



IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA INDICAÇÃO DE BIÓPSIA RENAL EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Palavras-Chave: Biópsia renal, pandemia de COVID-19, glomerulonefrite lúpica, lúpus eritematoso sistêmico

Autoras:

Heloísa Maria Leite Silva, FCM-UNICAMP

Profa. Dra. Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves (orientadora), FCM-UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Glomerulopatias estão entre as principais causas de doença renal crônica e consequente necessidade de diálise. São classificadas em primárias quando acometem somente os rins, ou secundárias, quando estão associadas a outras doenças (1). Clinicamente se apresentam como: síndrome nefrótica, alterações urinárias assintomáticas, síndrome nefrítica aguda ou glomerulonefrite rapidamente progressiva (2). O padrão ouro para seu diagnóstico é a biópsia renal, que é capaz de sugerir a etiologia, diagnosticar o padrão histológico de acometimento renal e a extensão de tecido danificado (3).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, caracterizada pela produção de autoanticorpos contra estruturas celulares próprias. É mais comum em mulheres jovens e caracteriza-se por períodos de remissão e recidiva. Seu diagnóstico é realizado pelo preenchimento de critérios clínicos e laboratoriais da Liga Europeia contra o Reumatismo e do Colégio Americano de Reumatologia (EULAR/ACR) de 2019. Para poder utilizar essa classificação, o critério de entrada obrigatório é a presença de fator antinuclear (FAN) com título maior do que 1:80, que caso esteja presente autoriza prosseguir com os demais critérios: constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneos, serosal, musculoesquelético, renal, anticorpo fosfolípidios, proteínas do sistema complemento, anticorpos específicos para LES. Caso o paciente apresente pontuação maior ou igual a 10, está fechado o diagnóstico de LES (4).

No Brasil, a glomerulonefrite (GN) lúpica está entre as principais etiologias de glomerulopatias secundárias biopsiada. É uma manifestação muito comum em pacientes com LES, que pode aparecer

no momento do diagnóstico ou na progressão da doença, e está associada a maior morbidade e mortalidade (5). O Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico, manejo e tratamento da GN lúpica (2015), recomenda a realização de biópsia renal nos seguintes casos: sempre que for possível e houver indicação; elevação da creatinina sérica sem uma causa aparente que é potencialmente associada a LES; proteinúria isolada $\geq 1\text{g}/24$ horas (ou relação proteinúria/ creatinúria (P/C) ≥ 1); proteinúria $\geq 0,5\text{ g}/24$ horas (ou P/C $\geq 0,5$) quando associada a hematuria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares. A repetição de biópsias durante o decorrer da doença não é necessária, mas pode ser realizada em casos refratários ao tratamento a fim de descobrir a causa e para indicar uma terapêutica mais efetiva (4,6).

De acordo com Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS), após a biópsia, classificamos a GN lúpica nas seguintes classes: I- Alterações mesangiais mínimas; II- Alterações proliferativas mesangiais; III- GN lúpica focal; IV- GN lúpica difusa; V- GN lúpica membranosa; VI- GN com esclerose avançada (6,7,8). Deve-se classificar também as lesões nos índices de atividade e cronicidade da doença. É muito frequente que a GN lúpica se apresenta como classe III, IV associada ou não à classe V. Para avaliar atividade de doença e prognóstico, dosamos nível sérico do complemento total, nível sérico de C3 e títulos do anticorpo anti-DNA (7).

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo retrospectivo que avalia e compara o laudo diagnóstico histológico e parâmetros laboratoriais de paciente com diagnóstico de LES que foram submetidos a biópsia renal no período de 2017 a março de 2023 no Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP. Comparamos o período de abril de 2017 a março de 2020 (pré-pandemia de COVID-19) com período de abril de 2020 a março de 2023 (durante a pandemia de COVID-19), a fim de descobrir se a pandemia de COVID-19 no Brasil (anos de 2020, 2021, 2022 e 2023) influenciou de alguma forma na indicação de biópsia renal em pacientes com LES.

Selecionamos 39 pacientes correspondentes ao período de abril de 2020 a março de 2023 (totalizando 43 biópsias) e 33 pacientes no período de abril de 2017 a março de 2020 (totalizando 33 biópsias). Do prontuário eletrônico, coletamos as seguintes informações: sexo; raça; idade no momento do diagnóstico de LES; tempo decorrido do diagnóstico de LES e da doença renal (definido como proteinúria $>0,5\text{g}$ em 24hs e/ou hematuria glomerular com ou sem perda da taxa de filtração glomerular); tempo decorrido entre o diagnóstico da nefrite lúpica e a biópsia renal (BR); creatinina sérica no momento do diagnóstico da doença renal e na BR; alterações no sedimento urinário (presença de hematuria e/ou leucocitúria) no momento do diagnóstico de nefrite lúpica e na BR; proteinúria (em 24h ou P/C) no momento do diagnóstico de nefrite lúpica e na biópsia; presença ou ausência, na realização da BR, de critérios de atividade lúpica (anti DNA nativo, C3 e C4, albumina sérica, hemograma).

A identificação da classe histológica da GN lúpica (classe I, II, III, IV, V, VI ou uma combinação dessas, associado aos índices de atividade e cronicidade) foi obtida do registro de biópsias renais do Departamento de Anatomia Patológica do HC-UNICAMP.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Após coleta dos dados, estes foram tabulados em uma planilha de Excel. Em seguida, foi realizada estatística pelos testes T de Student não pareado e Qui-Quadrado. Foi considerado significativo estatisticamente um valor de $P < 0,05$. No grupo 1 (período de abril de 2017 a março de 2020), temos um n de 33, com 33 biópsias realizadas. Já no grupo 2 (período de abril de 2020 a março de 2023), temos um n de 39, com 43 biópsias realizadas (portanto 4 pacientes foram submetidos a duas BR nesse período). Em ambos os grupos, as mulheres foram maioria, sendo 87,8% no grupo 1 e 84,6% no grupo 2.

Parâmetros avaliados	Grupo 1 (n=33)	Grupo 2 (n=39)	Significância
Idade (anos) na BR (média±DP)	29,27±10,0	28,28±9,47	ns
Sexo (relação F/M)	29/4	33/6	ns
Tempo (meses) entre diagnóstico de LES e BR (média±DP)	58,15±69,2	66,5±65,6	ns
Tempo (meses) entre o diagnóstico de comprometimento renal e BR (média±DP)	30,03±54,5	41,77±58,1	ns
Proteinúria (g) no diagnóstico (média±DP)	3,61±3,11	4,7 ± 3,56	ns
Proteinúria (g) na BR (média±DP)	6,37±4,73	4,07±2,56	ns
Creatinina (mg/dL) no diagnóstico (média±DP)	1,96±1,63	1,55±1,14	ns
Creatinina (mg/dL) na BR (média±DP)	2,27±1,55	2,26±1,63	ns
Albuminemia (g/dL) na BR (média±DP)	2,31±0,58	2,72±0,77	P<0,05
Padrão histológico (tipo III ou IV)	82,3%	75,5%	ns
Hipocomplementemia	97%	84%	ns

Tabela 1- ns= não significativo; DP= desvio padrão

Não houve significância estatística entre os grupos no que se trata de: idade no momento da BR; relação entre sexo feminino e masculino; tempo entre diagnóstico de LES e BR; tempo entre o diagnóstico de comprometimento renal e BR; proteinúria no diagnóstico e na BR; creatinina no diagnóstico e na BR. Em relação à hipocomplementemia (de C3 ou de C4 ou de ambos) no momento da BR observamos no grupo 1 a presença de complemento consumido em 97% dos pacientes e no grupo 2 de 84%, sem significância estatística.

Em relação a albuminemia no momento da biópsia, notamos que em ambos os grupos há consumo desse parâmetro (2,31±0,58 X 2,72±0,77) e encontramos $P < 0,05$, portanto com significância estatística.

Avaliando ambos os grupos temporalmente em relação à indicação de BR após o diagnóstico do comprometimento renal, observamos na tabela não haver significância estatística. Lembrando que apesar de haverem 39 pacientes no grupo 2, foram realizadas 43 biópsias renais.

Tempo entre o diagnóstico de comprometimento renal e BR (meses)	Grupo 1 (n=33)	Grupo 2 (n=43)	Significância
< 3meses	42,4%	41,8%	ns
≥3 e ≤ 12 meses	9%	11,6%	ns
>12 meses	48%	53,4%	ns

Tabela 2- ns: não significativo

Considerando a raça dos pacientes, temos 66,7% de brancos no grupo 1 e 61,5% de brancos no grupo 2. Em relação a presença de hematúria com ou sem dismorfismo eritrocitário na BR, temos 84,8% no grupo 1 e 86% no grupo 2 (lembrando que foram realizadas 43 BR nesse grupo). Porém quando analisamos a presença de hematúria glomerular na BR identificada por meio de dismorfismo eritrocitário, temos 54,5% no grupo 1 e 39,5% no grupo 2.

CONCLUSÕES:

Segundo as diretrizes da EULAR e ACR, o diagnóstico da GN lúpica, pode ser realizado a partir de critérios clínicos e laboratoriais: proteinúria $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ (ou $\text{P/C} \geq 0,5$) e/ou sedimento urinário com presença de cilindros celulares ou hematúria (>5 hemácias por campo) ou leucocitúria (>5 /leucócitos por campo na ausência de infecção). Além disso, essas diretrizes recomendam a realização de biópsia renal em todos os pacientes com GN lúpica clinicamente ativa que não foram tratados previamente, a não ser que haja uma contraindicação absoluta. Em 2019, EULAR e ACR sugeriram como critérios para indicação de biópsia renal: presença de proteinúria isolada $\geq 1\text{g}/24$ horas (ou $\text{P/C} \geq 1$); proteinúria $\geq 0,5\text{g}/24$ horas (ou $\text{P/C} \geq 0,5$) quando associada a hematúria dismórfica glomerular e/ou cilindros celulares; elevação da creatinina sérica sem uma causa aparente que é potencialmente associada a LES (4, 6, 9).

Sendo assim, podemos notar que tanto antes quanto depois da pandemia de COVID-19 estamos indicando tardiamente a biópsia renal, já que no período de abril de 2017 a março de 2020, a média da proteinúria no momento da BR foi de 6,37 (com DP de 4,73) e no período de abril de 2020 a março de 2023 a média da proteinúria no momento da BR foi de 4,07 (com DP de 2,56). Ou seja, valores muito superiores a proteinúria mínima que autoriza a realização de biópsia renal.

Além disso, corroborando a ideia de que a indicação desse procedimento está ocorrendo tardiamente, podemos notar que a creatinina sérica também está bem superior ao limite da normalidade no momento da biópsia, indicando já uma perda da função renal. A média da creatinina sérica no momento da BR foi de 2,27 (com DP de 1,55) e no período de abril de 2020 a março de 2023 a média da creatinina sérica no momento da BR foi de 2,26 (com DP de 1,63), sendo que o procedimento poderia ter sido realizado mais precocemente e com valores de creatinina mais baixos, pois uma elevação da

creatinina sérica sem uma causa aparente que é potencialmente associada a LES já indica a realização da BR.

Em ambos os períodos notamos uma hipoalbuminemia (albumina sérica $<3,5$ g/dL) no momento da BR significativa estatisticamente ($2,31 \pm 0,58$ X $2,72 \pm 0,77$) com $p < 0,05$, demonstrando valores mais baixos no período pré-pandemia. Estudos demonstram que pacientes que apresentam GN lúpica e síndrome nefrótica (definida pela presença de hipoalbuminemia, proteinúria maior do que 3,5g/24h, hiperlipidemia e edema) possuem maior atividade e gravidade de danos renais, aumentando a chance de desfechos com prognóstico pior (10).

Podemos notar também que no período pré-pandemia (abril de 2017 a março de 2020) tivemos 33 biópsias renais, enquanto nos anos da pandemia (abril de 2020 a março de 2023) tivemos 43 biópsias renais. Concluimos, assim, que pandemia de COVID-19 não resultou em redução do número de indicações de biópsia renal no HC-Unicamp.

BIBLIOGRAFIA

1. Morales, JV. **Índice proteína/creatinina em amostra de urina em pacientes adultos com glomerulopatia e diferentes níveis de função renal** (2002).
2. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. **An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies**. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(2):490-6.
3. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. **Acute glomerulonephritis**. Lancet. 2022;399(10335):1646-63.
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. **2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus**. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-12.
5. Cruz, Boris Afonso. **Atualização em reumatologia: Nefrite lúpica** (2008).
6. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, Albuquerque EM das N de, Monticielo OA, Costallat LTL, Latorre LC, Sauma M de FL da C, Bonfá ESD de O, Ribeiro FM. **Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica** [Internet]. Revista Brasileira de Reumatologia. 2015 ; 55(1): 1-21
7. Soares V, Alves MAR, Barros RT. **Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento**. Sarvier, 2006.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. **The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited**. Kidney Int. 2004;65(2):521-30.
9. Yu C, Li P, Dang X, Zhang X, Mao Y, Chen X. **Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment**. Journal of Autoimmunity, 20 ago. 2022.
10. Sui M, Jia X, Yu C, Guo X, Liu X, Ji Y, Mu S, Wu H, Xie R. **Relationship between hypoalbuminemia, hyperlipidemia and renal severity in patients with lupus nephritis: a prospective study**. Cent Eur J Immunol, 27 jun. 2014.