



DIFERENÇAS NO ACOMETIMENTO E DESFECHO RENAL DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NOS SUBGRUPOS “GÊNERO” E “ETNIA” : UMA REVISÃO DE LITERATURA

Léo Morato Luize ¹, Maria Clara Monari Neves ¹, Pedro Cesar de Antoni ¹, Heitor Yuri Nogara ¹, Alexandre Martins Barbosa ¹, Vinicius Alves dos Santos ¹, Catarina Cavalcanti Ventura ², Natália Baldissera Marão Duarte ², Valentina Ramos Sugai ², Mariana Isac da Silva ², Theodora Sugai ², Emanuelli Dinato Ribeiro Pereira ², Gustavo Henrique Dan ², Leonardo Henrique Gandolfi de Souza ²

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune complexa, com manifestações clínicas multissistêmicas, incluindo a Nefrite Lúpica (NL), uma das complicações mais graves. Este estudo visa compilar o conhecimento sobre as diferenças no curso e desfechos da NL em pacientes com LES, analisando as influências de gênero e etnia como fatores prognósticos. Realizou-se uma revisão da literatura na base de dados PUBMED. Foram utilizados os descritores "Lupus nephritis", "Differences", e "Outcome", com critérios de inclusão abrangendo artigos publicados nos últimos 20 anos, disponíveis em inglês, português e espanhol. Após a seleção dos materiais relevantes, os artigos elegíveis foram lidos integralmente e as informações extraídas para análise. Encontrou-se que mulheres, especialmente afrodescendentes e hispânicas, mostram maior prevalência e severidade da NL, com progressão rápida para insuficiência renal crônica, exigindo intervenções terapêuticas agressivas. Embora menos numericamente afetados, homens desenvolvem formas mais graves de NL, com menor resposta a tratamentos convencionais e taxas mais altas de mortalidade. As disparidades observadas parecem estar relacionadas a diferenças genéticas, resposta imunológica e acesso aos cuidados de saúde. A etnia desempenha um papel significativo na progressão da NL, independentemente do gênero. Pacientes de etnia africana e hispânica têm maior propensão ao desenvolvimento de formas mais agressivas de NL e resistência aos tratamentos tradicionais, enquanto pacientes de origem europeia ou asiática respondem melhor ao tratamento, com menor progressão da doença. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas, considerando gênero e etnia. A revisão conclui que a NL é uma complicação importante do LES, com impacto significativo na morbimortalidade. As diferenças observadas sugerem a necessidade de abordagens personalizadas, enfatizando a importância de estudos futuros focados em gênero e etnia.

Palavras-chave: Lupus eritematoso sistêmico, Lesão renal, Nefrite lúpica



DIFFERENCES IN RENAL INVOLVEMENT AND OUTCOME OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE “GENDER” AND “ETHNICITY” SUBGROUPS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease with multisystem clinical manifestations, including Lupus Nephritis (LN), one of the most severe complications. This study aims to compile knowledge about the differences in the course and outcomes of LN in patients with SLE, analyzing the influences of gender and ethnicity as prognostic factors. A literature review was performed in the PUBMED database. The descriptors "Lupus nephritis", "Differences", and "Outcome" were used, with inclusion criteria covering articles published in the last 20 years, available in English, Portuguese and Spanish. After selecting the relevant materials, eligible articles were read in full and the information extracted for analysis. It was found that women, especially Afro-descendants and Hispanics, show a higher prevalence and severity of LN, with rapid progression to chronic renal failure, requiring aggressive therapeutic interventions. Although less affected, men develop more severe forms of LN, with less response to conventional treatments and higher mortality rates. The observed disparities appear to be related to genetic differences, immunological response and access to health care. Ethnicity plays a significant role in the progression of LN, regardless of gender. Patients of African and Hispanic ethnicity are more likely to develop more aggressive forms of LN and resistance to traditional treatments, while patients of European or Asian origin respond better to treatment, with less disease progression. These findings reinforce the need for personalized therapeutic approaches, considering gender and ethnicity. The review concludes that LN is an important complication of SLE, with a significant impact on morbidity and mortality. The observed differences suggest the need for personalized approaches, emphasizing the importance of future studies focused on gender and ethnicity.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Kidney injury, Lupus nephritis.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL (UFMS) ¹; CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOTUPORANGA (UNIFEV) ²

Dados da publicação: Artigo recebido em 26 de Junho e publicado em 16 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-2537-2546>

Autor correspondente: Léo Morato Luize leomoratoluize@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) é uma condição autoimune caracterizada pela ativação aberrante do sistema imunológico em ciclos de remissão e exacerbação de sintomas (ANDRADE *et al*, 2021). Sabe-se que o estabelecimento da doença decorre da combinação e interação de fatores genéticos, epigenéticos, imunorreguladores, étnicos, hormonais e ambientais. Por mais que a participação destas variáveis na patogênese e curso da doença esteja clara, a forma como elas agem e interagem ainda não é completamente conhecida (ZUCCHI *et al*, 2022). Tendo em vista a ação difusa do sistema imunológico no corpo, o LES possui manifestações clínicas diversas, muito variadas e de distribuição heterogênea na população portadora da doença (KIRIAKIDOU, CHING, 2020). Dentre estas manifestações, uma das mais severas é a Nefrite Lúpica.

Na clínica, o LES se apresenta de forma multissistêmica e heterogênea entre os indivíduos, sendo desde manifestações mais brandas, até mais severas (ZUCCHI, *et al*). Dentre elas, existem as manifestações cutâneas, as neuropsiquiátricas, as musculoesqueléticas, as hematológicas, as renais e ainda outras manifestações em outros sistemas. Essa variedade pode ser parcialmente explicada pela diversa quantidade de autoanticorpos que podem estar envolvidos na patogenia da doença. Sendo assim, esta é considerada uma doença de difícil compreensão e definição (ARINGER, 2019).

No que tange à patogênese, o LES é caracterizado pelo desenvolvimento de autoanticorpos contra material nuclear e não-nuclear, os quais se ligam aos seus alvos no compartimento extracelular, formando imunocomplexos *in situ* ou na circulação. Estes imunocomplexos se depositam no glomérulo, acarretando ativação do sistema complemento, o que, por fim, causa a injúria renal (ANDERS *et al*, 2020).

Clinicamente, as manifestações de Nefrite Lúpica são sutis em sua maioria, sendo de difícil percepção ao exame clínico e mais facilmente visualizada no exame laboratorial de urina. Considerando este fato, em associação com a relevância do acometimento



renal para um pior prognóstico, recomenda-se que sejam feitos exames para avaliação dos rins no momento do diagnóstico, em seguida os exames devem ser realizados anualmente e repetidos em casos de exacerbações ou “flares”, característico do LES (ALMAANI, MEARA, ROVING, 2017)

O acometimento renal do LES é de extrema importância no contexto médico pela sua considerável prevalência e por ser considerado um importante preditor prognóstico. Nesse sentido, existe forte relação com morbimortalidade e desfechos desfavoráveis, mesmo com a atual disponibilidade de potentes terapias anti-inflamatórias e imunossupressoras (ALMAANI, MEARA, ROVING, 2017). A Nefrite Lúpica (NL) é, por definição, uma forma de glomerulonefrite, classificada histologicamente em seis classes, de acordo com as manifestações e severidade do acometimento renal (ANDERS *et al.*, 2020).

Sobre a epidemiologia, sabe-se que o LES afeta predominantemente mulheres em idade fértil e que a NL, presente em cerca de 50% dos pacientes, é a causa mais comum de injúria renal em pacientes com LES. Considerando o curso do Lúpus, a LN é mais comumente desenvolvida nos primeiros três anos, podendo estar presente já no momento do diagnóstico. Por fim, no que se refere a marcadores laboratoriais, os autoanticorpos anti-Sm, anti-Ro e anti-ribonucleoproteína estão frequentemente associados ao desenvolvimento de NL (PARIKH *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o trabalho tem como objetivo compilar o conhecimento já existente a respeito das diferenças no curso e nos desfechos da doença renal em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) a partir das perspectivas de gênero e etnia e analisar possível papel prognóstico de ambas variáveis para a doença

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão de literatura a partir da coleta e análise de produções científicas disponíveis na base de dados PUBMED. Os descritores utilizados para



pesquisa foram escolhidos a partir da ferramenta “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS/MeSH) e foram utilizados em associação, sendo eles: “Lupus nephritis” AND “Differences” AND “Outcome”.

Foram incluídos neste estudo: os artigos que abordassem os desfechos do comprometimento renal resultante do LES e os efeitos de gênero e etnia no curso e desfecho da doença; que foram produzidos nos últimos 20 anos; disponíveis em bases de dados públicas com acesso gratuito ao texto completo; artigos em inglês, português e espanhol. Foram excluídos: os artigos que não abordassem o tema desta revisão; artigos duplicados; dissertações; teses e artigos incompletos.

Primeiramente, foram identificados os títulos dos artigos, selecionando os que contemplassem a temática “Nefrite lúpica”. A seguir, foram lidos todos os resumos, a fim de selecionar apenas os que abordassem as variáveis interessantes a esta revisão. Após essa seleção, os artigos selecionados foram analisados na íntegra e foram separados os que seriam elegíveis.

Por fim, as informações relevantes, como título, ano de publicação, autores e principais informações foram retiradas dos trabalhos analisados para, então, poder ser realizada revisão da literatura selecionada e escrita do trabalho propriamente dito.

RESULTADOS

A partir da leitura dos artigos selecionados para esta revisão, foram analisadas duas variáveis independentes na distribuição da Nefrite Lúpica, considerada uma séria complicação e com pior prognóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (ANDRADE *et al.*, 2021), sendo elas: gênero, o qual abrange o masculino e o feminino, e etnia, a qual abrange, principalmente, afroamericanos, hispânicos, principalmente latino-americanos, e caucasianos.

Encontrou-se que a severidade da NL era maior em homens e afroamericanos, seguidos dos hispânicos e, por último, os caucasianos (HANLY *et al.*, 2016;



SCHWARTZMAN-MORRIS; PUTTERMAN, 2012). Verificou-se, também, que este padrão se repete a respeito da velocidade de progressão da NL, ou seja, evolui mais rapidamente em homens e afroamericanos, em seguida hispânicos e, por fim, caucasianos (SCHWARTZMAN-MORRIS; PUTTERMAN, 2012).

Ao observar aspectos epidemiológicos, nota-se que doenças autoimunes, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), são mais prevalentes no subgrupo de mulheres em idade fértil (SCHWARTZMAN-MORRIS; PUTTERMAN, 2012). Nesse sentido, no que tange à patogenia, é sugerido que este perfil epidemiológico se explique pela ação hormonal dos hormônios femininos, principalmente os estrogênios, sobre o sistema imunológico. Todavia, no que se trata de doença renal, estes hormônios femininos aparentam ter ação protetiva, pois apresentam ação anti-inflamatória e inibem processos apoptóticos, protegendo o tecido renal. Já sobre o efeito dos hormônios sexuais nos homens, parece apresentar resultado oposto, o que colabora para a maior severidade, progressão clínica mais rápida e maior relação morbimortalidade relacionada a causas renais neste grupo (SCHWARTZMAN-MORRIS; PUTTERMAN, 2012).

Em um contexto etnicoracial, estudos sugerem que etnias afroamericana e hispânica estão relacionadas com maior atividade e pior prognóstico do LES, bem como maior risco de exacerbações, falência renal crônica e morte (CONTRERAS *et al.*, 2006; HANLY *et al.*, 2016). Nesse sentido, observou-se 3 vezes mais acometimento renal em afroamericanos e 2 vezes mais em hispânicos, em comparação a caucasianos. Além disso, o estudo PROFILE, em concordância com o estudo LUMINA, demonstrou que a falência renal crônica e morte eram mais comuns em pacientes afroamericanos (CONTRERAS *et al.*, 2006).

A respeito da gravidade da doença renal em pacientes com LES, a glomerulonefrite classe IV, ou proliferativa difusa, é a com pior prognóstico. Esta forma de doença foi a mais predominante em biópsias de homens. Além disso, em homens também foi mais comum a doença glomerular ativa, ambos dados corroboram a tese de que doença renal em pacientes com LES é mais grave em homens (AUSTIN *et al.*, 1995; CONTRERAS *et al.*, 2006; SCHWARTZMAN-MORRIS; PUTTERMAN, 2012).



Tendo em vista uma clara situação epidemiológica, é importante pensar em possíveis aspectos intrínsecos ao gênero e à etnia que poderiam explicar os dados. Primeiramente, sobre o papel do gênero neste contexto, sob análise do genoma para investigar relação genética com a patogênese do LES, dois HLA de risco estavam mais presentes em homens, o que sugere risco genético para desenvolvimento da doença mais aumentado (SCHWARTZMAN-MORRIS; PUTTERMAN, 2012).

Por outro lado, sobre a distribuição desproporcional dos quadros de NL entre as etnias, diferenças genéticas também foram pautadas como possível explicação para os achados de maior prevalência e severidade entre os afroamericanos. Além disso, sugeriu-se que fatores genéticos podem ser mais determinantes no desenvolvimento de NL em comparação ao LES em si, o que poderia contribuir para a maior prevalência desta complicação entre os afroamericanos (CONTRERAS *et al.*, 2006).

Sob outra perspectiva, ainda que seja muito provável a participação de fatores genéticos, hormonais e biológicos no geral para a distribuição desigual da NL, é possível que não sejam responsáveis exclusivamente e que a informação epidemiológica nesse caso seja explicada por um complexo arranjo de fatores orgânicos, ambientais e socioeconômicos.

Ainda sob essa ótica, é importante considerar que minorias étnicas, como afroamericanos e hispânicos, estão relacionadas geralmente com menor aquisição de seguro de saúde, menor status socioeconômico, menor acesso a serviços e moradia e exposição ambiental mais desfavoráveis. Estas variáveis combinadas podem estar relacionadas com o desenvolvimento do LES e de suas complicações. Todavia, é possível que, dentre os pacientes que possuem acesso a cuidados de saúde para tratamento do LES, os fatores socioeconômicos contribuam menos para as complicações da doença (CONTRERAS *et al.*, 2006; FELDMAN *et al.*, 2013).

Por fim, ficou evidente que o desenvolvimento de NL, assim como os desfechos desfavoráveis, estão mais prevalentes entre os homens e não-caucasianos e que esta



realidade se dá pela sinergia de elementos biológicos, sociodemográficos, ambientais e econômicos (AUSTIN *et al.*, 1995; CONTRERAS *et al.*, 2006; HANLY *et al.*, 2016; SCHWARTZMAN-MORRIS; PUTTERMAN, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A distribuição desproporcional da Nefrite Lúpica e desfechos desfavoráveis do Lúpus Eritematoso Sistêmico é um fenômeno multifatorial que requer análise ampla sobre suas variáveis. A literatura destaca a maior incidência de NL em homens e afroamericanos, bem como a maior severidade e morbimortalidade do quadro nestes mesmos subgrupos. Tal desproporção, relacionada aos aspectos socioeconômicos característicos destes subgrupos sugere que, para além da contribuição dos fatores biológicos no desenvolvimento de condições maléficas à saúde, possivelmente fatores sociais, demográficos e estruturais, auxiliem a compor a gênese da patologia.

Em síntese, para além de observar a epidemiologia e aspectos específicos de uma condição, há a importância de utilizar tais dados na prática médica como possíveis variáveis a serem analisadas para compor as escolhas terapêuticas e prognóstico de determinado paciente.

REFERÊNCIAS

1. ALMAANI, S.; MEARA, A.; ROVIN, B. H. Update on Lupus Nephritis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 5, p. 825-835, 2017. DOI: 10.2215/CJN.05780616. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821390; PMCID: PMC5477208.
2. ANDERS, H. J. *et al.* Lupus nephritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 7, 2020. DOI: 10.1038/s41572-019-0141-9. PMID: 31974366.
3. ARINGER, M. *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 78, p. 1151-1159, 2019.
4. ANDRADE, S. O. *et al.* Predicting lupus flares: epidemiological and disease related risk



factors. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 17, n. 2, p. 143-153, 2021. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1865156. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33393397.

5. AUSTIN, H. A. 3rd et al. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 10, p. 1620-1628, 1995.

6. CONTRERAS, G. et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. **Kidney International**, v. 69, p. 1846-1851, 2006.

7. FELDMAN, C. H. et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. **Arthritis & Rheumatology**, v. 65, p. 753-763, 2013.

8. HANLY, J. G. et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. **Rheumatology (Oxford)**, v. 55, p. 252-262, 2016.

9. HUONG, D. L. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. **Medicine (Baltimore)**, v. 78, p. 148-166, 1999.

10. KIRIAKIDOU, M.; CHING, C. L. Systemic Lupus Erythematosus. **Annals of Internal Medicine**, v. 172, n. 11, p. ITC81-ITC96, 2020. DOI: 10.7326/AITC202006020. PMID: 32479157.

11. PARIKH, S. V. et al. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 2, p. 265-281, 2020. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220510.

12. SCHWARTZMAN-MORRIS, J.; PUTTERMAN, C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. **Clinical Developmental Immunology**, v. 2012, p. 604892, 2012.

13. YU, C. et al. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment. **Journal of Autoimmunity**, v. 132, p. 102871, 2022. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102871. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35999111.

14. ZUCCHI, D. et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 40, n. 1, p. 4-14, 2022. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/nolysy. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35088691.