



Lúpus Eritematoso Sistêmico e Nefrite Lúpica: Diagnóstico, Manejo e Avanços Terapêuticos.

Leticia Meneses dos Santos¹, Anita Porcari Dutra Gaspar Rosa², Maria Eduarda Tavares Mariano³, Catarina Fontana Gomes⁴, Monique Gaburro Tozzi⁵, Davi Rosalino Leoni⁶, Ana Karolline Rocha de Castro⁷, Wedja Kauany Rodrigues Santos⁸, Maria Eduarda Zanette Macedo⁹, Laysa Moreira Peterle¹⁰

REVISÃO

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória, com interação anormal entre a imunidade inata e adaptativa. Este estudo se trata de uma revisão integrativa feita de junho a julho de 2024, baseando-se em 10 artigos encontrados no PubMed, nos últimos 10 anos. Essa condição pode se manifestar em diversos sistemas de órgãos do corpo, podendo resultar em complicações fatais envolvendo órgãos e tecidos vitais. O envolvimento renal é comum entre pacientes portadores de LES, sendo a presença da nefrite lúpica (NL) sua manifestação clínica mais evidente, com um difícil diagnóstico tanto no LES quanto na NL. O LES está associado a vários auto anticorpos que atacam antígenos nucleares, causando danos durante o curso da doença. A NL afeta grande parte dos pacientes com LES, caracterizada por complexas lesões renais inflamatórias, que devido ao acesso limitado aos cuidados de saúde pode acarretar no agravamento da progressão da doença, evoluindo para doença renal em estágio terminal (DRT). A NL apresenta um desafio diagnóstico mais complexo que o LES, devido a possibilidade dos pacientes serem assintomáticos nos estágios iniciais da doença, momento em que o tratamento seria ideal. A biópsia renal é o padrão atual para diagnóstico, sendo usada de forma repetida para investigar a evolução da NL. Porém, existe também o rastreamento da doença através de biomarcadores, que desempenham um papel importante na análise da atividade da doença e na resposta às intervenções terapêuticas. Outro mecanismo de diagnóstico da NL é o exame de urina, investigando os níveis de creatinina e proteinúria. Para um tratamento eficaz é de extrema necessidade o diagnóstico prévio da doença, prevendo um bom prognóstico renal a longo prazo se houver resposta precoce.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico, Nefrite Lúpica, Diagnóstico Precoce.

Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis: Diagnosis, Management and Therapeutic Advances

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an inflammatory autoimmune disease, with an abnormal interaction between innate and adaptive immunity. This study is an integrative review carried out from June to July 2024, based on 10 articles found in PubMed, in the last 10 years. This condition can manifest itself in several organ systems of the body, which can result in fatal complications involving vital organs and tissues. Renal involvement is common among patients with SLE, with the presence of lupus nephritis (LN) being its most evident clinical manifestation, with a difficult diagnosis in both SLE and LN. SLE is associated with several autoantibodies that attack nuclear antigens, causing damage during the course of the disease. LN affects a large proportion of patients with SLE, characterized by complex inflammatory kidney lesions, which, due to limited access to healthcare, can worsen the progression of the disease, progressing to end-stage renal disease (ESRD). LN presents a more complex diagnostic challenge than SLE, due to the possibility of patients being asymptomatic in the early stages of the disease, a time when treatment would be ideal. Renal biopsy is the current standard for diagnosis and is used repeatedly to investigate the evolution of LN. However, there is also disease tracking through biomarkers, which play an important role in analyzing disease activity and response to therapeutic interventions. Another diagnostic mechanism for LN is the urine test, investigating creatinine and proteinuria levels. For effective treatment, prior diagnosis of the disease is extremely necessary, predicting a good long-term renal prognosis if there is an early response.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, early diagnosis.

Instituição afiliada – ¹Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ²Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ³Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁴Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁵Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁶Acadêmico de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁷Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁸Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁹Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ¹⁰Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix.

Dados da publicação: Artigo recebido em 03 de Junho e publicado em 23 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p2331-2341>

Autor correspondente: Letícia Meneses dos Santos leticiameneseds@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) passou de uma doença mortal para uma condição crônica, onde a qualidade de vida e as complicações associadas se tornaram os principais desafios no tratamento (Aringer *et al.*, 2022). Afetando principalmente mulheres entre 15 e 44 anos, o LES é uma doença autoimune inflamatória caracterizada por múltiplas manifestações clínicas e laboratoriais, dificultando o diagnóstico. O LES está associado a vários auto anticorpos que atacam antígenos nucleares, além de diversas anormalidades no sistema imunológico inato e adaptativo. Essas características, somadas à falta de sinais patognomônicos e testes diagnósticos definitivos, tornam o diagnóstico e a definição do LES particularmente desafiadores (Klumb *et al.*, 2021).

A etiologia envolve fatores ambientais e genéticos que desencadeiam a produção de autoanticorpos patogênicos, resultando em danos aos tecidos e órgãos (Ameer *et al.*, 2022). As anormalidades nas células B desempenham um papel crucial, pois essas células são fundamentais na apresentação de autoantígenos e na secreção de citocinas pró-inflamatórias, elementos essenciais na patogênese da doença. Estudar os linfócitos B pode revelar mecanismos patogênicos importantes do LES e ajudar no desenvolvimento de terapias mais específicas, melhorando a eficácia e a tolerabilidade dos tratamentos (Yap; Chan, 2019).

A nefrite lúpica (NL) afeta mais da metade dos pacientes com LES, sendo associada a maior gravidade e mortalidade. O acesso limitado aos cuidados de saúde pode atrasar o diagnóstico e o tratamento, agravando a progressão da doença. NL é caracterizada por lesões renais inflamatórias com danos glomerulares que podem evoluir para doença renal em estágio terminal em 5 a 20% dos pacientes dentro de 10 anos (Klumb *et al.*, 2021). A biópsia renal é o padrão atual para diagnóstico. A proteinúria é um preditor robusto de resultados renais a longo prazo, com reduções para no máximo 0,7 g por dia associadas a prognósticos renais favoráveis. Nos próximos 10 anos, a avaliação da NL deverá combinar proteinúria, repetição da biópsia renal e novos biomarcadores urinários (Aringer *et al.*, 2022).

Diagnosticar o LES é desafiador devido à sua complexidade, e a NL é ainda mais difícil, pois pode ser assintomática nos estágios iniciais, quando o tratamento seria mais

eficaz. Dessa forma, pacientes podem progredir rapidamente para doença renal avançada. É crucial reconhecer sinais sutis de NL, como proteinúria, hipertensão leve e aumentos na creatinina sérica. (Klumb *et al.*, 2021).

A NL se manifesta em um amplo espectro de apresentações, que incluem anormalidades clinicamente assintomáticas no sedimento urinário, síndromes nefríticas ou nefróticas, e insuficiência renal rapidamente progressiva. Os danos aos rins resultam de lesões nos glomérulos, tubulointersticiais e vasculares. Na NL, a deposição de complexos imunes no rim, associada à ativação do sistema complemento, é um evento etiopatogênico chave (Pluss *et al.*, 2022). Crises de nefrite lúpica são uma das principais causas de perda de néfrons, agravando a função renal. Nas terapias atuais, menos de 30% dos pacientes atingem remissão completa após seis meses de tratamento (Parodis; Tamirou; Houssiau, 2020).

Estudos recentes enfatizam que os sintomas da nefrite lúpica frequentemente indicam danos renais significativos quando se tornam evidentes clinicamente. Assim, as pesquisas atuais buscam identificar precocemente características clínicas, exames laboratoriais e mecanismos moleculares para prever um prognóstico renal desfavorável em pacientes com NL (Parodis; Tamirou; Houssiau, 2020). O objetivo deste trabalho é utilizar análises de bases de dados eletrônicas para aprofundar o entendimento sobre o LES e a NL, com foco na patogênese, avanços terapêuticos e diagnóstico precoce.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de junho de 2024 a julho de 2024, com o objetivo de descrever sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Nefrite Lúpica a partir de uma visão ampla. Ela analisa e interpreta a produção científica disponível, oferecendo uma perspectiva teórica ou contextual sobre o assunto. Para responder à questão norteadora "O que a literatura especializada em saúde, dos últimos dez anos, traz a respeito do Lúpus Eritematoso Sistêmico e Nefrite Lúpica?" foi acessada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), na base de dados USA National Library of Medicine (PubMed)). Por meio da busca avançada, utilizando-se dos seguintes termos delimitadores de pesquisa, como descritores para o levantamento de

dados dos últimos dez anos: "Lupus Erythematosus, Systemic and Lupus Nephritis".

Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos, mapeamento e análise. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês publicados no período de 2014 a 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Foi priorizado os tipos revisões e ensaios clínicos randomizados e controlados, todos disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão: artigos duplicados e aqueles que não abordam diretamente a proposta ou não atendiam aos demais critérios de inclusão. Na primeira pesquisa foram encontrados um total de 12624 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 482 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 10 estudos para compor a coletânea.

RESULTADOS

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES), como citado anteriormente, é uma doença autoimune crônica que afeta múltiplos sistemas do corpo e tem um curso de recidivas e remissões. Sua causa exata não é bem compreendida, mas envolve uma interação de fatores genéticos e ambientais que desencadeiam respostas imunes anormais, levando à produção excessiva de autoanticorpos patogênicos pelas células B e desregulação de citocinas, resultando em danos aos tecidos e órgãos. LES é caracterizado por anticorpos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos, além de outros autoanticorpos associados a várias doenças autoimunes. Clinicamente, pode variar de manifestações cutâneas leves a comprometimentos graves como insuficiência renal, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca (Ameer *et al.*, 2022).

A nefrite lúpica (NL) é uma manifestação comum do LES e as terapias atuais frequentemente não são suficientemente eficazes e podem ser tóxicas. A NL é causada pelo acúmulo de complexos imunológicos contendo ácidos nucleicos, impulsionados por anticorpos anti-ácido nucleico, resultando em uma maior meia-vida desses complexos nos rins. Isso leva à polarização de macrófagos e esclerose renal. A ativação do complemento clássico também contribui para a lesão tecidual. Há uma necessidade urgente de compreender melhor os mecanismos imunológicos da NL para iniciar o monitoramento precoce da doença, detectar a NL o mais cedo possível, acompanhar a

atividade da doença, otimizar o tratamento, reduzir os efeitos colaterais e controlar a função renal (Renaudineau; Brooks; Belliere, 2023).

A resposta precoce ao tratamento da NL está associada a um bom prognóstico renal a longo prazo. A redução dos níveis de proteinúria nos primeiros 6 meses de tratamento é um indicador de um resultado renal favorável. Estudos mostraram que níveis de proteinúria inferiores a 0,7-0,8 g/dia no 12º mês de tratamento são preditores de bom prognóstico renal aos 7 anos. No entanto, esse indicador não conseguiu prever com precisão o desfecho para pacientes que não atingiram esse nível de proteinúria, apresentando baixo valor preditivo negativo. Marcadores clínicos e sorológicos convencionais medidos no início da doença renal ativa não demonstraram ser preditores confiáveis do desfecho renal a longo prazo (Parodis; Tamirou; Houssiau, 2020).

Estudos mostram que, nas últimas duas décadas, a compreensão sobre o LES e a NL avançou consideravelmente, especialmente em estratégias de diagnóstico e tratamento. Analisando 10 estudos selecionados, observou-se progresso na identificação de medicamentos e biomarcadores para a detecção precoce da NL. Pesquisas têm focado em biomarcadores séricos e urinários não invasivos que refletem a atividade renal e preveem resultados a longo prazo. As moléculas na urina, excretadas diretamente pelo rim, são particularmente relevantes e fáceis de coletar, o que facilita a padronização e comercialização desses marcadores. Recentes avanços no sequenciamento de RNA unicelular mostraram correlações fortes entre a expressão gênica em células imunes na urina e nos leucócitos renais, sugerindo que biomarcadores urinários podem substituir biópsias renais no futuro (Parodis; Tamirou; Houssiau, 2020).

Para o diagnóstico de nefrite lúpica, a biópsia renal continua sendo o padrão atual e a repetição da biópsia está ganhando importância. A biópsia inicial fornece informações sobre os domínios afetados no rim, como a extensão da lesão no compartimento glomerular versus o compartimento túbulo intersticial. Embora as classificações atuais se concentrem principalmente em lesões glomerulares, a literatura destaca repetidamente a importância das lesões tubulointersticiais para o prognóstico a curto e longo prazo. A proteinúria, deposição de complexos imunológicos no interstício, moléculas pró-inflamatórias nas células tubulares renais, ruptura da cápsula de Bowman e apresentação de antígenos crípticos por células justaglomerulares são

fatores que levam à infiltração intersticial por células inflamatórias e à atrofia tubular. Isso justifica a inclusão do compartimento túbulo intersticial em classificações, marcadores prognósticos e medidas de resultado (Parodis; Tamirou; Houssiau, 2020).

A maioria dos estudos que analisaram biópsias repetidas mostrou que a atividade renal residual pode ser detectada em muitos pacientes que apresentam respostas clínicas completas ao tratamento, baseadas principalmente na redução da proteinúria (Parodis, Tamirou, Houssiau, 2020). Os níveis de hematúria mostraram correlações fracas ou nulas com a atividade do tecido renal em biópsias iniciais e de controle. Em média, biópsias repetidas resultaram em mudanças no tratamento imunossupressor em mais de 50% dos pacientes, com intensificação do tratamento em 70-95% dos casos e redução em 5-30% (Kostopoulou *et al.*, 2020). No entanto, a biópsia renal é cara, não amplamente disponível e é um procedimento invasivo com riscos de complicações (Klumb *et al.*, 2021).

Os glicocorticóides (GCS) têm sido o pilar do tratamento do LES por mais de 50 anos e continuam sendo fundamentais no tratamento. Em altas doses ou como "terapia de pulso", os GCS são usados para controlar rapidamente a resposta autoimune durante crises renais, anemia hemolítica, manifestações neuropsiquiátricas e outras situações de risco de vida. As doses diárias variam conforme a gravidade da doença, mas devido aos efeitos adversos, como aumento do risco de infecção e danos irreversíveis, deve-se usar a dose eficaz mais baixa possível. A redução progressiva da dose para um nível de manutenção de prednisona inferior a 5–7,5 mg/dia é recomendada o mais rápido possível. Doses de prednisona superiores a 6 mg/dia aumentam o risco de danos aos órgãos, osteoporose iatrogênica, necrose avascular, eventos cardiovasculares, catarata, glaucoma e eventos psiquiátricos (Klumb *et al.*, 2021).

Com os avanços diagnósticos, houve um notável progresso no desenvolvimento de terapias personalizadas para a NL. Estudos recentes destacaram a eficácia de novos agentes na redução da atividade da doença e na preservação da função renal. Um exemplo são os anticorpos monoclonais, como o belimumab, um anticorpo IgG1-lambda totalmente humano contra o estimulador de linfócitos B (BLyS). É o único medicamento biológico aprovado para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo. Em um ensaio clínico randomizado de fase III envolvendo 448 pacientes com NL, conforme os

resultados observacionais da vida real, o belimumab foi eficaz na redução da proteinúria e do número de surtos renais. Outro agente promissor é o anifrolumab, um anticorpo monoclonal que bloqueia a resposta do interferon tipo I (IFN-I) ao se ligar ao receptor de IFN-I (Gasparotto *et al.*, 2020).

Além disso, um estudo randomizado, duplo-cego, mostrou que o tratamento com baixa dose de IL-2 resultou em 53,85% (7/13) de remissão completa em pacientes com NL, comparado a 16,67% (2/12) no grupo placebo ($p=0,036$). Nenhuma infecção grave foi observada no grupo IL-2, mas duas foram registradas no grupo placebo. A baixa dose de IL-2 não apenas expandiu as células T regulatórias, mas também sustentou a imunidade celular com células natural killer aprimoradas, sendo eficaz e bem tolerada no tratamento do LES. Os pacientes tratados com IL-2 apresentaram melhora significativa e rápida da doença ativa, redução dos escores SELENA-SLEDAI, resolução das características clínicas, diminuição dos autoanticorpos e aumento dos complementos séricos. A terapia com IL-2 permitiu uma maior redução da dose de corticosteróides em comparação ao placebo (He *et al.*, 2020).

A desregulação dos fatores de transcrição das células B, citocinas e a interação entre células B e T pode resultar na maturação anômala das células B e na produção de autoanticorpos. A ciclofosfamida e o micofenolato de mofetil (MMF) mostraram eficácia clínica comparável na nefrite lúpica ativa, mas o MMF induziu uma redução precoce nos plasmablastos e células plasmáticas circulantes. Evidências sugerem que a manutenção com MMF está associada a um menor risco de recaída da doença em comparação com a azatioprina, possivelmente devido à sua supressão mais potente e seletiva da proliferação das células B. Novas abordagens terapêuticas incluem a depleção de células B com anticorpos monoclonais que se ligam a marcadores de superfície celular, inibição de citocinas das células B e modulação de sinais coestimulatórios na interação entre células B e T (Yap; Chan, 2019).

Além das abordagens farmacológicas discutidas, as abordagens não farmacológicas desempenham um papel fundamental em uma abordagem holística para o tratamento de pacientes com LES. Controlar adequadamente as comorbidades é crucial, e o tratamento deve seguir uma abordagem multidisciplinar. No Brasil, o Protocolo de Tratamento do LES (PCDT) inclui várias intervenções não farmacológicas



bem definidas, como intervenções físicas, psicológicas e integrativas, que complementam a terapia farmacológica. Isso inclui aconselhamento e suporte para cessação do tabagismo, orientações sobre o uso de anticoncepcionais e proteção contra exposição à luz solar. Além disso, diversas estratégias são delineadas para controlar o risco cardiovascular e outras comorbidades, incluindo melhorias na dieta e a incorporação de exercícios regulares (Klumb *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio desse estudo, conclui-se que apesar dos inúmeros avanços na tecnologia de pesquisa e rastreamento de doenças, ainda existe uma grande dificuldade no diagnóstico de LES e da NL, podendo ocorrer progressão rápida para doença renal avançada. Nesse viés, é de suma importância reconhecer sinais sutis de NL, como proteinúria, hipertensão leve e aumentos na creatinina sérica. Desse modo, apesar do desenvolvimento de pesquisa para LES e NL, ainda existem diversos empecilhos no diagnóstico, manejo e na terapêutica dessas doenças.

Para se obter um tratamento eficaz é necessário um diagnóstico rápido, demonstrando a necessidade de novas tecnologias diagnósticas, manejo e estratégias terapêuticas. Por meio do exame de urina (EAS), podemos avaliar a NL, mediante aos níveis de creatinina e da proteinúria. Além disso, a biópsia renal é um procedimento médico que permite diagnosticar a nefrite lúpica, também sendo solicitado para avaliar a evolução da mesma. E por fim, em busca de um melhor manejo terapêutico, é de extrema importância que haja, no cenário atual, o investimento na pesquisa de medicamentos e na identificação de novos biomarcadores urinários que irão auxiliar na detecção precoce da NL.

REFERÊNCIAS

AMEER, M. A. *et al.* An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. **Cureus**, v. 14, n. 10, 15 out. 2022.



ARINGER, M. *et al.* A glimpse into the future of systemic lupus erythematosus. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 14, p. 1759720X2210867, jan. 2022.

GASPAROTTO, M. *et al.* Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. **Rheumatology** (Oxford, England), v. 59, n. Suppl 5, p. v39–v51, 5 dez. 2020.

HE, J. *et al.* Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 1, p. 141–149, 1 jan. 2020.

KLUMB, E. M. *et al.* The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: An expert panel review and recommendations. **Lupus**, v. 30, n. 10, p. 1684–1695, 13 jul. 2021.

KOSTOPOULOU, M. *et al.* Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. **RMD Open**, v. 6, n. 2, p. e001263, jul. 2020.

PARODIS, I.; TAMIROU, F.; HOUSSIAU, F. A. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. **Lupus Science & Medicine**, v. 7, n. 1, p. e000389, fev. 2020.

PLÜSS, M. *et al.* Belimumab for systemic lupus erythematosus – Focus on lupus nephritis. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 18, n. 5, 19 maio 2022.

RENAUDINEAU, Y.; BROOKS, W.; BELLIERE, J. Lupus Nephritis Risk Factors and Biomarkers: An Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19, p. 14526, 1 jan. 2023.

YAP, D. Y. H.; CHAN, T. M. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis—Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 24, p. 6231, 10 dez. 2019.