores determinantes de prognóstico, o futuro de um paciente portador de LES é difícil de ser estabelecido individualmente. A interação de múltiplas variáveis, incluindo o tipo de tratamento, é determinante maior da evolução do paciente com nefrite lúpica. Desta maneira, objetivou-se estudar retrospectivamente a evolução de uma amostra de pacientes com NL tratados com ciclofosfamida de acordo com o protocolo do INS e verificar a associação entre variáveis clínico-laboratoriais pré-tratamento com os desfechos de função renal, sobrevida renal e sobrevida dos pacientes.

1.7. Referências Bibliográficas

1. Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 413-424, 1999
2. Mason LJ, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* 3^a ed. Vol 2. New York: Oxford University Press 2005; 809-824
3. van Nieuwenhuijze AEM, van Lopik T, Smeenk RJT, Aarden LA. Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: Putative implications for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 62: 10-14, 2003
4. Dieker JWC, van der Vlag J, Berden JHM. Deranged removal of apoptotic cells: its role in the genesis of lupus. *Nephrol Dial Transplant (Editorial)* 19: 282-285, 2004
5. White S, Rosen A. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 15: 557-562, 2003
6. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 56: 481-490, 2003
7. Pascual V, Banchreau J, Palucka AK. The central role of dendritic cell and interferon- α in SLE. *Curr Opin Rheumatol* 15: 548-556, 2003
8. Lawrence RC, Helmick CG, Arnet FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in United States. *Arthritis Rheum* 41(5): 778-779, 1998
9. Vilar MG, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 11: 528-532, 2002
10. Jimenez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 25: 3-12, 2003
11. Rose BD, Appel GB, Schur PH. Types of renal disease in systemic lupus erythematosus. In: *UpToDate*, Rose BD (Ed), UpToDate, Wellesley, Ma, 2005
12. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 112: 726-729, 2002
13. Crespo MR, Lopez-Fernandes JI, Usera G, Poveda MJ, Gomes-Reino JJ. Outcome of Silent Lupus Nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 26: 468-476, 1996
14. Zabaleta-Lanz M, Vargas-Arenas RE, Tapanes F, et al. Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*; 12: 26-30, 2003
15. Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 52 : 538-558, 1997
16. Kashgarian M. Lupus nephritis: Lessons from the path lab. *Kidney Int* 45: 928-938, 1994

17. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases. 2nd edition. New York, Tokyo: Igaku-Shoin, 1995
18. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65:521-530, 2004
19. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15: 241-250, 2004
20. Soares MF, Telles JEQ, Moura LA. Classificações da Nefrite Lúpica: Metanálise e Proposta Atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal. *J Bras Nefrol* 3: 157-162, 2005
21. Huong LT, Thomas P, Helene B, et al. Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Study of 180 Patients from a Single Center. *Medicine* 78: 168-166, 1999
22. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, et al., for de collaborative study group: Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 59: 2156-2163, 2001
23. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 21: 374-377, 1993
24. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, et al. and the Lupus Nephritis Collaborative Study Group: Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 42: 743-748, 1992
25. Austin HA III, Muenz LR, Goyee KM, Antonovych TT, Balow JE. Difuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 25: 689-695, 1984
26. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine* 76: 355-368, 1997
27. Kapoulas S, Liakos S, Karkavelas G, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with rapidly progressive lupus nephritis: report of two cases. *Clin Nephrol* 63: 297-301, 2005
28. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal Vascular Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 4: 1499-1515, 1994
29. Cameron JS. Clinical manifestations of lupus nephritis. In: Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM (eds): *Lupus Nephritis*. New York: Oxford University Press, 1999
30. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350: 971-980, 2004

31. Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al., for the Hong Kong-Juangzhou nephrology study group: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156-11, 2000
32. Wada T, Yokoyama H, Su SB, et al. Monitoring urinary levels of monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int* 49: 761-767, 1996
33. Moroni G, Trendelenburg M, Del Papa N, et al. Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 37: 490-498, 2001
34. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314: 614-619, 1986
35. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, et al. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 318:1423-1431, 1988
36. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimes of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-745,1992
37. Illei GG, Austin HA III, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 135:248-257, 2001
38. Korbert SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al., for the Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 35: 904-914, 2000
39. Balow JE, Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA III. Management of lupus nephritis. *Kidney Int* 49: S-88-92, 1996
40. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C: "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 50: 2047-2053, 1996
41. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al. Clinical and Prognostic Value of Serial Renal Biopsies in Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis* 34: 530-539, 1999
42. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunossuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-lupus nephritis trial, a randomised trial of low-dose versus high-dose cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46: 2121-2131, 2002
43. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Mok My, Li FK, for the Hong Kong-Juangzhou nephrology study group: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction an maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 16: 1076-1084, 2005

44. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 353: 2219-2228, 2005
45. McCune WJ: Mycophenolate Mofetil for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 353: 2282-2284, 2005
46. Appel G, Ginzler E, Radhakrishnan R, et al. Multicenter controlled trial of mycophenolate mofetil vs. intravenous cyclophosphamide as induction therapy for severe lupus nephritis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 14: 38A, 2003
47. Kuiper-Geertsma DG, Derksen RHWM. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 63 (2): 167-180, 2003
48. Houssiau FA. Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 15: 2694-2704, 2004
49. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 43: 197-208, 2004
50. Balow JE, Austin HA III. Progress in the treatment of proliferative lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 107-115, 2000
51. Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 39: 969-974, 2000
52. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 17: 550-557, 2005
53. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment for lupus nephritis [Systematic Review]. *Cochrane Renal Group. The Cochrane Database of Systematic Reviews* 4, 2005
54. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 63: 537-550, 1964
55. Drenkard C, Villa AR, Garcia-Padilha C, Perez-Vazquez ME, Alarcon-segovia D. Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 75: 88-98, 1996
56. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset. Black race and thrombocytopenia as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 33: 37-48, 1990
57. Iseki K, Miyasato F, Oura T, et al. An epidemiologic analysis of end-stage lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 23: 547-554, 1994
58. Studenski S, Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, Polisson RP. Survival in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 30: 1326-1332, 1987

59. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 8: 230-249, 1994
60. Cervera R, Khamashta MA, Font J. *Medicine* 78: 167-175, 1999
61. Kao AM, Sabatine JM, Manzi S. Update on Vascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 15: 519-527, 2003
62. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 349: 2399-2406, 2003
63. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Women With Systemic Lupus Erythematosus. The Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 48: 3159-3167, 2003
64. Roldan CA, Shilvelly KB, Crawford HM. An Echocardiographic Study of Valvular Heart Disease Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 335: 1424-1430, 1996
65. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 92: 211-218, 1999
66. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 14: 39-44, 2005
67. Dooley MA, Hojan S, Jennette C, Falk R, for the glomerular disease collaborative network. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 51: 1188-1196, 1997
68. Salmon JE, Millard S, Schachter LA, et al. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J Clin Invest* 97: 1348-1354, 1996
69. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughn EM, Balano JE. High risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 10:1620-1628, 1995
70. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 38: 274-283, 1995
71. Barr RG, Seliger S, Appel GB, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of social-economic status an race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 18:2039-2046, 2003
72. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 29: 913-917, 2002
73. Arce-Salinas CA, Villa AR, Martinez-Rueda JO, et al. Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus* 4:197-203, 1995

74. Parsa A, Peden E, Lum RF, et al. Association of angiotensin-converting enzyme polymorphisms with systemic lupus erythematosus and nephritis: analysis of 644 SLE families. *Genes Immun* 1: 42-46, 2002
75. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP, et al. Role of the Fcγ receptor IIa polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 46: 1563-1571, 2002
76. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP, et al. The Fc γ IIIA-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: a meta-analysis. *Kidney Int* 63: 1475-1482, 2003
77. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M, et al. Antihistone and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 116: 165-173, 2004
78. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 345: 1595-1599, 1995
79. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR, et al. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12: 619-624, 2003.
80. Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 43: 28-36, 2004
81. Esdaile JM, Joseph L, Mackenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 135-148, 1993
82. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. Outcome of relapse in lupus nephritis: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int* 61: 2176-2186, 2002
83. Donadio JV Jr, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus*. 4: 109-115, 1995
84. Lilleby V, Flato B, Forre O. Disease duration, hypertension and medication requirements are associated with organ damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 23:261-269, 2005
85. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Lubnador M, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 12: 287-296, 2003

86. Ginzler EM, Felson DT, Anthony JM, Anderson JJ. Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 20: 1694-1700, 1993
87. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 21: 260-263, 2006
88. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin Jr J, et al., for the LUMINA Study Group. Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups. XVI. Association of Hydroxychloroquine Use With Reduced Risk of Damage Accrual. *Arthritis Rheum* 52: 1473-1480, 2005

2. Objetivos

2.1. Geral:

Estudar retrospectivamente a evolução de uma série de pacientes com Nefrite Lúpica Proliferativa tratados com ciclofosfamida e avaliar a associação entre variáveis clínico-laboratoriais pré-tratamento com a sobrevida do rim e dos pacientes

2.2. Específicos:

Estudar a associação de variáveis clínico-laboratoriais com desfechos selecionados.

Variáveis:

1. Etnia
2. HAS
3. Idade
4. Sexo
5. Tempo de LES antes da biópsia renal
6. Creatinina sérica inicial
7. Anemia
8. Proteinúria de 24h inicial
9. C3 inicial
10. Tempo de uso de ciclofosfamida
11. Tempo de corticosteróide em dose alta
12. Uso de azatioprina

Desfechos:

1. Sobrevida do paciente
2. Sobrevida renal
3. Função renal

3. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Hipertensão como Principal Determinante das Diferenças Étnicas no Prognóstico da Nefrite
Lúpica Tratada com Ciclofosfamida

Waldir P. de Castro ^{1,2,4} , José V. Morales ^{1,3} , Mario B. Wagner ¹ , Márcia Graudenz ⁶ , Maria Izabel A. Edelweis ⁵ , Luiz Felipe S. Gonçalves ^{1,3}

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil ¹; Disciplina de Nefrologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Brasil ²; Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ³; Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre ⁴; Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ⁵; Departamento de Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Brasil ⁶.

Endereço para correspondência:

Dr. Waldir P. de Castro

Rua Botafogo 852 apto. 704

90150-052

Porto Alegre-RS

Brasil

Email: wcastro@portoweb.com.br

Resumo

Introdução: Esse estudo teve como objetivo avaliar a influência de fatores prognósticos na sobrevida renal e de pacientes com nefrite lúpica proliferativa tratados com ciclofosfamida.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente 101 pacientes com nefrite lúpica. Desses, 75 pacientes que apresentavam nefrite lúpica proliferativa classe III ou IV tratados com ciclofosfamida foram estudados quanto aos desfechos delta da creatinina, dobro da creatinina inicial, óbito e hemodiálise conforme variáveis prognósticas selecionadas, considerando um modelo basal incluindo hipertensão arterial sistêmica e etnia. Para avaliar o efeito da hipertensão sobre os níveis da creatinina considerando também o impacto da etnia, foi usado um modelo de regressão linear múltipla aplicado sobre o delta creatinina. O poder do estudo foi calculado em aproximadamente 90% e o nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$ sendo os dados analisados pelo programa SPSS 12.0.

Resultados: Os resultados indicaram que, quanto ao desfecho delta da creatinina, a hipertensão arterial associou-se a uma maior deterioração da função renal ($P=0,015$) e a etnia, isoladamente, não exerceu influência significativa sobre a evolução da creatinina ($P=0,23$). No entanto, o efeito da hipertensão arterial sobre a evolução da creatinina processa-se de forma mais acentuada entre os indivíduos afro-descendentes do que entre os caucasianos ($P=0,027$).

Conclusão: Os pacientes afro-descendentes com nefrite lúpica evoluem com deterioração da função renal de forma mais significativa que os caucasianos quando são hipertensos.

Palavras chave: nefrite lúpica, ciclofosfamida, etnia, hipertensão arterial, prognóstico.

Introdução

A nefrite lúpica (NL) é um problema comum e relevante na evolução dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), causando considerável morbimortalidade, apesar dos avanços terapêuticos (1).

A sobrevida renal melhorou nas últimas duas décadas com o uso de drogas imunossupressoras potentes e os estudos do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (INS), publicados desde a década de 80, apontaram para a ciclofosfamida como padrão da terapêutica dessa doença (2-5). Outros estudos recentes têm apontado para o uso de ciclofosfamida como tratamento de indução por períodos de tempo mais curtos (em média 6 meses) e em doses menores, seguida por azatioprina ou micofenolato mofetil, com resultados semelhantes aos do uso prolongado e com a vantagem da menor toxicidade (6,7). Drogas promissoras, como os bloqueadores da co-estimulação de linfócitos e anticorpos monoclonais anti-CD20 (8-10) estão sendo testadas e alguns trabalhos atuais mostram que o micofenolato mofetil pode ser usado como terapêutica de indução, talvez vindo a substituir a ciclofosfamida, por ser uma droga com menor toxicidade (11-14).

Têm ocorrido avanços na compreensão da etiopatogenia da nefrite lúpica e do seu tratamento, mas existem dúvidas na literatura sobre os fatores prognósticos em relação à evolução da doença renal tratada com imunossupressores. Os pacientes não respondem de maneira uniforme ao tratamento e uma série de variáveis tem sido relacionadas com o prognóstico, sendo as mais estudadas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), sexo, anemia, etnia, creatinina inicial, situação sócio-econômica, complemento sérico, proteinúria nefrótica, achados histopatológicos iniciais e recidivas. Os resultados tem sido bastante heterogêneos devido à grande variabilidade das amostras, locais de tratamento e seguimento destes pacientes (15-31).

A etnia, por exemplo, tem aparecido como fator prognóstico importante em alguns estudos, mas não fica claro se o pior prognóstico em afro-descendentes, como publicado, é devido

às diferenças na severidade da doença renal, hipertensão arterial, fatores genéticos ou acesso a serviços de saúde (15-18).

O objetivo deste trabalho foi estudar retrospectivamente a evolução de uma amostra de pacientes com NL tratada com ciclofosfamida de acordo com o protocolo do INS e verificar a associação entre variáveis clínico-laboratoriais pré-tratamento com os desfechos de função renal, sobrevida renal e sobrevida dos pacientes.

Pacientes e métodos

Pacientes

Foram estudados retrospectivamente 101 pacientes com NL a partir dos registros de dois centros universitários na cidade de Porto Alegre, Brasil: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Santa Casa de Misericórdia, conveniada com a Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Os pacientes incluídos foram tratados e acompanhados de junho de 1988 a dezembro de 2003, data que foi usada como final para coleta e análise dos dados. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética dos dois centros.

Todos os pacientes com LES diagnosticados conforme os critérios da ARA (American Rheumatism Association), com proteinúria de 24h \geq 1g (P24h) e com hematúria ou cilindros celulares na análise do sedimento urinário foram submetidos à biópsia renal independentemente do nível sérico de creatinina. Os achados foram descritos conforme a classificação da OMS de 1995 (32). Dos 101 pacientes inicialmente arrolados, 26 foram excluídos: 12 com classe histológica V, 4 com classe II, 2 por perda de seguimento e 10 por uso exclusivo de azatioprina. Os demais 75 pacientes tinham nefrite lúpica proliferativa, classe III ou classe IV. Foram também selecionadas para análise as seguintes variáveis: etnia, HAS, tempo de diagnóstico de LES antes da biópsia renal, creatinina sérica inicial ou basal (definida como a menor creatinina nos primeiros 6 meses), creatinina final, necessidade de hemodiálise, óbito, tempo de corticosteróide em dose alta (1mg/kg/dia), presença de anemia (hematócrito menor que 30%), idade, sexo, P24h, C3, tempo de uso de ciclofosfamida, uso de azatioprina. HAS foi

definida quando os pacientes apresentavam pressão arterial sistólica ≥ 140 ou diastólica ≥ 90 mmHg ao tempo da biópsia ou estavam em uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Foram considerados desfechos de interesse a evolução da creatinina para 2 vezes o valor basal, necessidade de hemodiálise por perda definitiva da função renal, óbito e a variação da creatinina (delta).

Métodos

O protocolo terapêutico e de seguimento foi idêntico nos dois centros universitários.

O tratamento consistiu de 1 a 3 pulsos de metilprednisolona endovenosa, seguido por 1 pulso endovenoso de ciclofosfamida, 0,5 a 1,0 g/m² de superfície corporal repetido mensalmente por 6 meses e, após, a cada 3 meses até alcançar remissão. Prednisona oral em dose alta foi utilizada em todos os pacientes por 60 a 90 dias, com redução progressiva para dose de manutenção, 5 a 15 mg por dia, conforme a necessidade de cada paciente. Alguns pacientes usaram azatioprina na fase de manutenção da imunossupressão.

Os pacientes foram reavaliados a cada 15 dias durante os primeiros 6 meses, a cada 30 dias subseqüentemente até entrarem em remissão e, então, a cada três meses, indefinidamente. Remissão foi definida como o achado de P24h ≤ 1 g, menos que 10 eritrócitos por campo de grande aumento e ausência de cilindros celulares no exame microscópico do sedimento urinário. Uma segunda biópsia foi indicada em casos de recidiva da doença renal caracterizada por reaparecimento de P24h ≥ 1 g e/ou aumento de creatinina previamente estável. Nesses casos foram reiniciados os pulsos de ciclofosfamida até nova remissão.

Poder do Estudo e Análise Estatística

Foram arrolados neste estudo 75 pacientes. Subdividindo a amostra em 4 subgrupos de tamanhos semelhantes o estudo atingiu um poder estatístico de 90% na comparação de

diferenças de médias de magnitude maior ou igual a 1 desvio padrão (tamanho de efeito: $E/S \geq 1$) ao nível de significância $\alpha=0,05$. Em uma situação especial na qual um subgrupo formado por somente 5 indivíduos foi comparado com outro de 17 indivíduos (média harmônica dos três grupos restantes) o estudo atingiu um poder estatístico de 80% para detectar um $E/S \geq 1,5$ ao mesmo nível de significância.

Os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. As variáveis quantitativas foram descritas por média (\pm desvio padrão) e, na presença de assimetria, por mediana (mínimo e máximo). A significância dos dados categóricos foi avaliada pelo teste de qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, quando necessário. Todos os valores de creatinina foram transformados em logaritmos antes das análises. O delta creatinina (diferença entre o valor final – o valor basal) foi usado para expressar a variação da creatinina ao longo do tempo. As comparações basais e não-ajustadas foram realizadas por teste t de Student e por ANOVA unidirecional, quando necessário. Para avaliar simultaneamente o efeito da etnia e da hipertensão no delta creatinina utilizou-se um modelo de regressão linear múltipla com dois fatores binários e um termo de interação. Outros fatores também foram adicionados ao modelo, mas devido ao reduzido tamanho de amostra, utilizou-se uma estratégia de inclusão, testagem de significância e remoção do termo. O nível de significância adotado foi de $\alpha \leq 0,05$. Os dados foram analisados com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 12.0.

Resultados

As características gerais da amostra, estratificada de acordo com a etnia e hipertensão arterial, estão na tabela 1.

[TABELA 1]

A HAS foi controlada em 70 pacientes após a biópsia e parcialmente controlada em 5 (4 afro-descendentes e 1 caucasiano). Ao todo foram observados 29 (39%) hipertensos e 46

(61%) não-hipertensos. A maior proporção de hipertensos foi observada entre afro-descendentes, 72,2% versus 28,1% entre os caucasianos ($P=0,002$).

Analisando as variáveis na tabela 1, pode ser observado que no grupo de pacientes caucasianos a idade é significativamente mais elevada naqueles com hipertensão em relação ao grupo dos não hipertensos ($P<0,001$). Da mesma forma, estes mesmos pacientes apresentaram-se mais frequentemente anêmicos no momento da biópsia ($P=0,024$) e fizeram uso de corticosteróide em dose alta por menor tempo ($P=0,022$), apesar dessa diferença não parecer substancial do ponto de vista clínico. A creatinina inicial foi diferente entre os dois grupos, embora não tenha atingido significância estatística ($P=0,092$). Além disso, mais pacientes hipertensos necessitaram tratamento dialítico por esgotamento da função renal ($P=0,019$). Não houve diferença significativa no grupo de pacientes caucasianos estudados quanto ao sexo, classe histológica, duração do lúpus antes da biópsia, proteinúria inicial, níveis de C3, tempo de ciclofosfamida, uso de azatioprina, de metilprednisolona e variação da creatinina.

Com relação aos dados dos pacientes afro-descendentes, observou-se que, ao contrário do grupo dos pacientes caucasianos, o desfecho variação da creatinina processa-se de modo diferente entre hipertensos e não-hipertensos, embora não atingindo significância estatística ($P=0,075$). As demais variáveis estudadas também não mostraram diferenças significativas entre os dois subgrupos dessa etnia.

Uma análise mais detalhada do desfecho variação da creatinina é demonstrada no modelo basal deste estudo (tabela 2), onde são apresentados os resultados da avaliação do efeito da HAS considerando a etnia e a interação desta com a mesma. A significância estatística (P) é obtida em modelo de regressão linear múltipla, tomando como variável dependente a variação da creatinina em logaritmo. Nessa análise, os pacientes com hipertensão, independentemente da etnia, apresentaram uma variação da creatinina significativamente maior do que aquela observada nos pacientes não hipertensos ($P=0,015$), mostrando que a hipertensão associa-se a um aumento da creatinina. Por outro lado a etnia parece não exercer influência significativa na evolução da

creatinina ($P=0,23$). No entanto, fica evidente que a ação da hipertensão arterial sobre a evolução da creatinina processa-se de forma mais acentuada entre os indivíduos afro-descendentes do que entre os indivíduos caucasianos ($P=0,027$), dado que pode ser observado no termo de interação significativo, inserido no modelo.

[TABELA 2]

A figura 1, gráfico de dispersão de pontos, torna evidentes os achados da tabela 2, com os pontos representando os valores individuais da creatinina dos pacientes no momento da chegada e no final do acompanhamento.

[FIGURA 1]

A tabela 3 apresenta o modelo basal ajustado para potenciais confundidores. Nenhum dos fatores testados alterou substancialmente as relações previamente observadas, com exceção da idade, que manteve a mesma direção do efeito, embora sem significância estatística.

[TABELA 3]

Para o total de pacientes, a sobrevida renal em 1, 5 e 10 anos foi, respectivamente, de 93%, 89% e 85%. Com relação à etnia, os resultados foram 95%, 91% e 87% para caucasianos e 89%, 83% e 76% para afro-descendentes ($P=0,16$).

Discussão

Esse estudo teve como objetivo identificar as variáveis relacionadas com o prognóstico dos pacientes com nefrite lúpica proliferativa, ao tempo da biópsia renal, envolvendo uma coorte histórica em dois centros universitários.

O modelo basal empregado demonstrou o impacto da etnia e da hipertensão arterial na evolução da função renal. Nesta amostra, a etnia, per se, não parece ter causado impacto significativo na variação da creatinina sérica, enquanto a HAS associou-se a um efeito acentuado

na variação da creatinina, sendo maior nos afro-descendentes quando comparado com os caucasianos.

A idéia de que os pacientes afro-descendentes tem uma pior evolução da NL parece ser consenso em vários trabalhos publicados (15-17). Dooley et al. concluíram que os afro-descendentes têm sobrevida renal significativamente pior que os caucasianos, sugerindo que fatores genéticos são responsáveis pelo prognóstico deste grupo étnico, enquanto a HAS e outros fatores clínicos, laboratoriais ou patológicos não tiveram associação significativa com a deterioração da função renal na comparação das duas etnias (15). Austin et al. também concluíram que a etnia afro-descendente correlacionou-se de forma significativa com mau prognóstico da função renal, independentemente da HAS (16-17). Barr et al., num trabalho recente, mostraram que o baixo nível sócio-econômico foi associado com má evolução da função renal, independentemente da etnia afro-descendente, exceto para hispânicos (18). Outros estudos tem mostrado resultados similares, mas, também, sem que a interação etnia versus hipertensão tenha sido especialmente examinada (18-26). A HAS também foi apontada isoladamente como variável maior de mau prognóstico na nefrite lúpica, em alguns trabalhos, sem consideração da etnia (19,25,26,31). O estudo de Ginzler et al. foi particularmente importante neste aspecto porque, ao indicar a hipertensão como variável significativamente relacionada com a deterioração da função renal, apontou a presença de 67% de indivíduos afro-descendentes em sua amostra, salientando o impacto negativo da hipertensão nesta etnia em particular, o que teria aumentado o poder do estudo quanto aos desfechos duplicação da creatinina basal e necessidade de hemodiálise (26). No entanto, os autores não analisaram as etnias em separado e classificaram como hipertensos os pacientes que em qualquer momento do estudo tiveram HAS.

Este trabalho difere dos anteriores nos seguintes aspectos: primeiro, indica que a HAS tem uma associação acentuada com a deterioração da função renal, e esta associação é mais significativa quando os afro-descendentes são comparados com os caucasianos. Essa evolução pode relacionar-se ao fato de que o efeito da hipertensão arterial é maior entre os afro-

descendentes que são mais frequentemente hipertensos e tem maior dano em órgãos-alvo. Segundo, a hipertensão foi uma variável anotada no momento da biópsia renal, antes do uso de corticosteróides, e com adequado controle no seguimento. Terceiro, empregou-se pela primeira vez, no conhecimento dos autores, em estudo sobre NL, o desfecho variação da creatinina. Isto, porque aumentos substanciais e com importância clínica da creatinina podem ser observados antes que a creatinina atinja o dobro de uma dada observação tida como inicial. Desse modo, entende-se que mudanças no perfil da creatinina que ainda não atingissem o dobro de um determinado ponto inicial, pudessem ter relevância clínica, mas não seriam detectados pelo critério categórico supracitado. Além disso, do ponto de vista estatístico, os procedimentos de testagem para diferenças significativas apresentam maior poder estatístico quando estão envolvidas variáveis com nível de mensuração quantitativo, ao invés de categórico (33,34).

Um outro achado surpreendente neste estudo é que a HAS parece não determinar efeito substancial na evolução da função renal dos caucasianos, embora esses, quando hipertensos, tenham chegado ao esgotamento da função renal de forma mais significativa que os não-hipertensos.

Nesta amostra, 28% dos caucasianos eram hipertensos, enquanto que, entre os afro-descendentes, esta porcentagem chegou a 72%, ou seja, 2,6 vezes mais freqüente que entre os caucasianos. Este fato talvez tenha induzido, em alguns trabalhos anteriores, ao pensamento de que os afro-descendentes têm pior evolução por fatores relacionados à etnia, e não por causa de HAS, embora essa seja um conhecido fator de risco para perda de função renal (22,26).

O fato de que não ocorreram mudanças substanciais no modelo basal utilizado (hipertensão, etnia e termo de interação) para estudar a evolução da creatinina, quando controlado para outras variáveis, indica que os efeitos descritos da HAS e de um maior efeito da HAS em afro-descendentes são preponderantes. E mais, apesar do reduzido número de afro-descendentes nesta amostra, não há indicativos importantes de confusão na associação descrita.

É improvável que fatores sócio-econômicos tenham exercido algum impacto sobre os resultados desse estudo porque, nesta amostra, ambas as etnias tiveram origem no mesmo extrato social, diferentemente de estudos já publicados (18). Além disso, os medicamentos utilizados foram fornecidos de forma contínua pelo SUS (Sistema Único de Saúde) e seu uso vigiado pelas equipes médicas.

Quanto ao tempo de diagnóstico de LES anterior à biópsia pode-se dizer que os pacientes caucasianos com HAS apresentaram um período de tempo mais longo do que os caucasianos sem HAS, com medianas de oito e três meses respectivamente. No caso dos afro-descendentes a mediana foi de apenas um mês, tanto para hipertensos como para não-hipertensos. Embora não tenha havido diferença estatística, clinicamente pareceu relevante o fato de que, tendo chegado à biópsia renal com tempo de diagnóstico de LES mais prolongado, os caucasianos hipertensos tenham se apresentado com um patamar mais alto de creatinina.

O fato de a HAS ter sido tratada e controlada na maioria dos pacientes no momento da biópsia torna mais relevante o achado de pior evolução nos afro-descendentes hipertensos. Ou seja, a HAS na apresentação é definitivamente um fator de mau prognóstico, principalmente em afro-descendentes, ou por já ter causado maior dano renal ou por ser consequência de nefrite mais agressiva, o que não pôde ser definido no presente estudo. Não pode ser descartado um efeito da HAS também nos caucasianos, já que os hipertensos nesse grupo, quando comparados aos não-hipertensos, apresentaram creatinina basal diferente, embora esta diferença não tenha atingido significância estatística. Além disso, mais hipertensos tiveram esgotamento da função renal nesse grupo étnico.

Tem sido demonstrada, recentemente, a acumulação renal de células inflamatórias em situações variadas de HAS, e sua correlação com estresse oxidativo e atividade da angiotensina II (35). Se a HAS é uma síndrome com componente inflamatório importante, independentemente da sua etiologia, é razoável especular que a NL, uma desordem basicamente inflamatória, com variados graus de severidade, possa ser acompanhada de HAS de alguma forma proporcional ao

grau de inflamação. O dano renal poderia resultar tanto da agressão hipertensiva como da inflamatória. Se essas impressões são verdadeiras, poderiam explicar, ao menos em parte, os achados desse estudo, o que poderá ser verificado conforme evolua o conhecimento nessa área.

Em conclusão, esse estudo mostra que a HAS é um fator importante de mau prognóstico na nefrite lúpica quando da apresentação dos pacientes afro-descendentes comparados com os caucasianos, mesmo com adequado controle durante todo o tratamento. A homogeneidade dos serviços quanto ao tratamento e acompanhamento dos pacientes contribuiu para que os achados fossem considerados clinicamente relevantes. Como esta amostra, no entanto, tem um número reduzido de pacientes afro-descendentes, outros estudos com número maior de indivíduos e com hipertensão controlada a partir da apresentação do paciente são necessários para confirmar nossos resultados.

Referências Bibliográficas

1. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 1999; 92: 211-221
2. Balow JE, Austin HA III, Muenz LR et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 311: 491-495
3. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619
4. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone alone. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-950
5. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis [Systematic Review]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Renal Group: 2005
6. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-lupus nephritis trial, a randomised trial of low-dose versus high-dose cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131
8. Kuiper-Geertsma DG, Derksen RHW. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003; 63: 167-180
9. Houssiau FA. Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2694-2704
10. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17: 550-557

11. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833-839
12. Chan TM, Li FK, Tang CSO et al. for the Hong Kong-Juangzhou Nephrology Study Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162
13. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Mok My, Li FK for the Hong Kong-Juangzhou Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076-1084
14. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228
15. Dooley MA, Hojan S, Jennette C, Falk R, for the glomerular disease collaborative network. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 1997; 51: 1188-1196
16. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughn EM, Balano JE. High risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1620-1628
17. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughn EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histological data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-550
18. Barr RG, Seliger S, Appel GB, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of social-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2039-2046
19. Seleznik MS, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:73-80

20. Neumann K, Wallace DJ, Azen C et al. Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 47-55
21. Lilleby V, Flato B, Forre O. Disease duration, hypertension and medication requirements are associated with organ damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 261-269
22. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 39-44
23. Austin HA III, Muenz LR, Goyee KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689-695
24. Najafi CC, Korbet Sm, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J for de Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2156-2163
25. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Lubnador M et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003; 12: 287-296
26. Ginzler EM, Felson DT, Anthony JM, Anderson JJ. Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 1694-1700
27. Lea JP. Lupus nephritis in african americans. *Am J Med Sci* 2002; 323: 85-89
28. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD for the Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 904-914
29. Mok CC, Ying KY, Tang S et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2559-2568

30. Chan TM. Preventing renal failure in patients with severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2005; 67: 5116-5119
31. Arce-Salinas CA, Villa AR, Martinez-Rueda JO et al. Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus* 1995; 4: 197-203
32. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. *Renal disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. Igaku-Shoin, New York, Tokyo: 1995
33. Altman DJ. *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman & Hall/CRC, London: 1991
34. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311-318
35. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 260-263

Tabela 1 – Comparação dos grupos hipertensos e não-hipertensos estratificados por etnia

Variável	Caucasianos			Afro-descendentes		
	s/HAS n=41	c/HAS n=16	P	s/HAS n=5	c/HAS n=13	P
Idade, anos	29,7±9,9	43,5±10,7	<0,001	37,4±16,2	32,4±11,8	0,476
Sexo feminino, n° (%)	33 (80,5)	14 (87,5)	0,708	4 (80,0)	13 (100,0)	0,278
Classe histológica, n° (%)						
III	3 (7,3)	0 (0,0)	0,552	2 (40,0)	2 (15,4)	0,533
IV	38 (92,7)	16 (100,0)	—	3 (60,0)	11 (84,6)	—
Duração do lúpus pré-biópsia, meses	3 (1 a 144)	8 (1 a 150)	0,267	1 (1 a 12)	1 (1 a 72)	0,446
Creatinina inicial, mg/dL	1,2 (0,5 a 2,9)	1,3 (0,8 a 6,8)	0,092	1,3 (1,0 a 2,0)	1,0 (0,7 a 9,2)	0,664
Anemia, n° (%)	9 (22,0)	9 (56,3)	0,024	2 (40,0)	10 (76,9)	0,268
Proteinúria, g/dL	4,8 (1,0 a 30,1)	2,7 (0,7 a 13)	0,216	2,2 (1,6 a 12,0)	2,1 (0,6 a 15,0)	0,448
C3, mg/dL	52,9±24,9	61,9±26,8	0,274	46,0±16,5	48,4±21,6	0,826
Tempo de ciclofosfamida, meses	20,3±10,0	16,9±6,2	0,211	14,4±6,8	18,5±9,2	0,387
Dose alta de corticosteróide, dias	75,8±26,0	63,8±15,0	0,022	72,0±16,4	64,6±11,3	0,288
Uso de Azatioprina, n° (%)	22 (53,7)	4 (25,0)	0,076	2 (40,0)	7 (53,8)	0,99
<i>Desfechos</i>						
Dobro da creatinina, n° (%)	5 (12,2)	1 (6,3)	0,665	0 (0,0)	4 (30,8)	0,278
Creatinina final, mg/dL	1,1 (0,4 a 15,0)	1,1 (0,8 a 10,8)	0,212	1,0 (0,5 a 3,0)	1,4 (0,8 a 9,2)	0,206
Variação da creatinina (delta)*	0,05±0,59	0,02±0,39	0,839	-0,30±0,56	0,50±0,86	0,075
Hemodiálise, n° (%)	1 (2,4)	4 (25,0)	0,019	1 (20,0)	3 (23,1)	0,99
Óbito, n° (%)	2 (4,9)	0 (0,0)	0,99	0 (0,0)	1 (7,7)	0,99

Os dados são apresentados como média±desvio padrão, mediana (mínimo e máximo) ou contagem (percentual). P: significância estatística. HD: hemodiálise. *Log da creatinina final-log da creatinina inicial.

Tabela 2 – Evolução da creatinina em pacientes com nefrite lúpica acompanhados no período de 1989 a 2003, segundo hipertensão e etnia (n=75)

Creatinina	Caucasianos			Afro-descendentes			P		
	s/HAS n=41	c/HAS n=16	total n=57	s/HAS n=5	c/HAS n=13	total n=18	HAS	Etnia	Interação
inicial	1,2±0,5 1,2 (0,5 – 2,9)	2,0±1,8 1,3 (0,8 – 6,8)	1,5±1,1 1,2 (0,5 a 6,8)	1,5±0,4 1,3 (1,0 – 2,0)	1,7±2,3 1,0 (0,7 – 9,2)	1,7±1,9 1,2 (0,7 – 9,2)			
final	1,7±2,3 1,1 (0,4 – 15,0)	2,4±2,8 1,1 (0,8 – 10,8)	1,9±2,4 1,1 (0,4 – 15,0)	1,3±1,0 1,0 (0,5 – 3,0)	3,3±3,3 1,4 (0,8 – 9,2)	2,7±2,9 1,3 (0,5 – 9,2)			
Log delta	0,05±0,59	0,02±0,39	0,05±0,54	-0,30±0,56	0,50±0,86	0,28±0,86	0,015	0,228	0,027

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão e mediana (mínimo – máximo). HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. P: significância estatística obtida em modelo de regressão linear múltipla tomando como variável dependente o delta da creatinina em log, ou seja, diferença entre $\log(\text{creatinina final}) - \log(\text{creatinina inicial})$.

Tabela 3 – Avaliação do efeito da hipertensão arterial sistêmica (HAS), etnia, termo de interação (HAS x etnia) e fatores adicionais sobre a evolução da creatinina medida pelo delta creatinina em pacientes com nefrite lúpica proliferativa (n=75).

Fator de ajuste	Significância Estatística (P)			
	HAS	Etnia	Interação	Fator
Modelo basal (MB)	0,015	0,228	0,027	—
MB + idade	0,022	0,340	0,093	0,165
MB + sexo	0,018	0,231	0,029	0,806
MB + tempo de LES	0,020	0,260	0,024	0,055
MB + creatinina inicial	0,017	0,250	0,036	0,666
MB + anemia	0,035	0,160	0,026	0,065
MB + proteinúria inicial	0,015	0,241	0,028	0,758
MB + C3 inicial	0,014	0,298	0,041	0,194
MB + tempo de ciclofosfamida	0,007	0,110	0,010	0,027
MB + azatioprina	0,016	0,231	0,030	0,979
MB + corticosteróide dose alta	0,015	0,240	0,029	0,688
MB + hemodiálise	0,008	0,051	0,003	<0,001
MB + óbito	0,021	0,275	0,049	0,005

P: significância estatística obtida em modelo de regressão linear múltipla com modelo basal (MB) composto por hipertensão arterial sistêmica (HAS), etnia e termo de interação.

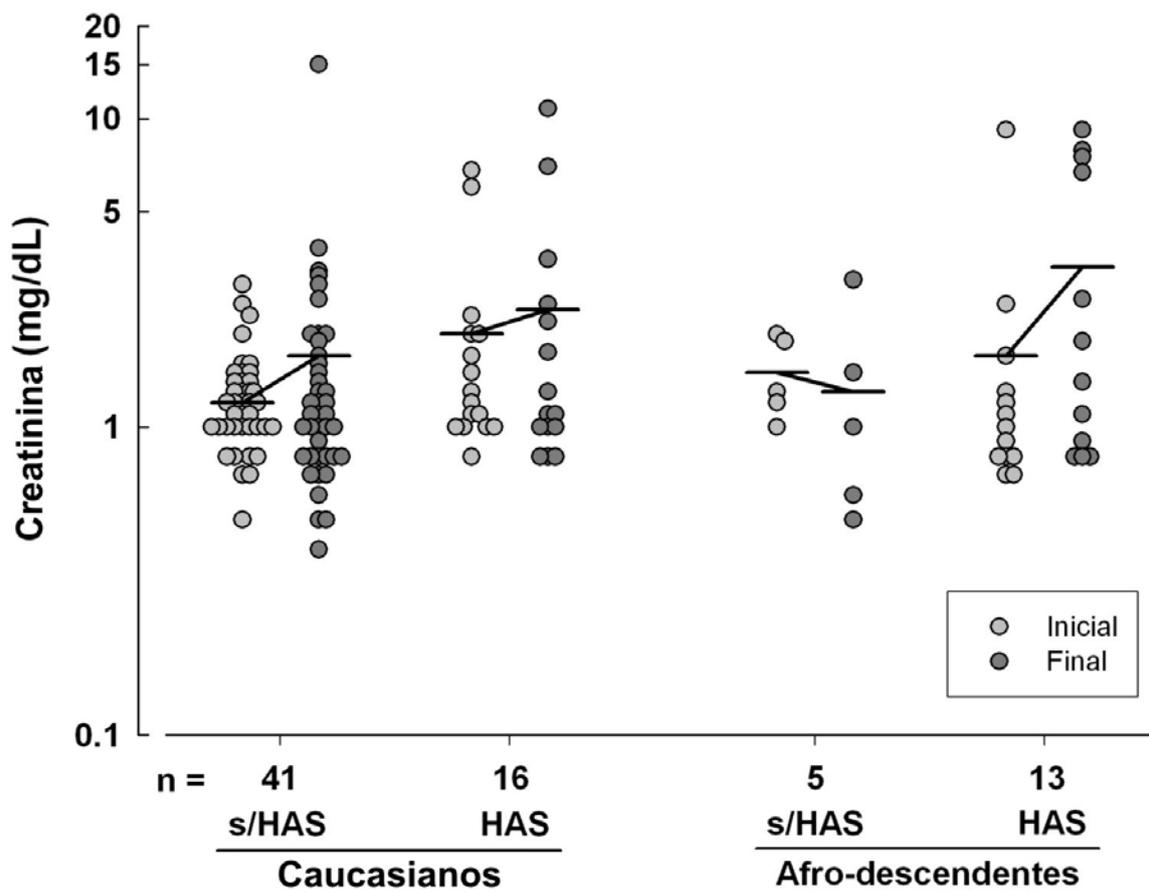


Figura 1 – Gráfico de dispersão de pontos representando a mudança no nível sérico da creatinina entre o início e o final do acompanhamento, comparando pacientes com nefrite lúpica hipertensos versus não-hipertensos estratificados segundo etnia.

4. ARTIGO EM INGLÊS

Hypertension as a Major Determinant of Ethnic Differences in the Outcomes of Lupus Nephritis Treated with Cyclophosphamide

Waldir P. de Castro ^{1,2,4} , José V. Morales ^{1,3} , Mario B. Wagner ¹ , Márcia Graudenz ⁶ , Maria Isabel A. Edelweiss ⁵ , Luiz Felipe S. Gonçalves ^{1,3}

Post-Graduation Program in Medical Science: Nephrology, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil ¹ ; Department of Internal Medicine, Nephrology, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Brazil ² ; Nephrology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil ³ ; Nephrology Division, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil ⁴ ; Pathology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil ⁵ ; Pathology Department, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Brazil ⁶ .

Mailing Address:

Dr. Waldir P. de Castro

Botafogo 852 /704

90150-052 Porto Alegre-RS

Brazil

Email: wcastro@portoweb.com.br

Abstract

Background: Cyclophosphamide has been widely used in the treatment of proliferative lupus nephritis, however, renal function prognosis seems to differ depending on the studied ethnicity. This study analyzes the impact of different variables on renal function of patients in two ethnic groups.

Methods: A retrospective analysis of 101 patients with lupus nephritis selected 75 who presented proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. Patients were studied regarding the following outcomes: delta creatinine, double of the basal creatinine, death and hemodialysis, according to selected prognostic variables, considering a basal model, which includes systemic arterial hypertension and ethnicity. In order to evaluate the effect of hypertension over the creatinine levels, taking also into account the impact of ethnicity, a multiple linear regression model was applied to delta creatinine. The power of the study was calculated to be approximately 90% and the significance level was set to $\alpha=0.05$. The data was analyzed by SPSS version 12.0.

Results: The results indicated that, regarding delta creatinine outcome, hypertension is strongly related to deterioration of the renal function ($P=0.015$), whereas ethnicity, in itself, did not exert meaningful influence in the creatinine evolution ($P=0.23$). However, the effect of hypertension over the evolution of creatinine is processed in a more accentuated manner among individuals who are Afro-descendants than among Caucasians ($P=0,027$).

Conclusion: The Afro-descendant lupus patients develop deterioration of the renal function faster than Caucasians, due to hypertension and not ethnicity.

Keywords: cyclophosphamide, ethnicity, hypertension, lupus nephritis, prognosis.

Additional keywords: systemic lupus erythematosus, Caucasians, Afro-descendants, systemic arterial hypertension, delta creatinine, corticosteroids, immunosuppression, gender, azathioprine, proliferative lupus nephritis, death, hemodialysis, renal failure, double of creatinine

Running title: Hypertension, ethnicity and outcomes in lupus nephritis

Introduction

Proliferative lupus nephritis (PLN) is a common and relevant problem in the evolution of the patients with systemic lupus erythematosus (SLE), causing considerable morbidity and mortality, despite the advances in therapeutics [1].

The renal survival rate improved in the last two decades with the use of potent drugs and the studies developed by the National Institutes of Health (NIH) published since the 80's pointed to cyclophosphamide as a standard therapy [2-5]. Other recent studies have been pointing to the use of cyclophosphamide as an induction treatment for an average of 6 months in smaller doses, followed by azathioprine or mycophenolate mofetil, obtaining similar results with the advantage of being less toxic [6,7]. Promising drugs, as lymphocytes co-stimulation blockers and anti-CD20 monoclonal antibodies [8-10], are being tested, and some current works show that mycophenolate mofetil, as induction therapy, may replace cyclophosphamide due to its lesser toxicity [11-14].

There have been advances in the understanding of the lupus nephritis (LN) etiopathology, although there are still some doubts in the literature regarding the prognostic factors related to the evolution of the renal disease treated with immunosuppressive agents. The patients do not respond in a uniform manner to the treatment, and many variables have been related to the prognosis, being the most studied: hypertension, gender, anaemia, ethnicity, initial creatinine, socio-economic status, serum complement, nephrotic proteinuria, histopathology at presentation and relapses. The results have been quite heterogeneous due to the great variability of the samples, places of treatment and follow-up of these patients [15-31].

Ethnicity, for example, appeared as an important prognostic factor in some studies; however, it is not clear whether the worst prognosis for Afro-descendants, as published, is ascribed

to differences in the severity of the renal disease, hypertension, genetic factors or access to health care [15-18].

The aim of this work was to study retrospectively the evolution of a sample of patients with PLN, treated with cyclophosphamide according the “NIH’s protocol” and to verify the association among pre-treatment clinical and laboratorial variables with the outcomes of renal function, renal survival and survival of patients.

Subjects and methods

Patients

There were 101 PLN patients in the records of two university centers in the city of Porto Alegre, Brazil. The patients included in the study were treated and followed from July, 1988 to December, 2003, date which was used as the final one to gather and analyze data. The study was approved by the Ethical Committees from both centers.

All patients with SLE and 24 hours proteinuria ≥ 1 g and hematuria or cellular casts in the urinary sediment underwent a renal biopsy regardless of the serum creatinine level, and the findings were recorded according to the 1995 WHO (World Health Organization) classification [32]. Of the 101 patients initially enrolled, 26 were excluded: 12 with histologic class V, 4 with class II, 2 because of loss of follow-up and 10 for exclusive use of azathioprine. The 75 remainder patients had class III or class IV proliferative glomerulonephritis. The following variables were also selected for analysis: ethnicity, systemic arterial hypertension (SAH), time of diagnosis of SLE before the renal biopsy, initial (basal) serum creatinine (defined as the lowest creatinine in the first 6 months), final creatinine, need of hemodialysis, death, time of high dose corticosteroid, anaemia (hematocrit lower than 30%), age, gender, 24 hours proteinuria, complement C3, time of use of cyclophosphamide, and use of azathioprine. Hypertension was defined when patients

presented systolic arterial pressure ≥ 140 or diastolic ≥ 90 mmHg at the time of biopsy or when using anti-hypertensive medication.

The outcomes considered of interest were the double of the basal creatinine, hemodialysis due to the definitive loss of renal function, death, and delta creatinine.

Treatment

The therapeutic and follow-up protocols were conducted simultaneously in both centers.

The treatment consisted of 1 to 3 intravenous pulses of methylprednisolone as needed, followed by a pulse of cyclophosphamide, 0.5 to 1.0 g/m² of body surface repeated monthly for 6 months and, after that, every 3 months until remission. High dose (1mg/kg/day) oral prednisone was used for 60 to 90 days and tapered, as required for the individual patient, to the maintenance dose of 5 to 15 mg per day. Some patients used azathioprine in the immunosuppression maintenance phase.

The patients were re-evaluated every 15 days during the first 6 months, monthly until remission, and then, every 3 months indefinitely. Remission was defined as serum creatinine stabilization, a 24 hours proteinuria ≤ 1 g and the finding of less than 10 erythrocytes per high field microscopic examination of urinary sediment and the absence of cellular casts. A second biopsy was indicated in relapses of renal disease characterized by reappearance of P24h ≥ 1 g and/or increase of creatinine previously stable. In these cases, pulses of cyclophosphamide were used until new remission was obtained.

Power of the study and statistical analysis

This study recruited a total sample size of 75 subjects. When this sample was subdivided in four similar size groups it attained a statistical power of 90% in the comparison of mean differences of at least 1 standard deviation (effect size: $E/S \geq 0.8$) at the α level of 0.05. In one particular circumstance, when a group formed of only 5 subjects was compared to another group of 17 subjects (harmonic mean of the three remaining groups), the study achieved a statistical power of 80% to detect an $E/S \geq 1.5$ at the same significance level.

Categorical data were described by counts and percentages. Quantitative variables were described by mean (\pm standard deviation) or by median (minimum and maximum) in the presence of skewness. Significance for categorical data was accessed using chi square tests or Fisher's exact test when indicated. Creatinine measurements were log transformed prior to all analyses. Delta creatinine (the difference between final and baseline values) was used to express variation over time. Initial unadjusted comparisons were conducted using Student's t test and one-way ANOVA when indicated. To evaluate simultaneously the effect of ethnicity and hypertension on delta creatinine we have employed a multiple linear regression model with two binary factors plus an interaction term. Additional terms were also tested in the model, but since we had a restricted sample size, they were all added following an in-and-out strategy. Significance level was set to $\alpha=0.05$. Statistical analyses were conducted using SPSS version 12.

Results

The general characteristics of the sample, stratified according to ethnicity and hypertension, are on table 1.

[TABLE 1]

Hypertension was appropriately controlled in 70 patients after biopsy and partially controlled in 5 (4 Afro-descendants and 1 Caucasian). There was a total of 29 (39%) hypertensive and 46 (61%) non-hypertensive patients observed. The greatest proportion of hypertensive was observed among the Afro-descendants, 72.2% versus 28.1% among the Caucasians ($P=0,002$).

Analyzing the variables from table 1, it can be noticed that, in the group of Caucasians, the age is significantly higher in those hypertensive in relation to the non-hypertensive ($P<0,001$) and, the same way, the former group of patients presented more frequently anaemia at the time of biopsy ($P=0,024$). They also made use of corticosteroid in high dose for a shorter period of time ($P=0,022$) despite that this difference does not seem clinically important. The basal creatinine had a borderline significance between the two groups ($P=0,092$) and more hypertensive started hemodialysis ($P=0,019$). There was no meaningful difference in the Caucasian group of patients regarding gender, histological class, duration of the lupus prior to biopsy, initial proteinuria, serum C3 complement, period of time using cyclophosphamide, use of azathioprine, and delta creatinine.

Regarding the Afro-descendant patients, we observed that, contrary to the Caucasian group, the outcome of delta creatinine is processed in a different manner between hypertensive and non-hypertensive patients, even though it reached a borderline significance ($P=0,075$). The other studied variables did not show any meaningful differences between the two sub-groups of this ethnicity.

A more thorough analysis of the delta creatinine outcome, as shown by the basal model of this study, is depicted on table 2, where the results of the effects of hypertension are presented, considering ethnicity and the interaction of the two variables. The statistical significance (P) is obtained through a multiple linear regression, taking as a dependent variable the delta creatinine in log. In this analysis, the patients with hypertension, regardless their ethnicity,

presented a delta creatinine considerably higher than the one observed in the non-hypertensive patients ($P=0.015$), demonstrating that hypertension is associated to an increase of creatinine. On the other hand, the ethnicity seems to exert no meaningful influence in the evolution of creatinine ($P=0.23$) while the interaction term is significant ($P=0.027$), showing the more accentuated action of hypertension among Afro-descendants.

[TABLE 2]

Figure 1 depicts the findings from table 2, in which the points represent the individual values of creatinine of the patients at the time of the beginning and at the end of the follow-up.

[FIGURE 1]

Table 3 presents the basal model adjusted to potential confounders. None of the tested factors modified substantially the previously observed relations, except age, which, even though maintaining the same direction of the effect, caused the interaction term to reach a borderline significance.

[TABLE 3]

The renal survival for all the patients at 1, 5 and 10 years was, respectively, 93%, 89% and 85%. Regarding the ethnicity, the results were 95%, 91% and 87% for Caucasians and 89%, 83% and 76% for Afro-descendants ($P=0.16$).

Discussion

This study aimed to identify the variables related to the prognosis of patients with proliferative lupus nephritis at the time of the renal biopsy, involving a historic cohort in two university centers.

The basal model employed demonstrated the impact of the ethnicity and hypertension in the evolution of renal function. In this sample, the ethnicity, per se, does not seem to have caused a meaningful impact in the delta creatinine, while hypertension is associated to a prominent effect in the delta creatinine that was of major magnitude in Afro-descendants when compared to Caucasians.

The idea that Afro-descendant patients have a worse evolution of PLN seems to be a consensus in many published papers [15-17]. Dooley *et al.* concluded that Afro-descendants, different of Caucasians, have a bad renal survival, suggesting that genetic factors are responsible for the prognosis of this ethnic group. In their work, hypertension and other clinical, laboratorial or pathological factors did not present significant differences between Caucasians and Afro-descendants patients [15]. Austin *et al.* also concluded that Afro-descendant ethnicity and other variables were linked, in a more significant way, to a bad prognosis of renal function, regardless hypertension [16,17]. Barr *et al.*, in a recent study, showed that a low socio-economic status was associated with renal function decline, regardless the Afro-descendant ethnicity, except for Hispanics [18]. Other studies have shown similar results, although the interaction of ethnicity vs. hypertension has not been examined specifically [18-26]. Hypertension has also been pointed as a major variable of a bad prognosis for lupus nephritis in some papers, without taking ethnicity into account [19,25,26,31]. The study by Ginzler *et al.* was particularly important in this aspect, because it indicated hypertension as a variable that is significantly related to the deterioration of renal function. Also, it showed the presence of 67% of Afro-descendant patients in its sample,

emphasizing the negative impact of hypertension in this particular ethnicity, what would have increased the power of the study related to the outcomes of double of creatinine and hemodialysis [26]. However, the authors did not analyze the ethnicities separately and they classified as hypertensive the patients those, at any given moment of the study, presented hypertension.

This work differs from previous ones in the following aspects: first, it indicates that hypertension has an accentuated association to the renal function deterioration, and that this association is more significant when Afro-descendants are compared to Caucasians. This evolution can be related to the fact that the hypertension effect is stronger among Afro-descendants, who are more frequently hypertensive and exhibit more accentuated damage in target organs. Second, hypertension was a variable noticed at the time of renal biopsy, before the use of corticosteroids, and with a strict control in the follow-up. Third, it was employed for the first time, to the best of author's knowledge, the outcome delta creatinine in a study of lupus nephritis. This outcome permits that increases of creatinine with clinical relevance can be observed before it reaches the double of an observation considered as an initial one. Thus, it is understood that changes in the creatinine profile that have not reached double of a specific initial point could have clinical relevancy, and that they would not be detected by the aforementioned categorical criterion. Furthermore, from the statistical point of view, the testing procedures for significant differences present a greater statistical power when variables with quantitative measurement, instead of categorical ones, are involved [33,34].

Another surprising finding in this study is that hypertension does not seem to determine substantial effect in the evolution of renal function of Caucasians, although they, when hypertensive, have come to the treatment with a higher creatinine level than the non-hypertensive ones. In this sample, 28% of Caucasians were hypertensive, while among Afro-descendants this percentage reached 72%, 2.6 times more frequent than Caucasians. This fact may have led some authors, in previous studies, to believe that Afro-descendants per se and not the hypertensive ones

would present a worse evolution, although the hypertension is a well-known risk factor to the loss of renal function [23,26].

The fact that there were no substantial changes in the basal model that was applied (hypertension, ethnicity and interaction term) to study the evolution of creatinine when controlled by other variables, indicates that the described effects of hypertension and of a greater effect of hypertension in Afro-descendants is highly suggestive. In addition, despite of the small number of Afro-descendants in this sample, there are no important signs of bias in the described association.

It is unlikely that socio-economic factors have exerted any impact on the results, since, in this sample, both ethnicities came from the same social stratum, opposed to some studies already published [18]. Besides that, the medications were provided continuously by SUS (Sistema Único de Saúde-government health care program) and their use was monitored by the medical staff.

Concerning the time of diagnosis of SLE prior to the biopsy, the hypertensive Caucasian patients presented a longer period than non-hypertensive Caucasians, with medians of 8 and 3 months respectively. In the case of Afro-descendants, the median was only of 01 month for hypertensive and non-hypertensive. Even though there has been no statistical difference, it seemed relevant clinically, the fact that the hypertensive Caucasians presented a higher level of creatinine, having arrived at renal biopsy with a longer time of diagnosis of SLE.

Since hypertension had been treated and controlled in the majority of the patients at the time of biopsy, the finding of worse evolution in hypertensive Afro-descendants becomes more relevant. In other words, hypertension at the time of biopsy is definitely a marker of bad prognosis, especially in Afro-descendants, for either having caused greater renal damage or for being a consequence of more severe nephritis, which this study was not able to define. There is also an effect from hypertension on the Caucasian group that cannot be ruled out, since hypertensive

patients in this group, compared with non-hypertensive ones, presented borderline statistical difference regarding basal creatinine, besides that more hypertensive patients had the hemodialysis outcome in this ethnic group.

The renal accumulation of inflammatory cells in varied situations of hypertension and its correlation to oxidative stress and the activity of angiotensin II have been observed recently [35]. If hypertension is a syndrome with an important inflammatory component, in spite of its etiology, it is reasonable to speculate that PLN, an inflammatory disorder with several degrees of severity, might be accompanied of hypertension, in some way proportional to the degree of inflammation and than, renal damage could result from both hypertensive and inflammatory aggression. If these notions are truthful, they could explain, at least in part, the findings of this study, what could be verified with improvements of the knowledge in this field.

Concluding, this is the first study, to the best of author's knowledge, to show that hypertension is a strong indicator of bad prognosis for lupus nephritis in Afro-descendant patients, when comparing to Caucasian ones, even having a good control during treatment. The uniformity of the services (only two centers) contributed to the findings to be considered clinically and statistically relevant. However, since this sample has a small number of Afro-descendant patients, other studies with a greater number of individuals and hypertension controlled by the time of biopsy are needed to confirm our results.

References

1. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 1999; 92: 211-221
2. Balow JE, Austin HA III, Muenz LR *et al.* Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 311: 491-495
3. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE *et al.* Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619
4. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone alone. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-950
5. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis [Systematic Review]. Cochrane Renal Group. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4, 2005
6. Contreras G, Pardo V, Leclercq B *et al.* Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-lupus nephritis trial, a randomised trial of low-dose versus high-dose cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131
8. Kuiper-Geertsma DG, Derksen RHW. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003; 63 (2): 167-180
9. Houssiau FA. Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2694-2704
10. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17: 550-557

11. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH *et al.* Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:833-839
12. Chan TM, Li FK, Tang CSO *et al.* for the Hong Kong-Juangzhou Nephrology Study Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162
13. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Mok My, Li FK for the Hong Kong-Juangzhou Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction an maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076-1084
14. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C *et al.* Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219-2228
15. Dooley MA, Hojan S, Jennette C, Falk R, for the glomerular disease collaborative network. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 1997; 51: 1188-1196
16. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughn EM, Balano JE. High risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1620-1628
17. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughn EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histological data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-550
18. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, Radhakrishnan J. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of social-economic status an race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2039-2046
19. Seleznik MS, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:73-80

20. Neumann K, Wallace DJ, Azen C *et al.* Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 47-55
21. Lilleby V, Flato B, Forre O. Disease duration, hypertension and medication requirements are associated with organ damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:261-269 (abstract)
22. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:39-44
23. Austin HA III, Muenz LR, Goyee KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689-695
24. Najafi CC, Korbet Sm, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J for de Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:2156-2163
25. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Lubnador M *et al.* Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003; 12: 287-296
26. Ginzler EM, Felson DT, Anthony JM, Anderson JJ. Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 1694-1700
27. Lea JP. Lupus nephritis in African-Americans. *Am J Med Sci* 2002; 323:85-89
28. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD for the Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 904-914
29. Mok CC, Ying KY, Tang S *et al.* Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2559-2568

30. Chan TM. Preventing renal failure in patients with severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2005; 67: 5116-5119
31. Arce-Salinas CA, Villa AR, Martinez-Rueda JO *et al.* Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus* 1995;4:197-203
32. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. *Renal disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. 2nd edition. Igaku-Shoin, New York, Tokyo: 1995
33. Altman DJ. *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman & Hall/CRC, London: 1991; 396-439
34. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311-318
35. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 260-263

Table 1 – Comparison of the hypertensive and non-hypertensive groups stratified by ethnicity

Variable	Caucasians			Afro-descendants		
	Non-hypertensive n=41	hypertensive n=16	P	Non-hypertensive n=5	hypertensive n=13	P
Age, years	29.7 ± 9.9	43.5 ± 10.7	<0.001	37.4 ± 16.2	32.4 ± 11.8	0.476
Female, n (%)	33 (80.5)	14 (87.5)	0.708	4 (80.0)	13 (100.0)	0.278
Biopsy class, n (%)						
III	3 (7.3)	0 (0.0)	0.552	2 (40.0)	2 (15.4)	0.533
IV	38 (92.7)	16 (100.0)	—	3 (60.0)	11 (84.6)	—
Duration of lupus pre-biopsy, mos	3 (1–144)	8 (1–150)	0.267	1 (1–12)	1 (1–2)	0.446
Initial (basal) creatinine, mg/dL	1.2 (0.5–2.9)	1.3 (0.8–6.8)	0.092	1.3 (1.0–.0)	1.0 (0.7–9.2)	0.664
Final creatinine, mg/dL	1.1 (0.4–5.0)	1.1 (0.8–10.8)	0.212	1.0 (0.5–3.0)	1.4 (0.8–9.2)	0.206
Anaemia, n (%)	9 (22.0)	9 (56.3)	0.024	2 (40.0)	10 (76.9)	0.268
Proteinuria, g/dL	4.8 (1.0–30.1)	2.7 (0.7–13)	0.216	2.2 (1.6–12.0)	2.1 (0.6–15.0)	0.448
C3, mg/dL	52.9 ± 24.9	61.9 ± 26.8	0.274	46.0 ± 16.5	48.4 ± 21.6	0.826
Time of cyclophosphamide, mos	20.3 ± 10.0	16.9 ± 6.2	0.211	14.4 ± 6.8	18.5 ± 9.2	0.387
High dose of corticosteroid, days	75.8 ± 26.0	63.8 ± 15.0	0.022	72.0 ± 16.4	64.6 ± 11.3	0.288
Use of Azathioprine, n (%)	22 (53.7)	4 (25.0)	0.076	2 (40.0)	7 (53.8)	0.99
<i>Outcomes</i>						
Double of creatinine, n (%)	5 (12.2)	1 (6.3)	0.665	0 (0.0)	4 (30.8)	0.278
Delta creatinine*	0.05 ± 0.59	0.02 ± 0.39	0.839	-0.30 ± 0.56	0.50 ± 0.86	0.075
Hemodialysis, n (%)	1 (2.4)	4 (25.0)	0.019	1 (20.0)	3 (23.1)	0.99
Death, n (%)	2 (4.9)	0 (0.0)	0.99	0 (0.0)	1 (7.7)	0.99

Data are presented as median ± standard deviation, median (minimum – maximum) or counting (percentage). P: statistical significance. HD: hemodialysis. *Log of final creatinine-log of initial creatinine.

Table 2 – Evolution of creatinine in patients with lupus nephritis from 1989 to 2003. according to hypertension and ethnicity (n=75)

Creatinine	Caucasians			Afro-descendants			P		
	wo/SAH n=41	SAH n=16	total n=57	wo/SAH n=5	SAH n=13	total n=18	SAH	Ethnicity	Interaction
basal	1.2 ± 0.5 1.2 (0.5–2.9)	2.0 ± 1.8 1.3 (0.8–6.8)	1.5 ± 1.1 1.2 (0.5–6.8)	1.5 ± 0.4 1.3 (1.0–2.0)	1.7 ± 2.3 1.0 (0.7–9.2)	1.7 ± 1.9 1.2 (0.7–9.2)			
final	1.7 ± 2.3 1.1 (0.4–15.0)	2.4 ± 2.8 1.1 (0.8–10.8)	1.9 ± 2.4 1.1 (0.4–15.0)	1.3 ± 1.0 1.0 (0.5–3.0)	3.3 ± 3.3 1.4 (0.8–9.2)	2.7 ± 2.9 1.3 (0.5–9.2)			
Log delta	0.05 ± 0.59	0.02 ± 0.39	0.05 ± 0.54	-0.30 ± 0.56	0.50 ± 0.86	0.28 ± 0.86	0.015	0.228	0.027

Data are presented as average ± standard deviation and median (minimum – maximum).SAH: systemic arterial hypertension. wo/SAH: without systemic arterial hypertension. P: statistical significance obtained in a multiple linear regression model, taking as a dependent variable the delta creatinine in log, that is, the difference between log (final creatinine) – log (basal creatinine).

Table 3 – Evaluation of the effects of systemic arterial hypertension (SAH), ethnicity, interaction term (SAH vs. ethnicity) and additional factors on the evolution of creatinine measured by the delta creatinine in patients with proliferative lupus nephritis (n=75).

Adjustment Factor	Statistical Significance (P)			Factor
	SAH	Ethnicity	Interaction	
Basal Model (BM)	0.015	0.228	0.027	—
BM + age	0.022	0.340	0.093	0.165
BM + sex	0.018	0.231	0.029	0.806
BM + time of SLE	0.020	0.260	0.024	0.055
BM + basal creatinine	0.017	0.250	0.036	0.666
BM + anaemia	0.035	0.160	0.026	0.065
BM + basal proteinuria	0.015	0.241	0.028	0.758
BM + basal C3	0.014	0.298	0.041	0.194
BM + time of use of cyclophosphamide	0.007	0.110	0.010	0.027
BM + azathioprine	0.016	0.231	0.030	0.979
BM + high dose corticosteroid	0.015	0.240	0.029	0.688
BM + hemodialysis	0.008	0.051	0.003	<0.001
BM + death	0.021	0.275	0.049	0.005

P: statistical significance obtained in a multiple linear regression model with a basal model (BM) compounded by systemic arterial hypertension (SAH), ethnicity and interaction term.

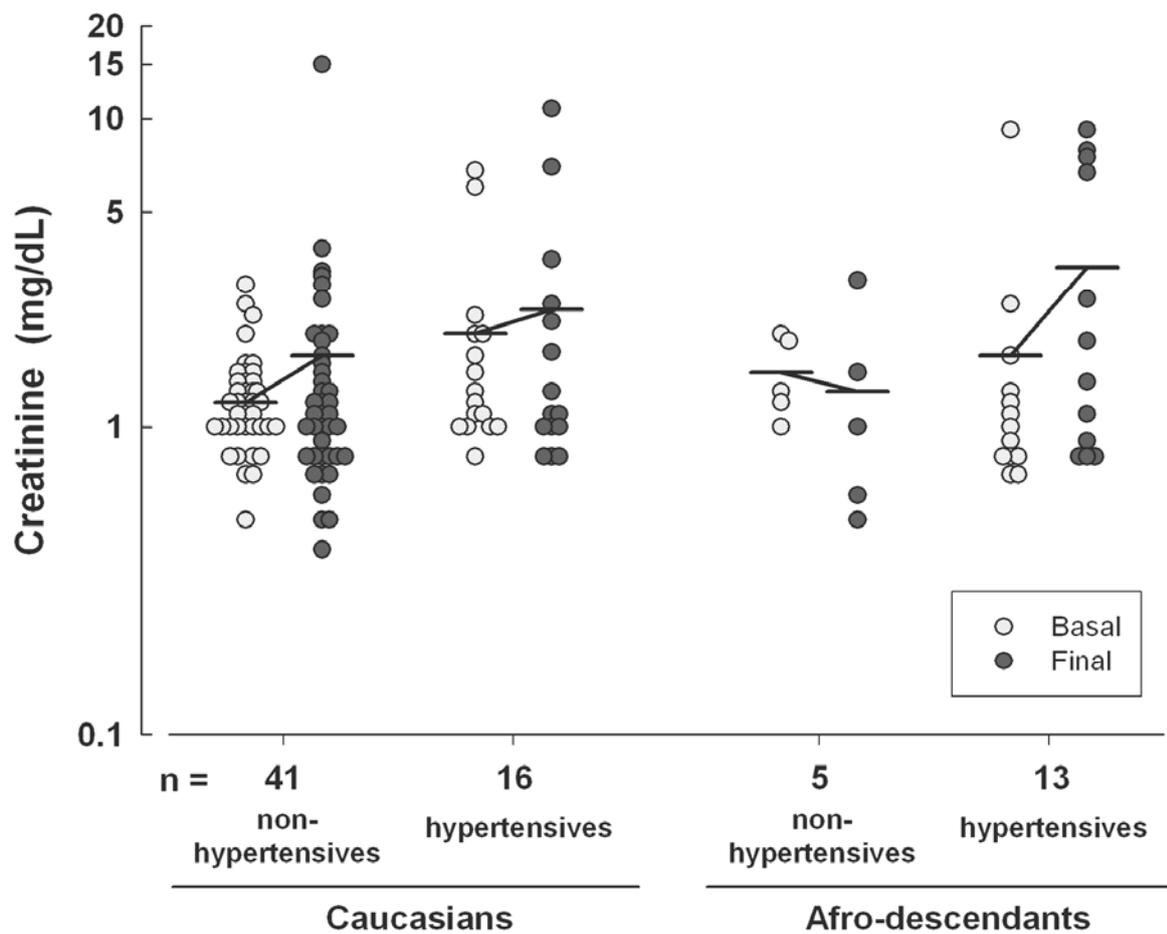


Figure 1 – Dot plot representing the log of the changes in serum creatinine levels among patients with LN during the follow-up comparing hypertensive patients with controls (non-hypertensive), stratified according ethnicity.