


Nefrite lúpica em pediatria

Pediatric lupus nephritis

Autores

Sergio Veloso Brant Pinheiro¹Raphael Figuirodo Dias¹Rafaela Cabral Gonçalves Fabiano¹Stanley de Almeida Araujo¹Ana Cristina Simões e Silva¹ 

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

RESUMO

A nefrite lúpica (NL) é caracterizada pelo acometimento dos rins no contexto das diversas manifestações clínicas do Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), e representa uma das manifestações clínicas mais graves da doença. A NL é mais frequente e mais grave nos pacientes pediátricos, em comparação com os adultos, e causa maiores taxas de morbidade e mortalidade. O objetivo desta revisão narrativa foi descrever os aspectos gerais da NL e suas particularidades em crianças e adolescentes, com foco em sua etiopatogênese, nas manifestações clínicas, nas alterações histopatológicas renais e na abordagem terapêutica.

Palavras-chave: Nefrite Lúpica; Pediatria; Autoimunidade; Anticorpos Antinucleares.

ABSTRACT

Involvement of the kidneys by lupus nephritis (LN) is one of the most severe clinical manifestations seen in individuals with systemic lupus erythematosus (SLE). LN is more frequent and severe in pediatric patients and has been associated with higher morbidity and mortality rates. This narrative review aimed to describe the general aspects of LN and its particularities when affecting children and adolescents, while focusing on the disease's etiopathogenesis, clinical manifestations, renal tissue alterations, and treatment options.

Keywords: Lupus Nephritis; Pediatrics; Autoimmunity; Antibodies, Antinuclear.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, caracterizada por acometimento de diversos órgãos, como pele, articulações, pulmões, coração, rins, sistema nervoso, entre outros.¹ A etiologia é multifatorial, com influência de fatores genéticos e ambientais. Seus mecanismos fisiopatológicos incluem: redução da tolerância imunológica, produção de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos (IC) nos tecidos-alvo e ativação do sistema complemento.²⁻⁴

A nefrite lúpica (NL) se caracteriza por diferentes formas de acometimento renal e representa uma das manifestações clínicas mais graves da doença. A NL é mais frequente e mais grave nos pacientes pediátricos, em comparação com os adultos, causando maior morbidade e mortalidade.^{5,6} O objetivo desta revisão foi descrever aspectos gerais e particularidades da

NL em crianças e adolescentes, com foco na etiopatogênese, nas manifestações clínicas, na histopatologia e no tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

O LES acomete usualmente mulheres jovens de raça não caucasiana.^{7,8} Até 20% dos casos são diagnosticados em pacientes com menos de 18 anos de idade.⁹ A prevalência do LES em crianças e adolescentes (LES juvenil) é variável em virtude de diferenças étnicas e de pontos de corte de idade nos diferentes estudos.⁹ O LES juvenil é considerado uma doença rara, com incidência de 0,3-0,9/100.000 crianças por ano e prevalência de 3,3-8,8/100.000 crianças.¹⁰

O LES neonatal é raro e sem predominância de sexo, estando geralmente associado à presença materna de LES ou de outras condições autoimunes.^{11,12} Estudos multicêntricos no Brasil e nos EUA sugerem que o LES em lactentes geralmente está relacionado às

Data de submissão: 24/04/2018.

Data de aprovação: 05/09/2018.

Correspondência para:

Ana Cristina Simões e Silva.

E-mail: acssilva@hotmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0097



deficiências do sistema complemento.^{13,14} Em escolares e adolescentes, o LES é mais comum no sexo feminino e pode estar associado às alterações hormonais da puberdade.¹⁵ A predominância do sexo feminino em pacientes pediátricos com LES aumenta com a idade até atingir os valores observados em adultos.¹⁶⁻¹⁹

O LES juvenil apresenta manifestações semelhantes às do LES em adultos, mas é usualmente mais grave e acomete múltiplos órgãos.^{1,5,6,20,21} O envolvimento renal ocorre em 50-75% de todos os pacientes pediátricos com LES e mais de 90% desenvolvem a NL durante os primeiros 2 anos após o diagnóstico.¹ A NL na população pediátrica ocorre mais comumente entre 10 e 13 anos, com incidência de 0,72/100.000 crianças por ano.^{1,20} O risco de um paciente com LES juvenil desenvolver NL é maior entre asiáticos, afro-americanos e hispânicos.²¹

A sobrevida renal em 5 anos em crianças com NL varia de 77-93%, com melhora acentuada nas últimas décadas.²¹ No entanto, a mortalidade em crianças com NL é 19 vezes maior do que em crianças saudáveis.²¹ O prognóstico de crianças com NL e doença renal crônica terminal é particularmente grave. Nos primeiros 5 anos de terapia de substituição renal, a mortalidade pode atingir 22%, principalmente decorrente de complicações cardiopulmonares.²¹

ETIOPATOGENESE

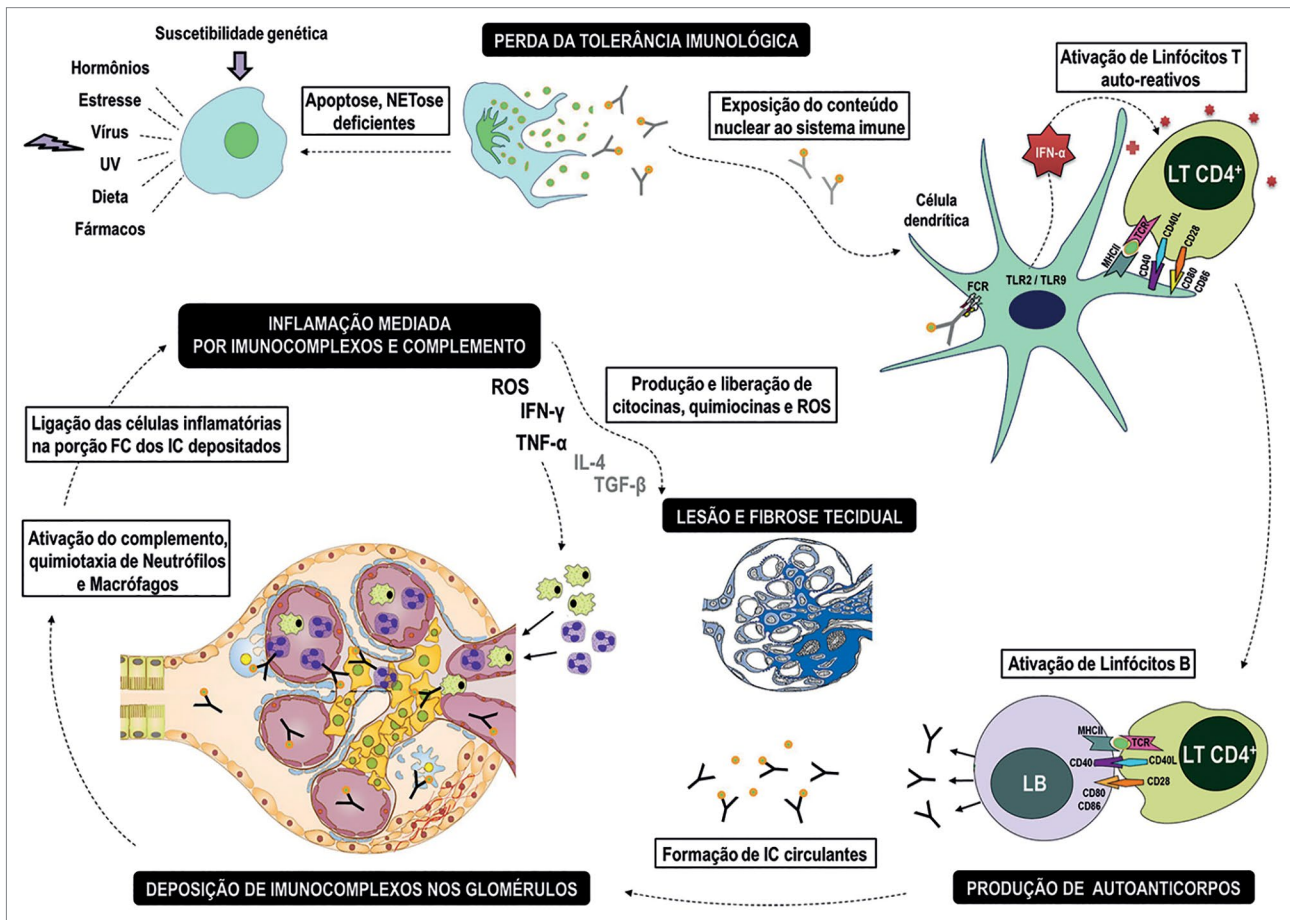
A patogênese do LES é caracterizada por interação complexa entre susceptibilidade genética e fatores ambientais, resultando primariamente em perda de tolerância imunológica e desenvolvimento de autoimunidade crônica.²²⁻²⁵ A susceptibilidade genética decorre de mutações genéticas que podem predispor ao LES.²²⁻²⁵ Os fatores ambientais induzem alterações epigenéticas, isto é, variações da expressão gênica por meio de metilação do DNA e de modificação de histonas e/ou pequenas moléculas de RNA não-codificantes (miRNAs), que podem desencadear o LES em um indivíduo geneticamente predisposto. Dentre as alterações epigenéticas, ressaltam-se as infecções virais, a exposição solar, as alterações hormonais, a nutrição, o estresse físico e mental, e os medicamentos.²²⁻²⁵

O fator desencadeante inicial para o LES é a perda de tolerância imunológica.²²⁻²⁵ Em condições normais, a perda da tolerância imunológica geralmente não ocorre, pois os antígenos nucleares próprios do indivíduo (*self*) ou autoantígenos nucleares, em decorrência da apoptose dos neutrófilos (NETose), raramente persistem por tempo suficiente para serem processados pelas células apresentadoras de antígenos.^{22,25} No LES, ocorre falha na depuração das células mortas e do material genético por defeitos na apoptose e na NETose, o que expõe os autoantígenos

ao sistema imune.^{22,25} Alguns defeitos genéticos no sistema complemento podem determinar falhas na opsonização, prejudicando a depuração dos autoantígenos.²² A internalização dos autoantígenos nucleares e o seu reconhecimento por receptores do tipo Toll (principalmente, TLR 2 e 9) promove a conversão das células dendríticas em células apresentadoras de antígenos, com consequente ativação das células T autorreativas.²²⁻²⁵ As células T autorreativas, por sua vez, amplificam a resposta imune celular, com aumento na produção de linfócitos T e B pela medula óssea e pelos órgãos linfoides.²²⁻²⁵ Os linfócitos B ativos podem sofrer diferenciação em plasmócitos ou linfócitos B de memória.²²⁻²⁵ Como consequência da exposição continuada aos autoantígenos nucleares, os linfócitos B ativos produzem grandes quantidades de autoanticorpos, os quais reagem com os autoantígenos nucleares, formando imunocomplexos (IC) circulantes.²²⁻²⁵ Esses IC circulantes não são depurados adequadamente e depositam-se em diferentes tecidos.²²⁻²⁵ Alguns fenômenos fisiológicos protegem o DNA *self* de ser identificado pelo sistema imune.²⁶ Os defeitos na depuração de células mortas e do material genético estão relacionados à perda de discriminação pelo sistema imunológico entre o material genético *self* e o viral.²⁶

O acometimento renal do LES ocorre a partir da deposição de IC circulantes no tecido renal ou pela formação de IC *in situ* (Figura 1).²³⁻²⁵ Esses IC depositados no tecido renal promovem ativação da via clássica do complemento e de macrófagos e neutrófilos, a partir da ligação entre os receptores Fc superficiais das células fagocitárias e as imunoglobulinas complexadas.^{23,25} A proteína C1q do complemento se liga à porção Fc da IgG (particularmente, IgG1 e IgG3) ou da IgM que compõe os IC depositados e promove a ativação de neutrófilos.²⁵ A ativação da via clássica do complemento leva à formação de proteínas C quimioatrativas (C3a e C5a), que também induzem o recrutamento de neutrófilos.²³⁻²⁵ Como consequência da ativação e recrutamento local dos neutrófilos, ocorre liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), produção de citocinas pró-inflamatórias e amplificação da resposta imunoinflamatória no tecido renal.²³⁻²⁵ As citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas [principalmente interleucina-4 (IL-4), fator de crescimento e transformação-beta (TGF-beta), fator de necrose tumoral (TNF) e interferon-gama (INF-gama)] induzem graus variáveis de lesão podocitária, proliferação de células mesangiais, endoteliais e epiteliais parietais, aumento na síntese e na deposição de matriz extracelular e disfunção renal.²³⁻²⁵

Figura 1. Esquema da patogênese da nefrite lúpica.



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os glomérulos são os segmentos dos néfrons mais afetados na NL.²¹ É comum ocorrer alterações na permeabilidade da membrana de ultrafiltração, que determinam proteinúria, em graus variáveis, e inflamação local, responsável por hematuria glomerular e diminuição da filtração glomerular.²¹ As lesões glomerulares podem ser focais ou difusas.²¹ Portanto, a apresentação e o curso clínico da NL em pacientes pediátricos são extremamente variáveis - desde quadros benignos e de progressão lenta até rapidamente progressivos.²¹ Esses pacientes podem manifestar hematuria assintomática, proteinúria discreta, síndrome nefrótica, síndrome nefrítica aguda, glomerulonefrite rapidamente progressiva, lesão renal aguda ou ainda doença renal crônica.^{1,2,5,21,27} Eventualmente, o interstício e os túbulos renais também podem estar acometidos, prejudicando os mecanismos de concentração urinária e de reabsorção de eletrólitos.^{2,5,21,27} Embora exista uma ampla gama de manifestações clínicas, nem sempre os sinais e sintomas da NL são compatíveis com a sua gravidade. Além disso, os achados clínicos também não predizem o curso clínico e o prognóstico da doença. Dessa forma, a biópsia renal torna-se essencial para avaliação do comprometimento histológico, classificação da NL e abordagem terapêutica.^{5,21}

PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR

DIAGNÓSTICO

A detecção precoce da NL é fundamental, uma vez que a presença de acometimento renal pode reduzir em 88% as chances de sobrevivência em 10 anos após o diagnóstico.²⁸ De acordo com as diretrizes estabelecidas pelo grupo *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) em 2012, a NL pode ser identificada em pacientes com o diagnóstico de LES ou como NL isolada.²⁹ Para o diagnóstico de LES, é necessário que o paciente apresente pelo menos 4 critérios estabelecidos pelo SLICC, incluindo um critério clínico e um critério imunológico, os quais não precisam ocorrer simultaneamente (Tabela 1).²⁹ O acometimento renal no paciente com LES é definido pela presença de: proteinúria de 24 horas ≥ 500 mg (ou relação proteína/creatinina na urina $\geq 0,5$); OU cilindros hemáticos na urina. Um critério adicional, talvez ideal, é a biópsia renal mostrando nefrite mediada por IC com deposição de complemento, associada a graus variáveis de lesão celular.³⁰ A biópsia renal deve ser solicitada quando houver suspeita de NL.³⁰ Para o diagnóstico de NL isolada, o paciente deve apresentar biópsia renal compatível com NL em presença de títulos elevados de anticorpos antinucleares (FAN) e/ou

TABELA 1 CRITÉRIOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS UTILIZADOS NO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DO GRUPO *THE SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS (SLICC)*

<p>Critérios clínicos</p> <p>1. Lúpus cutâneo agudo, incluindo:</p> <p>Eritema malar do lúpus (não conta se lúpus malar discoide)</p> <p>Lúpus bolhoso</p> <p>Variante necrólise epidérmica tóxica do lúpus</p> <p>Eritema maculopapular do lúpus</p> <p>Eritema fotossensível do lúpus</p> <p><i>na ausência de dermatomiosite</i></p> <p>OU lúpus cutâneo subagudo (lesões psoriaformes não endurecidas e/ou policíclicas anulares que se resolvem sem cicatrizes, embora ocasionalmente com despigmentação pós-inflamatória ou telangiectasias)</p> <p>2. Lúpus cutâneo crônico, incluindo:</p> <p>Eritema discoide clássica</p> <p>Localizado (acima do pescoço)</p> <p>Generalizado (acima e abaixo do pescoço)</p> <p>Lúpus hipertrófico (verrucoso)</p> <p>Paniculite lúpica (profunda)</p> <p>Lúpus mucoso</p> <p>Lúpus eritematoso túmido</p> <p>Lúpus eritematoso pérnio</p> <p>Lúpus discoide/líquen plano pilar</p> <p>3. Úlceras orais</p> <p>Palato</p> <p>Bucal</p> <p>Língua</p> <p>OU úlceras nasais</p> <p><i>na ausência de outras causas, tais como vasculite, doença de Behçet, infecção (herpesvírus), doença inflamatória intestinal, artrite reativa, e alimentos ácidos</i></p> <p>4. Alopecia não transportadora (diluição difusa ou fragilidade dos cabelos, com cabelos quebrados visíveis)</p> <p><i>na ausência de outras causas, como alopecia areata, drogas, deficiência de ferro e alopecia androgênica</i></p> <p>5. Sinovite envolvendo 2 ou mais articulações, caracterizada por edema ou derrame</p> <p>OU hipersensibilidade em 2 ou mais articulações com, pelo menos, 30 minutos de rigidez matinal</p> <p>6. Serosite</p> <p>Pleurisia típica, por mais de 1 dia</p> <p>OU derrames pleurais</p> <p>OU atrito pleural</p> <p>Dor pericárdica típica (dor com decúbito que melhora na posição sentada e inclinada para a frente), por mais de 1 dia</p> <p>OU derrame pericárdico</p> <p>OU atrito pericárdico</p> <p>OU pericardite por eletrocardiografia</p>
--

CONTINUAÇÃO TABELA 1.

<i>na ausência de outras causas, como infecção, uremia e pericardite de Dressler</i>
7. Renal
Proteinúria de 24 horas maior ou igual a 500 mg de proteína/24 horas (ou relação proteína-creatinina na urina maior ou igual a 0,5) OU cilindros hemáticos
8. Neurológico
Convulsões
Psicose
Mononeurite múltipla
<i>na ausência de outras causas conhecidas, como a vasculite primária</i>
Mielite
Neuropatia periférica ou craniana
<i>na ausência de outras causas conhecidas, como vasculite primária, infecção e diabetes mellitus</i>
Estado confusional agudo
<i>na ausência de outras causas, incluindo tóxico/metabólico, uremia, drogas</i>
9. Anemia hemolítica
10. Leucopenia (< 4.000/mm ³ pelo menos uma vez)
<i>na ausência de outras causas conhecidas, como síndrome de Felty, drogas e hipertensão portal</i>
OU Linfopenia (< 1.000/mm ³ pelo menos uma vez)
<i>na ausência de outras causas conhecidas, como corticosteroides, drogas e infecção</i>
11. Trombocitopenia (< 100.000/mm ³ pelo menos uma vez)
<i>na ausência de outras causas conhecidas, como drogas, hipertensão portal e púrpura trombocitopênica trombótica</i>
Critérios imunológicos
1. FAN acima do valor de referência do laboratório
2. Anti-dsDNA acima do valor de referência do laboratório (ou 2 vezes acima do valor de referência, se for determinado por ELISA)
3. Anti-Sm: presença de anticorpo contra o antígeno nuclear Sm
4. Positividade para anticorpo antifosfolípide, determinada por qualquer um dos seguintes métodos:
Anticoagulante lúpico positivo
Resultado falso-positivo para o teste rápido da reagina plasmática
Títulos moderados a altos de anticorpo anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM)
Resultado positivo para o anticorpo anti-β2-glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM)
5. Hipocomplementenemia
C3 baixo
C4 baixo
CH50 baixo
6. Teste de Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica

Fonte: Petri M et al., 2012.²⁹

Notas: Os critérios são cumulativos e não precisam estar presentes simultaneamente.

Anti-dsDNA: anticorpo antiácido desoxirribonucleico de dupla hélice; ELISA: Ensaio de imunoabsorção enzimática; FAN: fator antinuclear.

aumento dos níveis circulantes de anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA).²⁹

Vale ressaltar que o paciente com LES pode apresentar inúmeras alterações renais, que não são devidas à NL, incluindo: microangiopatia trombótica, amiloidose, nefrite túbulo-intersticial mediada por IC, doenças infecciosas túbulo-intersticiais ascendentes, infecções renais oportunistas e lesões induzidas por drogas nefrotóxicas.³¹

BIOMARCADORES SÉRICOS

AUTOANTICORPOS

Os principais anticorpos antinucleares relacionados ao LES são anticorpos anti-dsDNA, contra proteínas ribonucleares (anti-Smith-anti-Sm e anti-RNP) e polimerases de RNA (anti-RNA polimerases).^{21,27,29,30,32} A elevação dos títulos do FAN e dos níveis de anti-dsDNA foi incorporada aos critérios diagnósticos definidos pelo SLICC

(Tabela 1). Outros critérios imunológicos incluem: aumento dos níveis de anti-Sm, elevação de antifosfolípidos (anticoagulante lúpico positivo, falso-positivo para o teste rápido da reagina plasmática, títulos moderados a altos de anticorpo anticardiolipina e resultado positivo para o anticorpo anti- β 2-glicoproteína), redução de proteínas C do complemento (C3, C4, CH50) e o teste de Coombs direto positivo, na ausência de anemia hemolítica.²⁹ Embora os autoanticorpos sejam essenciais para o diagnóstico de LES, a sua utilidade para o monitoramento da NL não é clara. Estudos recentes mostram que as recidivas da NL podem ocorrer sem elevação prévia do anti-dsDNA.^{21,32}

PROTEÍNAS C DO COMPLEMENTO

A redução dos níveis circulantes das proteínas C do complemento ocorre em resposta à ativação da via clássica, por IC depositados localmente.^{21,25,33} A diminuição dos níveis plasmáticos de C3 e C4 tem sido tradicionalmente associada à atividade da doença, especialmente da NL proliferativa.^{21,32} No entanto, a sensibilidade e a especificidade dessas proteínas, de modo geral, são baixas para prever recidivas da NL. Estima-se que menos de 25% das crianças com níveis baixos de C3 e C4 apresenta recidiva da NL e que apenas 50% das recidivas da NL são precedidas por queda nos níveis de C3 e C4.²¹

A elevação dos níveis circulantes de C4d ligado ao eritrócito (EC4d), ao reticulócito (RC4d) ou ao linfócito T são comuns na NL ativa.^{21,33} Por outro lado, produtos de ativação do complemento, como C3a, C3d e C5a, não se mostraram superiores à determinação dos níveis plasmáticos de C3 e C4 na prática clínica.²¹ Observa-se também queda dos níveis séricos de C1q em pacientes com NL ativa, que pode estar associada à presença de anticorpos anti-C1q.^{25,34} A presença de anti-C1q isoladamente não é capaz de confirmar o diagnóstico da NL.³⁵ No entanto, quando anticorpos anti-C1q se associam a títulos elevados de anticorpos anti-dsDNA e baixos níveis de C3 e C4, aumentam em 15 vezes as chances de envolvimento renal em adultos com LES.³⁶

CREATININA

A dosagem sérica de creatinina tem pouca relevância para diagnóstico da NL e para a avaliação da atividade da doença.^{21,32,36} No entanto, a elevação progressiva da creatinina sérica está associada com pior sobrevida renal e, por esse motivo, deve ser monitorada nos pacientes com NL.^{21,32,36}

OUTROS MARCADORES SÉRICOS

Interleucina (IL)-2, IL-6, IL-17 e IL-37 têm sido investigadas como potenciais biomarcadores de NL.³⁷ Entretanto, estudos adicionais são necessários para determinar o papel dessas moléculas para prever atividade da NL ou de declínio da função renal.

BIOMARCADORES URINÁRIOS

SEDIMENTO URINÁRIO (LEUCÓCITOS E HEMÁCIAS)

Hematúria, cilindrúria e leucocitúria, na ausência de um contexto infeccioso, geralmente indicam glomerulonefrite em atividade.^{21,29,30,32,38} A presença de hematúria com cilindros hemáticos é um dos critérios para o diagnóstico de NL.^{21,32,36} Recentemente, alguns estudos têm sugerido que a hematúria glomerular pode estar relacionada à progressão de doenças renais.³⁹

PROTEINÚRIA

A proteinúria é um dos critérios utilizados para o diagnóstico de NL, embora sua ausência não descarte NL em atividade.^{21,32,36} Apesar da falta de especificidade, valores de proteinúria acima de 1g/dia podem representar acometimento renal mais grave.^{21,32,36,40} Por outro lado, alguns estudos sugerem que a redução significativa da proteinúria, após 3 e 6 meses de terapia, está associada ao aumento da sobrevida renal em longo prazo.^{21,32,38} A proteinúria relaciona-se à inflamação e lesão túbulo-intersticial com consequente declínio da função renal.^{21,32,36,41}

OUTROS MARCADORES URINÁRIOS

Recentemente, novos biomarcadores urinários têm sido associados à atividade da NL, tais como: a molécula solúvel de adesão das células vasculares (sVCAM), a angiotatina, a ceruloplasmina e a metade-N da osteopontina (OPN N-half).³⁷ Comparado com um único marcador, a combinação de alguns desses biomarcadores urinários mostrou maior valor na determinação da atividade da NL.⁴²⁻⁴⁴ No entanto, a validação desses biomarcadores se faz necessária em estudos longitudinais com maior número de pacientes, incluindo crianças e adolescentes.

BIÓPSIA RENAL

A análise histopatológica do tecido renal é útil para orientar o tratamento.⁴⁵ De acordo com as recomendações do *American College of Rheumatology* (ACR) em 2012, a biópsia renal deve ser solicitada em pacientes com LES em atividade e/ou que apresentem suspeita de acometimento renal, com proteinúria e/ou hematúria, ou comprometimento da função renal sem causa definida.^{5,30} Além

dessas indicações clássicas, pode-se indicar a biópsia renal nos casos em que não se consegue estabelecer o diagnóstico da NL devido a resultados sorológicos dúbios ou inconclusivos.⁴⁶ O diagnóstico histopatológico clássico de NL revela glomerulonefrite associada à marcação positiva para as imunoglobulinas IgA, IgM, e IgG, bem como para as proteínas C1q, C3 e C4 do complemento.^{25,30}

Em alguns casos, a realização de biópsias renais sucessivas pode ter relevância clínica, principalmente em pacientes pediátricos com lesões renais em atividade.⁴⁷ A biópsia permite acompanhar as alterações histológicas que possam indicar transformações entre as classes da NL, o grau de atividade da doença, a extensão das alterações crônicas irreversíveis, bem como a evolução da lesão em resposta ao tratamento imunossupressor.^{21,32,36} A análise histopatológica deve incluir a pesquisa de imunodépósitos de IgA, IgM, e IgG, de frações do complemento C3, C1q, C4d, C5b9 e de fibrinogênio e a realização de microscopia eletrônica.^{3,21,25,32,36,48}

PATOLOGIA

A NL se caracteriza por: produção sistêmica de autoanticorpos, distúrbios do complemento, deposição de IC circulantes, agressão celular e respostas adaptativas dos podócitos, das células mesangiais, das células endoteliais e dos componentes túbulo-intersticiais (Figura 2).⁴⁹⁻⁵²

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA

Atualmente, utilizam-se as recomendações da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia

Renal (ISN/RPS), elaboradas em 2003 e revisadas em 2018 (Figura 3), como base para a classificação patológica da NL.^{49,50,51} A revisão recente da classificação da NL propôs fundamentalmente modificações nos índices de atividade e cronicidade da doença, conforme mostrado na Tabela 2.⁵¹ Alguns estudos têm sugerido a inclusão de outras classes ou a incorporação de descritores que podem estar relacionados ao prognóstico ou à resposta terapêutica, como, por exemplo: microangiopatia trombótica, podocitopatia lúpica, formas crescênticas com presença ou ausência de autoanticorpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA), detalhamento da deposição dos fatores do complemento, a presença do complexo de ataque à membrana e o grau de lesão túbulo-intersticial.^{23,48,52}

CLASSE I (NEFRITE LÚPICA MESANGIAL MÍNIMA) E CLASSE II (NEFRITE LÚPICA MESANGIAL)

As classes I e II da NL iniciam a partir da formação de IC, sendo autoanticorpos circulantes e/ou autoantígenos nas células mesangiais.^{23-25,48-51} A formação de IC mesangiais pode ativar a via clássica do complemento com deposição de suas frações, acarretando grau variável de proliferação de células mesangiais e matriz mesangial.^{23-25,48-51} Devido à alta capacidade regenerativa das células mesangiais, a expansão mesangial não progride e geralmente não ocasiona lesão glomerular proliferativa ou esclerosante.²⁴ De acordo com a classificação da ISN/RPS (2018), a classe I representa o acometimento inicial dos glomérulos com lesões mínimas por IC no tecido mesangial.⁵¹ Na classe II, as lesões por IC alcançam níveis

Figura 2. Características e especificidade da histopatologia da nefrite lúpica. Adaptado de Jennette et al. (1983).⁶⁸

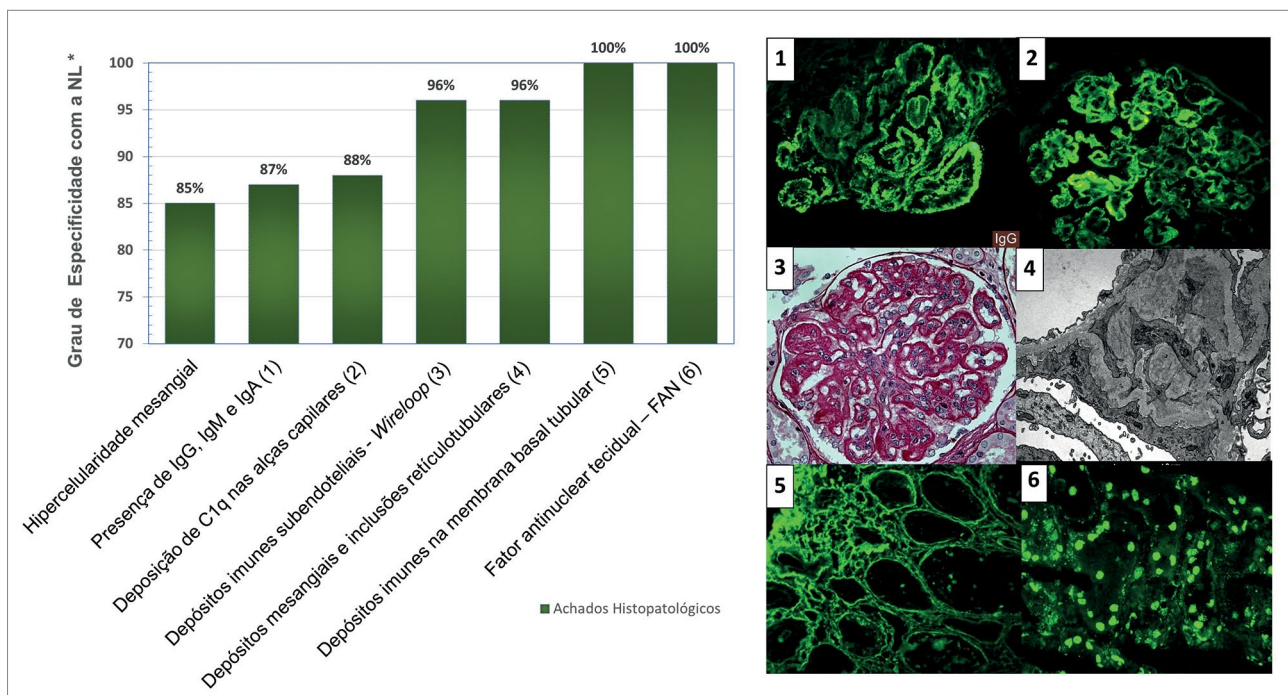


Figura 3. Classificação histopatológica da nefrite lúpica segundo os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Nefrologia e pela Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) em 2003 e revisados em 2018.^{48,49,51}

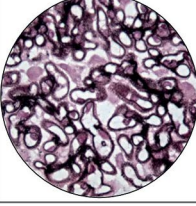
CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA	
 <p>Classe I NL mesangial mínima</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deposição de complexos imunes no tecido mesangial detectáveis por técnicas de IF. 	 <p>Classe II NL mesangial proliferativa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deposição de complexos imunes no tecido mesangial detectáveis por técnicas de IF. • Hiperplasia mesangial de qualquer ordem ou expansão da matriz mesangial com imunodeposição detectável por MO.
 <p>Classe III NL focal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefrite endo/extracapilar, focal ativa ou inativa, segmentar ou global, que acometa < 50% do tecido glomerular. • Pode apresentar lesões ativas (A), lesões inativas crônicas acompanhadas de cicatrizes glomerulares (C) ou ambas (A/C). 	 <p>Classe IV NL segmentar difusa ou global difusa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefrite endo ou extracapilar, difusa ativa ou inativa, segmentar ou global que acometa ≥ 50% do tecido glomerular. Depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais, são comuns. • Esta categoria é dividida em: segmentar difusa (IV-S), quando houver lesões segmentares em ≥ 50% do tecido glomerular, e global difusa (IV-G), quando houver lesões globais em ≥ 50% do tecido glomerular. • Pode apresentar lesões A, C ou A/C.
 <p>Classe V NL membranosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deposição imune subepitelial segmentar/global ou suas sequelas morfológicas, com ou sem alterações mesangiais. Detectável por MO, IF, e ME. • Pode correr em combinação com as classes III ou IV e pode apresentar esclerose avançada. 	 <p>Classe VI NL esclerótica avançada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefrite Lúpica terminal. • 90% em glomerulosclerose global.

TABELA 2 MODIFICAÇÕES PROPOSTAS PELO NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) NO SISTEMA DE ESCORE DE ATIVIDADE E CRONICIDADE NA NEFRITE LÚPICA

Índice de atividade	Definição	Escore
Hiperplasia endocapilar	Hiperplasia endocapilar em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) dos glomérulos	0-3
Neutrófilos/cariórrexes	Neutrófilos e/ou cariórrexes em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) dos glomérulos	0-3
Necrose fibrinoide	Necrose fibrinoide em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) dos glomérulos	(0-3)x2
Depósitos hialinos	Lesões tipo "wire loop" e/ou trombos hialinos em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) dos glomérulos	(0-3)x2
Crescentes celulares/fibrocelulares	Crescentes celulares e/ou fibrocelulares em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) dos glomérulos	0-3
Inflamação intersticial	Leucócitos intersticiais em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) do córtex	0-3
Total		0-24
Índice de cronicidade		0-3
Escore de glomerulosclerose	Esclerose global e/ou segmentar em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) dos glomérulos	0-3
Crescentes fibrosos	Crescentes fibrosos em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) dos glomérulos	0-3
Atrofia tubular	Atrofia tubular em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) dos túbulos corticais	0-3
Fibrose intersticial	Fibrose intersticial em < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) do córtex	0-3
Total		0-12

de hiper celularidade e expansão mesangial.^{49,50,51} Essas classes são consideradas de bom prognóstico, sendo o tratamento imunossupressor recomendado geralmente para o controle das manifestações extrarrenais.⁴⁸ No entanto, podem representar estágio inicial de lesões progressivas, o que justifica repetir a biópsia renal quando há aumento da proteinúria ou diminuição do ritmo de filtração glomerular (RFG).^{48,51}

CLASSE III (NEFRITE LÚPICA PROLIFERATIVA FOCAL) E CLASSE IV (NEFRITE LÚPICA PROLIFERATIVA DIFUSA)

A NL proliferativa (classes III ou IV) é causada pela deposição de IC no espaço subendotelial dos capilares glomerulares, o que pode ocorrer isoladamente ou em associação à deposição de IC na região mesangial.^{23-25,48-51} A deposição subendotelial estimula a produção de INF-gama pelas células endoteliais e, conseqüentemente, inflamação local e hiper celularidade endocapilar.⁵¹ Pode ocorrer formação de agregados reticulares, que são achados ultraestruturais característicos de alta secreção de INF-gama.⁵³ As formas graves estão associadas às formações crescênticas, originadas pela ruptura de alças capilares glomerulares com extravasamento de proteínas mitogênicas (principalmente, fibrinogênio) para o espaço urinário e acometimento subsequente do epitélio parietal. Além disso, a NL proliferativa tem, como características essenciais, as lesões definidoras de atividade e cronicidade.^{24,48-51} Segundo a classificação da ISN/RPS (2018), os critérios de atividade são: hiper celularidade endocapilar; infiltração de neutrófilos/cariorrexe dos glomérulos; necrose fibrinoide; lesões do tipo “*wire loop*” e/ou trombos hialinos nos glomérulos; crescentes celulares e/ou fibrocelulares; e inflamação intersticial.⁵¹ Os critérios de cronicidade incluem: escore total de glomerulosclerose segmentar ou global; crescentes fibrosas; atrofia tubular e fibrose intersticial (Tabela 2).⁵¹

O acometimento glomerular com lesões de atividade (A) e/ou cronicidade (C) em menos de 50% dos glomérulos amostrados configura a NL classe III.^{24,48-51} O envolvimento de mais de 50% dos glomérulos determina a NL classe IV, que é subdividida em “S” e “G”: “S” representa a presença de lesões glomerulares segmentares - em menos da metade dos tufo glomerulares; e “G” representa a presença de lesões glomerulares globais - em mais da metade dos tufo glomerulares.^{24,30,48-51}

Ocorrem outras lesões na NL, mas que não são utilizadas para a classificação. Tais achados podem ter implicação na abordagem terapêutica.

- Nas **lesões túbulo-intersticiais**: a expansão clonal de células B e de plasmócitos pode levar à

produção local de autoanticorpos, com conseqüente aumento da resposta inflamatória e formação de **tecido linfóide terciário**.^{24,48-51} Além disso, verifica-se deposição de IC ao longo da membrana basal tubular. Essas lesões podem ajudar a identificar pacientes responsivos às terapias dirigidas contra células B, como o rituximabe.

- As **lesões vasculares** são comuns e podem ter valor prognóstico.^{24,48-51,54,55} Decorrem da deposição de IC nas células musculares lisas dos vasos, nas células endoteliais, ou pela ativação local do complemento. Cinco tipos de lesões vasculares são comumente observadas: **depósitos de IC vasculares, arterioesclerose, microangiopatia trombótica, vasculopatia necrotizante não inflamatória e vasculite**. Também podem ocorrer edema endotelial, vasculites transmuralis com necrose fibrinoide, mesangiólise ou trombos de fibrina e, pela microscopia eletrônica, aumento da lâmina rara interna da membrana basal glomerular.⁵⁶ Algumas dessas lesões podem estar relacionadas às manifestações da NL, incluindo hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tromboembolismo.^{24,30,48-51} As lesões vasculares podem ajudar a identificar pacientes potencialmente responsivos ao Eculizumabe e à trombomodulina.⁵⁷
- As **lesões podocitárias** são comuns e decorrem da perda de expressão das proteínas presentes no diafragma da fenda (nefrina e podocina) e da desorganização do citoesqueleto dos podócitos, culminando no achatamento, na fusão e na transformação microvilosa dos pedicelos.⁵⁸ Essas alterações são visíveis somente por microscopia eletrônica.⁵⁸ Como conseqüência, o paciente apresenta proteinúria acentuada. As lesões podocitárias podem identificar pacientes potencialmente responsivos aos inibidores de calcineurina.
- As **lesões crescênticas** são resultantes de imunodépósitos ou de agressão direta por células inflamatórias.⁵⁹ Aproximadamente 30% a 100% dos pacientes com lesões crescênticas difusas possuem marcação positiva para ANCA e/ou anticorpos antimieloperoxidase, havendo assim sobreposição de LES e vasculites positivas para ANCA.^{60,61} Esse grupo de lesões pode ajudar a identificar pacientes potencialmente responsivos à plasmaferese e ao anticorpo monoclonal contra a proteína C5aR.

CLASSE V (NEFRITE LÚPICA MEMBRANOSA)

A classe V decorre da deposição de IC subepiteliais, sejam ICs em trânsito através da membrana basal

glomerular ou ICs formados localmente contra antígenos podocitários.^{23,25,51} Como consequência, ocorre ativação local do complemento, geralmente com formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9), espessamento da membrana basal glomerular e desestabilização do podócitos.²⁵ A NL classe V frequentemente está relacionada à proteinúria nefrótica com ou sem hematúria. Essa classe pode ocorrer em associação com a NL proliferativa (Classe III ou IV).

CLASSE VI (NEFRITE LÚPICA ESCLEROSANTE AVANÇADA)

A NL classe VI resulta da progressão da NL.²⁴ Nessa classe, as lesões glomerulares, vasculares e túbulo-intersticiais são resultantes de glomeruloesclerose em mais de 90% dos glomérulos analisados.^{24,48-51}

TRATAMENTO

Os regimes terapêuticos testados em adultos com LES, embora amplamente recomendados para o LES juvenil, podem não ser suficientes para controle da doença na população pediátrica. Apesar disso, as orientações recentes para o tratamento de NL em crianças e adolescentes são amplamente fundamentadas em consensos de adultos.^{4,18,27,38,40,62,63} Os objetivos do tratamento da NL são: obter remissão completa da doença, reduzir ao máximo sua atividade, minimizar a toxicidade dos medicamentos, evitar as recidivas, prevenir o comprometimento renal crônico, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e orientar pacientes e familiares sobre a doença.^{40,63} A remissão completa da doença é caracterizada pela queda significativa da proteinúria e melhora do RFG, em 6 a 12 meses após o início do tratamento.^{40,64} A remissão parcial é caracterizada pela redução em 50% ou mais da proteinúria e pela recuperação parcial do RFG, também em 6 a 12 meses após o início do tratamento.^{40,64} A Tabela 3 resume os esquemas terapêuticos para as diferentes classes da NL.^{4,27,40,45,62,63}

Os pacientes pediátricos com LES devem receber medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), como a hidroxicloroquina-HCQ, o metotrexate-MTX, ou a azatioprina-AZA.^{4,18,27,38,40,62,63} A HCQ é o medicamento mais recomendado para o tratamento do LES juvenil, cuja dose em crianças deve ser ≤ 5 mg/kg/dia.⁶⁵ Crianças em uso de HCQ devem realizar avaliações oftalmológicas regulares.^{4,63,64}

A biópsia renal é essencial para orientar a estratégia terapêutica da NL. Entretanto, nem sempre é possível realizá-la no paciente gravemente enfermo. Hipertensão de difícil controle, proteinúria maciça e/

ou declínio da função devem ser considerados indicativos de NL classes III e IV e, como tal, o paciente deve ser tratado mesmo se houver impossibilidade de realizar biópsia renal.^{4,27,18,40,63}

TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA CLASSES I E II

O tratamento da NL classes I e II na população pediátrica consiste no uso de doses baixas de corticosteroides orais (prednisona/prednisolona $< 0,5$ mg/kg/dia, máximo de 30 mg/dia) por 3-6 meses, seguido de retirada gradual.^{4,27,40,63} Além disso, a HCQ é recomendada na NL classe II, e outros medicamentos DMARD (MTX ou AZA) devem ser considerados no caso de manifestações extrarrenais graves.^{4,27,63,64} Se a proteinúria persistir após 3 meses de tratamento, nova biópsia renal deve ser considerada.⁶³ Em caso de progressão da NL, alguns estudos sugerem o uso de micofenolato de mofetila (MMF), tacrolimus (TAC) ou ciclofosfamida (CFM).^{4,27,63}

TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA CLASSES III E IV, ASSOCIADAS OU NÃO À CLASSE V

As NL classes III e IV são as formas mais comuns e mais graves da NL em crianças e adolescentes. A combinação de NL proliferativa com NL classe V é muito prevalente na população pediátrica.^{4,27,63} Como a NL proliferativa geralmente apresenta prognóstico menos favorável, as estratégias terapêuticas independem da associação ou não com a classe V.^{4,24,27} O tratamento da NL proliferativa se divide em duas fases. A primeira fase é a **terapia de indução**, que visa à remissão das manifestações agudas da NL.^{4,27,40,63} A segunda fase é a **terapia de manutenção**, cujo objetivo é evitar recidivas e controlar a doença em longo prazo.^{4,27,40,63}

As principais opções para a **terapia de indução** são o MMF e a CFM, devendo ser administrados conjuntamente com os corticosteroides.^{4,27,40,63} O MMF e a CFM são equivalentes em termos de eficácia e eventos adversos, embora a CFM intravenosa apresente melhor eficácia em longo prazo em crianças com LES grave.⁶⁵ A segurança em longo prazo da CFM intravenosa em crianças não está bem definida. A toxicidade gonadal pela terapia oral com CFM é maior em homens sexualmente maduros e menor em crianças pre-púberes.^{4,27,63} O MMF é particularmente útil quando existe risco significativo de toxicidade gonadal.⁶⁴ A CFM intravenosa pode ser a primeira escolha quando há risco de má-aderência associado à administração oral.⁶³

Existem dois regimes de CFM intravenosa: dose baixa (pulsos intravenosos de 500 mg, a cada 15 dias, no

TABELA 3 RESUMO DO TRATAMENTO PROPOSTO PARA A NEFRITE LÚPICA PEDIÁTRICA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA^{4,27,40,45,60-62}

TREATMENT SUMMARY	
NL Classe I	<p>A) Prednisona/prednisolona (< 0,5 mg/kg/dia - máximo de 30 mg/dia).</p> <p>B) A HCQ geralmente não é necessária, mas, assim como outros DMARD, é recomendada conforme manifestação clínica do LES.</p>
NL Classe II	<p>A) Prednisona/prednisolona (0,25-0,5 mg/kg/dia - máximo de 30 mg/dia), com redução gradual.*</p> <p>B) A HCQ (ou outra DMARD) geralmente é necessária em caso de proteinúria persistente, na ausência de remissão após 3 meses de dose baixa de prednisona/prednisolona ou para controle de manifestações extrarrenais.</p>
<p>Terapia de indução: MMF ou CFM + Corticosteroides</p> <p>Regime quimioterápico (MMF ou CFM) - 3 opções</p> <p>A) <i>Euro-Lupus</i>: CFM intravenosa (doses fixas de 500 mg, a cada 15 dias, durante 3 meses - dose total de 3.000 mg); seguida de manutenção com AZA.</p> <p>B) <i>NIH</i>: CFM intravenosa (500 mg/m², com elevação das doses para 750 mg/m² se tolerável, a cada 30 dias, por 6 meses - dose máxima de 1 g); seguida de aplicações trimestrais por mais 18 meses.</p> <p>C) <i>SHARE</i>: MMF oral (1.200 mg/m²/dia, podendo-se ajustar a dose até 1.800 mg/m²/dia, por 6 meses - dose máxima de 3.000 mg/dia).</p>	
NL Classes III e IV, associadas ou não à Classe V	<p>Regime corticoesteroide - 2 opções</p> <p>A) Metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg/dose por 3 dias consecutivos - dose máxima de 1 g); seguida de prednisolona/prednisona oral (0,5-1 mg/kg/dia - máximo de 40 mg/dia, por 4 semanas), com retirada gradual.*</p> <p>B) Doses altas de prednisona/prednisolona oral (1-2 mg/kg/dia - máximo de 60 mg/dia, por 4 semanas), com retirada gradual.*</p> <p>Terapia de manutenção</p> <p>A) AZA oral: doses de 2-3 mg/kg/dia, máximo de 150 mg/dia.</p> <p>B) MMF oral: doses de 500-3.000 mg/dia (teratogênico).</p>
NL Classe V	<p>Terapêutica de indução</p> <p>A) <i>SHARE</i>: MMF oral + prednisona/prednisolona com doses de 0,5 mg/kg/dia, com retirada gradual.*</p> <p>B) CFM, CNI (ciclosporina/tacrolimus) ou rituximabe devem ser considerados como opções alternativas ou para não respondedores</p> <p>Terapêutica de manutenção</p> <p>A) <i>SHARE</i>: MMF oral ou AZA oral.</p>
Nefroproteção	<p>A) IECA e ou BRA para controle da hipertensão arterial sistêmica e da proteinúria.</p>
<p>NL Classes III ou IV associada ou não à Classe V</p>	
Recidivas e casos refratários	<p>Surto leve</p> <p>A) Aumento da dose de prednisona e considerar mudança do DMARD (HCQ, AZA, MTX).</p>
	<p>Surto grave</p> <p>A) Metilprednisolona intravenosa.</p>
	<p>B) Prednisolona/prednisona oral em doses altas (1-2 mg/kg/dia - máximo de 60 mg/dia), com retirada gradual após resposta.*</p>
	<p>Doença refratária</p> <p>A) Verificar a adesão ao tratamento e seguir com tratamento atual, em caso de má-aderência.</p>
	<p>B) Substituir o agente terapêutico (MMF, CFM intravenosa ou rituximabe).</p> <p>C) Considerar CNI (ciclosporina ou tacrolimus) em casos selecionados.</p>

CONTINUAÇÃO TABLE 3.

Tratamento adjuvante	A) Uso diário de protetor solar;
	B) Rastreamento laboratorial de rotina para atividade lúpica;
	C) Avaliação ocular periódica, no caso do uso de antimaláricos;
	D) Exercícios diários para ajudar a prevenir doenças cardiovasculares;
	E) Dieta balanceada, rica em cálcio e com baixo teor de sal;
	F) Suplementação de vitamina D, para que os níveis séricos de 25-OH-vitamina D fiquem acima de 30 ng/mL;
	G) Controle rigoroso da pressão arterial e da proteinúria com IECA e/ou BRA, quando possível;
	H) Controle da dislipidemia;
	I) Evitar medicamentos nefrotóxicos (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais-AINE);
	J) Discussões sobre saúde reprodutiva, incluindo controle de natalidade, anticoncepcionais e doenças sexualmente transmissíveis;
	K) Avaliação de vacinação contra influenza, pneumocócica e meningocócica;
L) Avaliação de mudanças no desempenho cognitivo na escola ou em casa.	

Notas: * Retirada gradual da prednisona/prednisolona: redução de 10-20% da dose inicial, a cada 1 a 2 semanas, com o objetivo de obter doses de 5-10 mg/dia após 6 meses. AZA: Azatioprina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; CFM: ciclofosfamida; CNI: inibidores de calcineurina; DMARD: medicamentos antirreumáticos modificadores da doença; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; LES: Lupus Eritematoso Sistêmico; MMF: micofenolato de mofetila; NL: nefrite lúpica; SHARE: the Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe.

total de 6 pulsos ao longo de 3 meses); e doses elevadas (pulsos intravenosos de 500-750 mg/m²/pulso, se tolerado uso de 750 mg/m²/pulso, pode-se atingir a dose máxima de 1.000-1200 mg/pulso, totalizando 6 pulsos mensais).⁶³ Os resultados em longo prazo desses regimes são comparáveis em termos de segurança e eficácia.⁶⁶ O regime de doses baixas pode ser preferível em pacientes caucasianos.^{38,63} O grupo SHARE sugere o tratamento da NL proliferativa em crianças e adolescentes com o MMF por via oral ao longo de 6 meses (dose inicial de 1.200 mg/m²/dia, máximo de 2.000 mg/dia, podendo-se aumentar para 1.800 mg/m²/dia, máximo de 3.000 mg/dia, caso não haja boa resposta).⁶³

Independentemente do uso de CFM ou MMF, o esquema de indução deve ser adicionado de corticosteroides. Os regimes de corticosteroides mais utilizados são: pulso de metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg/dose por 3 dias consecutivos, máximo de 1.000 mg/dose), seguido de prednisolona/prednisona oral (0,5-1,0 mg/kg/dia); ou doses altas de prednisona/prednisolona por via oral (1-2 mg/kg/dia, máximo de 60 mg/dia).^{40,63} Embora não haja diferença na eficácia entre a metilprednisolona intravenosa ou a prednisona/prednisolona via oral, a metilprednisolona é preferível nos casos mais graves.^{4,40,63} A corticoterapia oral deve ser mantida por 3-4 semanas e, em caso de boa resposta, pode-se iniciar a redução progressiva, numa

taxa de 10 a 20% da dose inicial, a cada 1 a 2 semanas, atingindo doses de 5-10 mg/dia após 6 meses.^{40,63}

Os medicamentos mais indicados para a **terapia de manutenção** da NL proliferativa são AZA (via oral na dose de 2-3 mg/kg/dia-máximo de 150 mg/dia) ou MMF (via oral na dose inicial de 1.200 mg/m²/dia, máximo de 2.000 mg/dia; em caso de resposta ruim, pode-se aumentar até, no máximo, 1.800 mg/m²/dia-máximo de 3.000 mg/dia), que possuem eficácia e efeitos colaterais semelhantes em crianças e adolescentes.^{40,63} Alguns estudos sugerem superioridade do MMF sobre a AZA em pacientes adultos.^{62,63,66,67} O MMF é teratogênico, enquanto a AZA pode ser utilizada na gravidez. A duração ideal da terapia de manutenção é ainda desconhecida. Alguns consensos sugerem tempo mínimo de três anos.⁶³

TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA CLASSE V

A NL membranosa (classe V) tem prognóstico favorável em comparação com a NL proliferativa.^{24,68} Em adultos, não há consenso para o tratamento da classe V. Alguns estudos sugerem imunossupressão com CFM ou MMF, principalmente nos pacientes com proteinúria nefrótica.^{40,63} Alguns pacientes podem responder à monoterapia com corticosteroides.⁴ O grupo SHARE recomenda MMF oral em combinação com baixas doses de prednisona/prednisolona oral, como tratamento de indução para LN membranosa isolada

no LES juvenil, seguido de manutenção com MMF ou AZA.⁶³ Nos pacientes com proteinúria subnefrótica e RFG normal, o prognóstico em longo prazo é geralmente favorável, podendo-se iniciar com medidas nefroprotetoras.⁶³

RECIDIVAS E NEFRITE LÚPICA REFRACTÁRIA

A falha terapêutica ocorre em sua maior parte pela má-aderência.^{40,46,63} É aconselhável o monitoramento dos níveis séricos de imunossuppressores. Quando não há resposta terapêutica após 3 meses e foi excluída a possibilidade de má aderência, pode-se alterar o tratamento.⁶³ Se ocorrer resposta parcial, recomenda-se aguardar por mais 3-6 meses a remissão completa, antes de se alterar a imunossupressão.⁶³ Deve-se considerar o reinício ou aumento da dose de corticosteroide, em associação com DMARD.^{40,63} Nos casos persistentes, ativos ou refratários de NL proliferativa, com ou sem NL membranosa, o MMF pode ser substituído por rituximabe ou CFM intravenosa ou a CFM intravenosa pode ser substituída pelo MMF.⁶⁴ Embora o rituximabe não tenha se mostrado eficaz em ensaios clínicos, estudos observacionais em adultos e crianças sugerem o seu uso na NL refratária.⁶³

NEFROPROTEÇÃO

Embora ainda não haja consenso em pacientes pediátricos, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II é benéfico no controle da proteinúria em adultos com NL.^{4,40,63}

CONCLUSÃO

O LES é uma doença rara na população pediátrica, mas pode levar a graves consequências, inclusive ao óbito. Embora a NL em crianças possua mecanismos etiopatogênicos semelhantes aos dos pacientes adultos, a doença na população pediátrica é mais grave. Estudos da NL em crianças e adolescentes se fazem necessários para detecção de novos marcadores prognósticos e para definição de esquemas terapêuticos específicos para essa faixa etária.

REFERÊNCIAS

- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:345-64.
- Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis (Basel)* 2015;1:91-9.
- Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:143-53.
- Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:329-41.
- Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol* 2014;3:16-23.
- Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:351-62.
- Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:144-50.
- Vilar MJP, Rodrigues JM, Sato EI. Incidência de lúpus eritematoso sistêmico em Natal, RN - Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2003;43:343-6.
- Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res* 2017;81:406-14.
- Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:538-46.
- Yu Y, Du L, Pan J, Zheng J, Chen A, Chen L. A 10-year retrospective study of neonatal lupus erythematosus in China. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:174-8.
- Klein-Gitelman MS. Neonatal Lupus: What we have learned and current approaches to care. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:60.
- Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1736-41.
- Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1787-93.
- Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther* 2009;11:252.
- Pereira MV, Revelo MP, Bambirra EA. Lupus nephropathy in childhood: morphologic analysis of 18 cases. *J Pediatr (Rio J)* 1996;72:32-4.
- Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *Int J Rheumatic Dis* 2015;18:182-91.
- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:825-35.
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2539-46.
- Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N, Phuti A, Kalla AA, Okpechi I, et al. Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa. *Lupus* 2017;26:186-94.
- Bennett M, Brunner HI. Biomarkers and updates on pediatric lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:833-53.
- Muñoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:280-9.
- Nowling TK, Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:250.
- Anders HJ, Fogo AB. Immunopathology of lupus nephritis. *Semin Immunopathol* 2014;36:443-59.
- Flores-Mendoza G, Sansón SP, Rodríguez-Castro S, Crispín JC, Rosetti F. Mechanisms of Tissue Injury in Lupus Nephritis. *Trends Mol Med* 2018;24:364-78.
- Anders HJ. Pseudoviral immunity - a novel concept for lupus. *Trends Mol Med* 2009;15:553-61.
- Vachvanichsanong P, McNeil E. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus* 2013;22:545-53.
- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.

30. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797-808.
31. Anders HJ, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always 'lupus nephritis'. *Arthritis Res Ther* 2013;15:108.
32. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol* 2017;185:10-20.
33. Thurman JM, Nester CM. All things complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1856-66.
34. Yin Y, Wu X, Shan G, Zhang X. Diagnostic value of serum anti-C1q antibodies in patients with lupus nephritis: a meta-analysis. *Lupus* 2012;21:1088-97.
35. Eggleton P, Ukoumunne OC, Cottrell I, Khan A, Maqsood S, Thornes J, et al. Autoantibodies against C1q as a diagnostic measure of Lupus Nephritis: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Cell Immunol* 2014;5:210.
36. Goilav B, Putterman C, Rubinstein TB. Biomarkers for kidney involvement in pediatric lupus. *Biomark Med* 2015;9:529-43.
37. Qi S, Chen Q, Xu D, Xie N, Dai Y. *Clinical application of protein biomarkers in lupus erythematosus and lupus nephritis. Lupus* 2018;27:1582-90. DOI: 10.1177/0961203318773643
38. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40.
39. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol* 2016;31:523-33.
40. Klumb EM, Silva CA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis. *Rev Bras Reumatol* 2015;55:1-21.
41. Fathallah-Shaykh SA. Proteinuria and progression of pediatric chronic kidney disease: lessons from recent clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2017;32:743-51.
42. Brunner HI, Bennett MR, Mina R, Suzuki M, Petri M, Kiani AN, et al. Association of noninvasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2687-97.
43. Smith EM, Jorgensen AL, Midgley A, Oni L, Goilav B, Putterman C, et al. International validation of a urinary biomarker panel for identification of active lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2017;32:283-95.
44. Brunner HI, Bennett MR, Abulaban K, Klein-Gitelman MS, O'Neil KM, Tucker L, et al. Development of a novel renal activity index of lupus nephritis in children and young adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1003-11.
45. Kashgarian M. Clinical significance of renal biopsy in subacute lupus erythematosus. *Transfusion Sci* 1992;13:135-44.
46. Sprangers B, Monahan M, Appel GB. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares—an update. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:709-17.
47. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2014;1:e000018.
48. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, et al. The revisited classification of GN in SLE at 10 years: time to re-evaluate histopathologic lesions. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2938-46.
49. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
50. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
51. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018;93:789-96. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.023
52. Wang Y, Yu F, Song D, Wang SX, Zhao MH. Podocyte involvement in lupus nephritis based on the 2003 ISN/RPS system: a large cohort study from a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1235-44.
53. Rich SA. Human lupus inclusions and interferon. *Science* 1981;213:772-5.
54. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013;83:715-23.
55. Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E, Su J, Lou W, Qian G, et al. Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:757-64.
56. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al.; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539-51.
57. de Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol* 2017;36:2859-67.
58. Bomback AS, Markowitz GS. Lupus Podocytopathy: A Distinct Entity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:547-8.
59. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:483-95.
60. Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, Sterman PL, Goyzueta JD, Dressler RM, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:682-90.
61. Kettritz R. Vasculitis: A CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis. *Nature Rev Nephrol* 2017;13:448-50.
62. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New Engl J Med* 1986;314:614-9.
63. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1965-73.
64. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
65. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al.; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for induction treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
66. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al.; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.
67. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al.; ALMS Group. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *New Engl J Med* 2011;365:1886-95.
68. Jennette JC, Isikander SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983;24:377-85.