



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Faculdade de Medicina da Bahia

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO QUE DESENVOLVEM INSUFICIÊNCIA
RENAL TERMINAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Patrícia Santiago Liberato de Mattos

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

M444 Mattos, Patrícia

Atividade de doença em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que desenvolvem insuficiência renal terminal: Revisão sistemática da literatura/Patrícia Santiago Liberato de Mattos. –Salvador: 2013.

viii, 43p.

Professor orientador: Mittermayer B. Santiago

Monografia (Conclusão de Curso) da Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Lúpus eritematoso sistêmico; 2. Doença renal – estágio terminal; 3. Hemodiálise; 4. Diálise peritoneal. I. Santiago, Mittermayer B. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.5-002.52



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Faculdade de Medicina da Bahia

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO QUE DESENVOLVEM INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Patrícia Santiago Liberato de Mattos

Professor orientador: **Mittermayer B. Santiago**

Coorientadora: **Isabella V. S. Lima**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Março, 2013

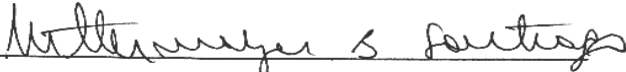
Monografia: *Atividade de doença em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que desenvolvem insuficiência renal terminal: Revisão sistemática da literatura,* de **Patrícia Santiago Liberato de Mattos**.

Professor orientador: **Mittermayer B. Santiago**

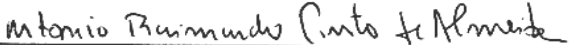
Coorientadora: **Isabella V. S. Lima**

COMISSÃO REVISORA

- **Mittermayer Barreto Santiago** (Presidente), Preceptor do Programa de Residência Médica em Reumatologia da Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos e Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 


- **Antonio Raimundo Almeida**, Professor associado ao Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**, Professora adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Adriana Campos Sasaki**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

Membro suplente

Oriana Maria Mattos Brandão, Preceptora do Programa de Residência Médica em Nefrologia da Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos e Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.
(Carl Gustav Jung)

*Aos meus pais, Nadja Maria e Sérgio, e à minha irmã, Priscila, meus
maiores exemplos de vida.*

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios; e
2. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Professor orientador, Doutor **Mittermayer Barreto Santiago**, pela oportunidade ímpar de desenvolver este trabalho, além da presença e orientação constantes durante toda a caminhada.

À Doutora **Isabella Vargas de Souza Lima**, minha coorientadora, pelo apoio e colaboração com o projeto.

Aos membros da comissão revisora, Doutor **Antonio Raimundo Almeida**, Doutora **Teresa Robazzi** e Doutoranda **Adriana Sasaki**, pela ajuda, disponibilidade e correções sugeridas.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELA E SIGLAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVO	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	8
V. RESULTADOS	9
VI. DISCUSSÃO	24
VII. CONCLUSÕES	29
VIII. SUMMARY	30
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
X. ANEXOS	
ANEXO I. Cópia da carta de aceitação do artigo submetido à publicação	34
ANEXO II. Cópia do artigo publicado	35

ÍNDICES

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. Características principais dos estudos publicados sobre o curso da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico em pacientes que evoluíram para doença renal terminal - Página 10

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIACÕES

LES. Lúpus Eritematoso Sistêmico

IRT. Insuficiência Renal Terminal

DNA. Ácido Desoxirribonucléico

C3. Fração 3 do sistema complemento

C4. Fração 4 do sistema complemento

SLEDAI. Índex da Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico

IRC. Insuficiência Renal Crônica

CH50. Complemento Total Hemolítico

DPAC. Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua

I. RESUMO

ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO QUE DESENVOLVEM INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.

Introdução: A progressão para um estado de doença renal terminal não é incomum em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), tornando necessária terapia de reposição renal. Estudos prévios evidenciaram que ocorre remissão da atividade clínica e/ou sorológica da doença nesse estágio de insuficiência renal terminal (IRT).

Por outro lado, a reativação do LES ao longo do tratamento com diálise não é rara. **Objetivo:**

Definir, através de uma revisão sistemática, o comportamento da atividade do LES nos pacientes

que progrediram para IRT. **Metodologia:** Informações foram obtidas a partir da busca de artigos

nas bases de dados MEDLINE (*National Library of Medicine, Bethesda, MD*), SCielo e

LILACS, de 1966 a 2011, usando palavras-chave como: “*systemic lupus erythematosus*”, “*end-stage renal disease*”, “*lupus activity*”, “*lupus flare*” e “*renal replacement therapy*”.

Resultados: Foram encontrados 24 artigos que estudaram o grau de atividade do LES em pacientes que evoluíram para IRT e necessitaram de tratamento dialítico e/ou transplante renal.

Quinze artigos encontraram que existe uma importante diminuição da doença clínica e/ou

laboratorial após a instalação da IRT, enquanto nove artigos observaram que a frequência de

episódios de atividade de doença foi similar à fase da doença sem disfunção renal terminal ou a

reativação ocorreu em pelo menos 50% dos pacientes. **Conclusão:** A maioria dos estudos

evidenciou menor frequência de reativação de doença clínica e/ou sorológica nos pacientes com

LES que evoluem para IRT. Entretanto, a interpretação dos dados deve ser feita com cautela, e o

reumatologista deve estar atento para a correta identificação de uma possível reativação da

doença, e a consequente instituição de terapia adequada.

Palavras-chave: 1. Lúpus eritematoso sistêmico; 2. Doença renal – estágio terminal; 3. Hemodiálise; 4. Diálise peritoneal.

II. OBJETIVO

Definir, através de uma revisão sistemática, o comportamento da atividade do lúpus eritematoso sistêmico nos pacientes que progrediram para insuficiência renal terminal.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica e sistêmica, cuja etiologia ainda permanece desconhecida. Prováveis fatores causais incluem predisposição genética, deficiências no sistema do complemento, uso de drogas e fatores ambientais. As diversas manifestações do LES abrangem afecções da pele, rins, pulmões e dos sistemas musculoesquelético, cardiovascular, gastrointestinal, neuropsíquico, hematológico e imunológico (1). O envolvimento renal é uma característica comum do LES e normalmente já ocorre nos primeiros anos da doença (2). Dados atuais mostram que mais de 50% dos pacientes com LES irão desenvolver nefrite clinicamente relevante em algum momento durante o curso da sua doença e em 20% destes pacientes o dano renal cresce e progride para insuficiência renal terminal (IRT) (3-5), necessitando de tratamento com diálise de manutenção ou transplante renal.

Estudos prévios que avaliaram a atividade do LES através de parâmetros clínicos e sorológicos em pacientes que desenvolveram IRT, evidenciaram que ocorre um declínio das manifestações lúpicas nesta fase da doença (4;6-19). Possíveis causas para tal declínio incluem tanto mecanismos de imunodeficiência associados à uremia ou à diálise quanto uma provável evolução natural da doença (20).

Por outro lado, a observação de reativação das manifestações do LES ao longo do tratamento com diálise não é rara (20-28). Assim, frente ao grande número de pacientes com LES que progridem para IRT e necessitam de tratamento dialítico, torna-se relevante a realização de uma revisão sistemática das evidências da literatura com o intuito de se definir o comportamento da doença em relação à atividade nesses indivíduos.

Um fator complicador e não incomum nesse cenário clínico, é a presença de processos infecciosos, o que leva a uma incerteza na definição se as alterações clínicas e laboratoriais encontradas no curso da doença devem-se à reativação do LES ou à presença de uma infecção.

IV. METODOLOGIA

METODOLOGIA:

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de avaliar com que frequência pacientes com LES e IRT podem reativar a doença.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

No presente estudo foram incluídos artigos (estudos de caso-controles, coortes, de corte transversal e série de casos) que utilizaram parâmetros clínicos e sorológicos para avaliar a atividade da doença em pacientes com LES que desenvolveram IRT e necessitaram de terapia de reposição renal (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal). Não houve restrições no que diz respeito à linguagem ou ano de publicação. Artigos de revisão e relatos com menos de cinco casos foram excluídos do estudo.

FONTES DE PESQUISA:

Informações foram obtidas a partir da busca de artigos nas bases de dados MEDLINE (*National Library of Medicine, Bethesda, MD*), SCielo e LILACS, de 1966 a 2011, usando palavras-chave como: “*chronic renal failure*”, “*systemic lupus erythematosus*”, “*end-stage renal disease*”, “*lupus activity*”, “*disease activity*”, “*lupus flare*”, “*hemodialysis*” e “*renal replacement therapy*”. Referências secundárias relevantes citadas nos artigos obtidos também foram analisadas.

V. RESULTADOS

O trabalho em questão foi aceito e publicado na revista *Clinical Rheumatology*, em 14 de março de 2012 (Anexo I e II).

Foram encontrados 24 artigos que estudaram o grau de atividade do LES em pacientes que evoluíram para IRT e necessitaram de tratamento dialítico e/ou transplante renal (Tabela 1). 16 estudos tiveram o desenho de série de casos, seis foram coortes retrospectivas, um teve o formato de coorte prospectiva e um estudo foi do tipo caso-controle. Quinze artigos encontraram que existe uma importante diminuição da doença clínica e/ou laboratorial após a instalação da IRT enquanto nove artigos observaram que a frequência de episódios de atividade de doença foi similar à fase da doença sem disfunção renal terminal ou a reativação ocorreu em pelo menos 50% dos pacientes. Os detalhes desses artigos são apresentados abaixo, obedecendo a ordem cronológica da publicação.

Coplon *et al.* (9) realizaram estudo com dez pacientes com LES e IRT, acompanhados por um tempo médio de 14,3 meses durante o tratamento com diálise. Os pacientes foram estudados durante três períodos da doença: período I - IRT pré-diálise; período II - hemodiálise pré-nefrectomia; e período III - pré-transplante renal. Durante o terceiro período, apenas dois (25,0%) dos oito pacientes que ainda continuavam em seguimento exibiram manifestações de doença ativa clinicamente. Além disso, houve declínio nos títulos de anticorpos anti-nucleares durante esse estágio da doença e os anticorpos anti-DNA só não desapareceram em um (12,5%) paciente.

Tabela 1 - Características principais dos estudos publicados sobre o curso da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico em pacientes que evoluíram para doença renal terminal

Primeiro Autor (referência)	Ano	Origem	Pacientes Estudados	Frequência de Atividade do LES ¹ antes da IRT (%)	Frequência de Atividade do LES ¹ após IRT (%)	Principais Conclusões
Coplon <i>et al.</i> (9)	1973	EUA	10 LES + IRT	_____	2/8 (25,0)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES *
Fries <i>et al.</i> (12)	1974	EUA	13 LES + IRT	12 (92,3) ² 12 (92,3) ³	1 (7,6)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Brown <i>et al.</i> (6)	1979	EUA	30 LES + IRT	29/30 (96,6): artrite; 21/24 (87,5): AcAN +	4/30 (13,3): artrite; 6/24 (25,0): AcAN+	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Kimberly <i>et al.</i> (15)	1981	EUA	39 LES + IRT x 36 C (LES sem IRT)	_____	2/24 (8,3)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Coplon <i>et al.</i> (10)	1983	EUA	28 LES + IRT	22 (78,5)	3 (10,7)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Jarrett <i>et al.</i> (13)	1983	EUA	14 LES + IRT x 62 C (DLD, sem LES)	12 (85,7): artrite	5 (41,6): artrite	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Cheigh <i>et al.</i> (7)	1983	EUA	36 LES + IRT	_____	14 (38,9) no 1º ano; 3/24 (12,5) no 2º ano; 0/8 no 5º ano	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Pahl <i>et al.</i> (24)	1984	EUA	12 LES + IRT	12 (100,0)	6/11 (54,5)	Persistência da atividade do LES após IRT **
Correia <i>et al.</i> (11)	1984	Reino Unido	24 LES + IRT	12/23 (52,1)	5/15 (33,3)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Rodby <i>et al.</i> (25)	1987	EUA	8 LES + IRT	0,66 ± 0,46 flares/ano	7 (87,5); 0,94 ± 0,28 flares/ano (NS)	Persistência da atividade do LES após IRT
Sires <i>et al.</i> (26)	1989	EUA	9 LES + IRT x 42 C (IRT sem LES)	_____	6 (66,7)	Persistência da atividade do LES após IRT
Nossent <i>et al.</i> (4)	1990	Holanda	55 LES + IRT	17 (30,9)	8 (14,5)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Cheigh <i>et al.</i> (8)	1990	EUA	59 LES + IRT	48 (81,3)	31/56 (55,4) no 1º ano; 15/47 (31,9) no 2º ano; 2/31 (6,5) no 5º ano	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Stock <i>et al.</i> (28)	1993	EUA	6 LES + IRT	_____	4 (66,7)	Persistência da atividade do LES após IRT
Kobayashi <i>et al.</i> (16)	1995	Japão	11 LES + IRT	9 (81,8)	0 (0)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES

Szeto <i>et al.</i> (19)	1998	China	18 LES + IRT	5 (27,7) ⁴ 12 (66,7): um mês antes da diálise	9 (50,0) no 1º ano; 4 (22,2), no 2º ano; 2 (11,1) após o 2º ano	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Krane <i>et al.</i> (23)	1999	EUA	19 LES + IRT (HD: 7; DP: 5; TR: 7)	_____	10 (52,6), dos quais HD: 5 (71,4); DP: 4 (80,0); TR: 1 (14,2)	Persistência da atividade do LES após IRT
Bruce <i>et al.</i> (21)	1999	Canadá	21 LES + IRT	8/12 (66,7)	7/13 (53,8) no 1º ano; 8/10 (80,0) no 2º ano; 5/6 (83,3%) no 4º ano	Persistência da atividade do LES após IRT
Okano <i>et al.</i> (18)	2001	Japão	14 LES + IRT	_____	5 (35,7)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Lee <i>et al.</i> (17)	2003	Taiwan	26 LES + IRT	14 (53,8)	3 (11,5)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES
Goo <i>et al.</i> (22)	2004	Coréia	45 LES + IRT	2 (4,4)	8 (17,7)	Persistência da atividade do LES após IRT
Siu <i>et al.</i> (27)	2005	China	18 LES + IRT x 36 C (GnC sem LES)	_____	9 (50,0)	Persistência da atividade do LES após IRT
Ribeiro <i>et al.</i> (20)	2005	Brasil	57 LES + IRT x 57 C (IRT sem LES)	_____	48 (84,2), SLEDAI-nr >0; 28 (49,1), SLEDAI-nr >4	Persistência da atividade do LES após IRT
Kang <i>et al.</i> (14)	2011	Coréia	59 LES + IRT (HD: 28; DP: 14; TR: 17)	_____	14 (23,7), dos quais HD: 9 (32,1); DP: 4 (28,5); TR: 1 (5,8)	Associação entre IRT e redução da atividade do LES

Abreviações: LES, lúpus eritematoso sistêmico; IRT, insuficiência renal terminal; AcAN +, anticorpos antinucleares positivos; C, grupo controle; DLP, diálise de longo prazo; HD, hemodiálise; DP, diálise peritoneal; TR, transplante renal; IRC, insuficiência renal crônica; TRR, terapia de reposição renal; SLEDAI-nr, índice da atividade do LES não-renal; NS: diferença não estatisticamente significativa; GnC, glomerulonefrite crônica.

¹ Atividade clínica e/ou laboratorial do LES, segundo critérios definidos por cada estudo.

² Evidência clínica de LES sistêmico.

³ Presença de níveis séricos elevados de anticorpos anti-DNA.

⁴ Pacientes com nefrite lúpica ativa, comprovada por biópsia renal, um ano antes da realização de diálise.

* Diminuição da doença clínica e/ou laboratorial após a instalação da IRT.

** Frequência de episódios de atividade de doença similar à fase da doença sem disfunção renal terminal ou a reativação ocorreu em pelo menos 50% dos pacientes.

_____ Informação não mencionada no estudo.

Fries *et al.* (12) estudaram treze pacientes com LES e compararam os dados obtidos em duas fases de sua doença: fase precoce – primeiro momento em que houve documentação de envolvimento renal da doença – e fase tardia – época em que os pacientes evoluíram para IRT e passaram a necessitar de tratamento dialítico. Os dados referentes à fase precoce da doença revelaram que os anticorpos anti-DNA estavam presentes no soro em níveis elevados em doze pacientes (92,3%) e a concentração sérica das proteínas do sistema complemento apresentava-se reduzida em todos os pacientes. Os treze pacientes foram tratados com altas doses de prednisona (40-120mg/dia) e nove deles (69,2%) também precisaram de drogas imunossupressoras para controle da doença. Em contraste, na fase tardia, onze pacientes (84,6%) tiveram desaparecimento dos anticorpos anti-DNA e os níveis de proteínas do complemento aumentaram em relação à fase precoce. A dose de corticosteróide foi significativamente reduzida em quase todos os pacientes sem ter sido observada reativação da doença. Apenas um paciente (7,7%) continuou a apresentar manifestações de doença ativa.

Brown *et al.* (6) observaram 30 pacientes com LES que progrediram com falência renal, dos quais 24 foram tratados com hemodiálise de manutenção e seis receberam transplante renal. No período que antecedeu a IRT, 29 (96,7%) pacientes exibiam artrite e 24 (80,0%) possuíam rash cutâneo. Após a progressão para IRT, essas manifestações clínicas estiveram presentes em quatro (13,3%) dos 30 pacientes. Quanto aos parâmetros sorológicos, anticorpos anti-nucleares foram positivos em 21 de 24 pacientes (87,5%) na fase pré-IRT e em seis de 24 pacientes (25,0%) após a falência renal. Ainda, níveis baixos de C3 foram observados em 23 de 26 pacientes (88,5%) antes do tratamento com diálise e em dois de 22 pacientes (9,1%) no período posterior à IRT. Dos sete transplantes renais realizados no estudo, nenhum exibiu recorrência do LES.

Kimberly *et al.* (15) analisaram 39 pacientes com LES em tratamento dialítico. Os dados foram comparados com um grupo controle composto por 36 pacientes com LES que efetuaram biópsia renal, mas não foram submetidos a diálise (indicações para biópsia: sedimento urinário anormal ou proteinúria, com ou sem aumento na creatinina sérica). Oito pacientes morreram durante os três primeiros meses de terapia dialítica, devido à atividade do LES, e outros sete pacientes faleceram após os três meses iniciais de diálise, sem LES ativo. Dentre os pacientes restantes e submetidos a diálise de longo-prazo (total: 24), ocorreu evidência clara de atividade lúpica em apenas dois deles (8,3%). Um paciente teve uma possível reativação durante o curso de uma infecção, e outro paciente apresentou uma exacerbação branda da doença. No grupo controle, ocorreram três mortes, das quais uma esteve associada com LES ativo. Em 38,9% (14/36) dos indivíduos não submetidos a diálise observou-se um aumento da creatinina sérica maior que 1,2mg/dL e cinco deles realizaram biópsias renais subsequentes que evidenciaram progressão de doença branda para severa.

Coplon *et al.* (10) estudaram 28 pacientes com IRT secundária ao LES, que realizaram tratamento com hemodiálise de longa duração (indicada em casos de: diminuição persistente do clearance de creatinina para valores menores que 10mL/minuto associada à presença de sinais e sintomas de uremia clínica). Ao longo do estudo, 12 pacientes receberam um ou mais transplantes renais e dois passaram a ser tratados com diálise peritoneal ambulatorial contínua. Após poucos meses do início da IRT, a atividade clínica do LES não-renal declinou consideravelmente, de modo que apenas três pacientes (10,7%) continuaram a apresentar doença clinicamente ativa (artralgia leve). Antes do estabelecimento de IRT, todos os 28 pacientes possuíam títulos elevados de anticorpos antinucleares, e 26 deles apresentavam hipocomplementemia. Dois meses depois da realização de hemodiálise, os níveis de anticorpos

antinucleares diminuíram significativamente de um valor médio de 1:433 para 1:90 (normal: < 1:20) e o nível médio de C3 aumentou de 51 para 89mg/mL (normal: 90-210mg/dL) durante o mesmo período. Além disso, oito pacientes (28,6%) recuperaram-se da IRT e tiveram suas terapias com hemodiálise descontinuadas.

Jarrett *et al.* (13) analisaram retrospectivamente 14 pacientes com LES que receberam tratamento com hemodiálise (tempo médio de seguimento da terapia: $3,1 \pm 1,8$ anos) e compararam os dados obtidos com o período que antecedeu o desenvolvimento de IRT nesses pacientes (tempo médio: $6,7 \pm 6,3$ anos). O estudo também apresentou grupo controle composto por 62 indivíduos que realizaram hemodiálise de longa duração (tempo médio: $3,6 \pm 1,3$ anos) mas não possuíam LES. No período após o desenvolvimento de IRT, houve grande declínio das manifestações clínicas nos pacientes com LES, quando comparado à época que antecedeu o tratamento com diálise (artrite, rash, sintomas neurológicos, pleuro-pericardite, trombocitopenia e alopecia). Durante o seguimento da hemodiálise, amostras séricas só estiveram disponíveis em seis dos 14 pacientes, e, neles, houve pouca ou nenhuma evidência de atividade sorológica do LES (todos possuíam fator reumatóide e anticorpos anti-DNA negativos, além de níveis normais das proteínas do sistema do complemento).

Cheigh *et al.* (7) realizaram um estudo retrospectivo de 36 pacientes com falência renal secundária a nefrite lúpica, que foram tratados com diálise de longa duração. O tempo de seguimento médio destes pacientes foi de $36 \pm 39,8$ meses, e, durante o primeiro ano, houve atividade clínica do LES em 14 pacientes (38,9%). No segundo ano do acompanhamento, apenas três pacientes (12,5%) exibiram manifestações clínicas da doença, enquanto que, no quinto ano, nenhum dos oito pacientes ainda acompanhados possuía evidências clínicas do LES. Ao término do estudo, 21 pacientes permaneceram vivos, dos quais 13 (61,9%) apresentavam anticorpos

antinucleares, 11 (52,9%) possuíam valores altos de velocidade de hemossedimentação, quatro (19,0%) tinham anticorpos anti-DNA e três (14,3%) exibiam níveis baixos de C3. Transplante renal foi realizado em 11 pacientes, e após esse tratamento, nenhum desses pacientes teve manifestações renais ou sistêmicas de LES. No entanto, alguns ainda continuaram a apresentar níveis séricos baixos de anticorpos antinucleares.

Pahl *et al.* (24) estudaram retrospectivamente 12 pacientes com LES e IRT tratados com hemodiálise. Os dados clínicos e sorológicos desses pacientes foram obtidos antes, no início e após uma média de 31 meses da instituição do tratamento dialítico. No período que precedeu o aparecimento da IRT, os pacientes apresentavam doença muito ativa clinicamente, com presença comum de manifestações multissistêmicas incluindo artrite poliarticular, rash, serosite, envolvimento do sistema nervoso central, e febre. Além disso, todos os pacientes possuíam testes positivos para anticorpos antinucleares e/ou anticorpos anti-DNA. Durante o início da hemodiálise, os dados só estiveram disponíveis para dez dos 12 pacientes, sendo que, neste momento, seis pacientes (60,0%) exibiam evidências tanto clínicas quanto sorológicas de persistência da atividade do LES. No acompanhamento após a realização da hemodiálise, um paciente faleceu, sendo que seis dos 11 pacientes restantes (54,5%) continuaram a exibir algum grau de atividade clínica e sorológica da doença, apesar da redução na gravidade dos sinais e sintomas. Ocorreu remissão combinada dos parâmetros clínicos e sorológicos em quatro pacientes (36,4%), e um paciente (9,1%) atingiu apenas remissão clínica do LES.

Correia *et al.* (11) estudaram 24 pacientes com LES e IRT (definida por uma taxa de filtração glomerular abaixo de 10mL/minuto). Ocorreram 12 mortes durante o estudo, sendo que 11 delas foram durante os primeiros três meses após o início da terapia com diálise. Dessas, seis (54,5%) estiveram relacionadas com presença de LES ativo no momento do óbito. 23 pacientes

foram avaliados quanto à progressão do declínio da função renal, por um período de três meses antes do tratamento com diálise. Desses pacientes, 12 (52,2%) exibiam doença ativa clínica e sorologicamente, enquanto que, dos outros 11 com LES inativo, três possuíam sorologia positiva apesar da ausência de manifestações clínicas da doença (títulos elevados de anticorpos anti-DNA). Durante o seguimento após a progressão para IRT (tempo médio: 2,4 anos), foram acompanhados 15 pacientes que sobreviveram à época imediatamente após o início da diálise. Desses, cinco (33,3%) exibiram evidências de LES ativo (envolvimento do SNC, manifestações cutâneas, artrite, níveis diminuídos do complemento e títulos altos de anticorpos anti-DNA). Oito pacientes receberam transplante renal, e não houve evidência de atividade sorológica ou extra-renal do LES em nenhum dos casos.

Rodby *et al.* (25) reportaram oito casos de LES que evoluíram para IRT, necessitando de tratamento contínuo com diálise peritoneal. Os pacientes foram acompanhados, respectivamente, por um tempo médio de $90,1 \pm 28,8$ meses e $20,8 \pm 4,7$ meses antes e após o início do tratamento dialítico. Durante a terapia com diálise, ocorreram oito surtos clínicos de doença em sete pacientes (87,5%), cujas manifestações foram: rash, anemia com Teste de Coombs positivo, dispnéia, pericardite, febre, leucopenia, cerebrite, alopecia, mialgia e anemia hemolítica microangiopática. Um surto sorológico da doença foi definido como a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: nível anormal de C3 ou C4 que estava previamente normal (C3: 80-180mg/dL, C4: 15-50mg/dL); redução de 25,0% nos níveis de C3 ou C4 quando mantido anormal de modo persistente; aumento de cinco vezes nos títulos de anticorpo antinuclear ou de crioglobulinas. Não houve reativação exclusivamente sorológica nesses pacientes. No entanto, houve presença concomitante de atividade clínica e sorológica em sete dos oito surtos do LES. Calculou-se a taxa de ocorrência de surtos de atividade da doença por ano e os valores referentes

à época anterior à realização da diálise foram usados como os controles para a comparação com os valores encontrados após o tratamento de cada paciente. A taxa média de reativação lúpica anterior ao tratamento dialítico foi de $0,66 \pm 0,46$ surtos/ano, enquanto que após a instalação da terapia, a taxa passou a ser de $0,94 \pm 0,28$ surtos/ano (embora maior em números absolutos, a diferença não foi estatisticamente significativa).

Sires *et al.* (26) estudaram nove pacientes com IRT secundária ao LES e os dados obtidos foram comparados com 42 controles portadores de doença renal terminal não-lúpica. Todos os 51 indivíduos receberam hemodiálise regularmente. Durante a realização do tratamento com diálise, seis dos nove pacientes (66,7%) apresentaram manifestações extra-renais do LES (mensuradas pela ocorrência de hospitalizações e/ou pela intenção de modificar a terapia imunossupressora em uso). Seis pacientes com LES (66,7%) faleceram durante o seguimento do estudo, sendo que cinco deles (83,3%) exibiam evidências de doença ativa e/ou sepse no momento da morte. Comparativamente, apenas dois dos 42 controles (4,8%) foram a óbito.

Nossent *et al.* (4) revisaram os prontuários de 55 pacientes com LES e IRT, por períodos de, no máximo, quatro anos antes e após o início da terapia de reposição renal. Realizaram comparações entre dados obtidos dos períodos anterior e posterior ao uso de diálise e observaram que houve diminuição no número de pacientes com alto grau de atividade da doença (índice da atividade do LES (SLEDAI) não-renal > 10) durante a realização de diálise (8/55: 14,5%) em relação ao período que antecedeu a reposição renal (17/55: 30,9%). Além disso, aumentou o número de pacientes com completa remissão do LES (SLEDAI não-renal = 0) nos pacientes com IRT (antes da diálise: 2/55, 3,6%; após a diálise: 19/55, 34,5%).

Cheigh *et al.* (8) realizaram um estudo retrospectivo de 59 pacientes com IRT secundária a nefrite lúpica, tratados com diálise por mais de três meses. No momento em que ocorreu progressão para IRT (dentro de dois meses antes ou após o início da diálise), apenas 21 pacientes (35,6%) possuíam LES clinicamente ativo. A presença de atividade clínica e sorológica do LES declinou progressivamente durante o seguimento da terapia dialítica, e houve tendência de a diminuição das manifestações clínicas precederem o desaparecimento dos achados sorológicos. LES clinicamente ativo esteve presente em 55,4%, 6,5% e zero dos pacientes, após um, cinco e dez anos do aparecimento de IRT, respectivamente. A atividade sorológica do LES, nestes mesmos intervalos, foi observada em 78,6%, 29,0% e 22,2% dos pacientes.

Stock *et al.* (28) estudaram retrospectivamente seis pacientes do sexo feminino e raça negra, portadoras de LES e que evoluíram para IRC, tendo sido tratadas com hemodiálise e/ou diálise peritoneal. Ocorreram sete surtos de atividade da doença durante a realização de hemodiálise e diálise peritoneal (número de pacientes-meses que permaneceram em hemodiálise e em diálise peritoneal, respectivamente: $83 \pm 13,8$ e $124 \pm 20,7$). Os sintomas sistêmicos de doença ativa foram observados em quatro pacientes (66,7%), e em dois (33,3%) houve redução na atividade de doença. No entanto, após o início do tratamento com diálise, houve uma redução de 69,1% para 14,5% no número de pacientes que utilizavam doses de prednisona maiores que 30mg/dia.

Kobayashi *et al.* (16) desenvolveram um estudo com onze pacientes com LES que iniciaram tratamento com diálise. Estes pacientes foram divididos em três grupos: grupo A (pacientes em diálise temporária, descontinuada após $9,9 \pm 14,9$ meses; n=5), grupo B (paciente com morte precoce, dentro de três meses após o início da diálise; n=1) e grupo C (pacientes em diálise de manutenção, tempo médio de seguimento: 5,2 anos; n=6). A atividade clínica do LES

foi considerada presente quando havia evidência de um ou mais dos seguintes achados (não explicados por outras causas que não o lúpus): fenômeno de Raynaud, artrite, serosite, vasculite, envolvimento do sistema nervoso central, úlceras orais, desordens hematológicas. Cada parâmetro positivo correspondeu a um ponto, e o número total de pontos foi calculado para determinar o escore de atividade clínica dos pacientes. A avaliação sorológica consistiu da mensuração de: anticorpos anti-nucleares e anti-DNA, e CH50, sendo que a presença de dois ou mais testes anormais foi considerada como atividade sorológica positiva. No período que antecedeu a diálise, todos os pacientes dos grupos A e B possuíam doença clinicamente ativa, enquanto que apenas a metade (3/6) dos pacientes do grupo C exibia evidência de atividade clínica do LES. Nenhum paciente dos três grupos foi classificado como sorologicamente ativo neste período. Durante o seguimento dos pacientes sobreviventes (grupo A: 3/5; grupo B: 3/6), não foi observada atividade clínica e/ou sorológica do LES em nenhum deles.

Szeto *et al.* (19) realizaram um estudo retrospectivo com 18 pacientes portadores de IRT secundária a nefrite lúpica. Nove pacientes (50,0%) apresentaram surtos de doença durante o primeiro ano do tratamento dialítico, enquanto que os outros nove pacientes permaneceram com doença inativa. Ocorreram 32 surtos de atividade da doença durante 608 pacientes-meses após a instituição de tratamento dialítico contínuo, correspondendo a uma taxa de 0,63 surtos por ano de seguimento do estudo. Em 62,5% dos casos que tiveram atividade após a instalação da IRT, as manifestações de atividade da doença ocorreram no primeiro ano estudado. Do total de pacientes, quatro (22,2%) continuaram a ter surtos de doença durante o segundo ano de tratamento, enquanto apenas dois (11,1%) dos pacientes tiveram doença ativa após dois anos de diálise.

Krane *et al.* (23) desenvolveram um estudo retrospectivo incluindo 19 pacientes com LES e IRT. Sete desses pacientes (36,8%) foram tratados com hemodiálise, cinco (26,3%) com diálise peritoneal e sete (36,8%) foram submetidos a transplante renal. Cinco dos sete pacientes em hemodiálise (71,4%) persistiram com atividade lúpica extra-renal após o desenvolvimento da IRT, e, dos cinco pacientes que realizaram diálise peritoneal, apenas um (20,0%) teve remissão do LES. A maioria dos pacientes também continuou com a doença sorologicamente ativa (níveis de C3 abaixo do normal e presença de anticorpos anti-DNA). Além disso, 14 dos 19 pacientes estudados (73,7%) necessitaram de um aumento na terapia imunossupressora a fim de controlar a atividade do LES.

Bruce *et al.* (21) estudaram retrospectivamente 21 pacientes com LES e insuficiência renal. Esses pacientes foram comparados com um grupo controle formado por 50 indivíduos acompanhados no mesmo estabelecimento, portadores de LES e com função renal normal (apesar de terem exibido envolvimento renal prévio em algum momento no curso da doença). Os 21 pacientes foram estudados em dois estágios: (1) Insuficiência renal crônica (definida como creatinina sérica $> 200\mu\text{mol/L}$ por mais de seis meses) e (2) período de instituição de terapia dialítica. Doze pacientes compuseram o primeiro estágio e foram seguidos para avaliação das manifestações do LES durante a IRT. Os dados obtidos foram comparados com os de 24 controles, de modo que oito pacientes (66,7%) e 14 controles (58,3%) apresentaram surtos de doença durante o seguimento. Paralelamente, 13 pacientes foram acompanhados durante a realização de terapia de reposição renal (segundo estágio) a fim de se estudar a atividade do LES nesse período. Compararam-se os resultados com as informações encontradas em 26 controles, sendo que, durante um ano de acompanhamento, 7 pacientes (53,8%) e 16 controles (61,5%) tiveram surtos de ativação da doença. 10 pacientes continuaram a ser avaliados por mais um ano

além do período inicial do estudo, tendo sido observada atividade da doença em 8 (80,0%) desses pacientes. Apenas 6 pacientes puderam ser seguidos por mais dois anos, sendo que 5 (83,3%) possuíam surtos de LES.

Okano *et al.* (18) avaliaram 14 pacientes com IRT secundária a LES e tratados com hemodiálise. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença (5 pacientes: 35,7%) ou ausência de surtos (9 pacientes: 64,3%) da doença após o início da terapia com hemodiálise. No total, houve seis surtos nos cinco pacientes afetados, sendo que dois surtos ocorreram no primeiro ano depois do tratamento de reposição renal.

Lee *et al.* (17) examinaram retrospectivamente 26 pacientes diagnosticados com LES e IRT. Observaram que 14 pacientes (53,8%) possuíam elevada atividade da doença (SLEDAI não-renal maior que 10) antes da realização da diálise, enquanto que apenas três pacientes (11,5%) apresentaram o escore alto após entrarem em diálise. Também foi verificado que o máximo valor médio do escore SLEDAI não-renal foi significativamente maior nos pacientes antes do tratamento dialítico ($10,8 \pm 0,9$) do que após a diálise ($4,8 \pm 0,8$). Quando a ocorrência de todos os eventos clínicos relacionados à manifestação da doença foram considerados em conjunto, houve declínio estatisticamente significante na taxa após o desenvolvimento de IRT. No entanto, a atividade sorológica da doença persistiu na maioria dos pacientes.

Goo *et al.* (22) estudaram retrospectivamente 45 pacientes com LES que desenvolveram IRT, dos quais 21 realizaram hemodiálise (46,7%), 11 foram tratados com diálise peritoneal (24,4%) e 13 fizeram transplante renal (28,9%). Observou-se que, depois do primeiro ano de diálise (n=33), marcadores sorológicos estiveram ativos em 78,8% dos pacientes e, no segundo (n=29) e no terceiro ano (n=24), eles permaneceram ativos em 58,6% e 54,2% dos pacientes,

respectivamente. Em contraste, a atividade clínica do LES continuou ativa em 63,6% dos pacientes no primeiro ano e estava ausente em todos os pacientes após o terceiro ano de diálise.

Siu *et al.* (27) desenvolveram estudo caso-controle com 18 pacientes portadores de LES e IRT, submetidos a diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) – tempo de seguimento médio: 35,4 meses. Esses pacientes foram comparados com 36 controles (pareados para idade e sexo) não-diabéticos e realizando DPAC devido a glomerulonefrite crônica primária – tempo de seguimento médio: 36,7 meses. Durante o tratamento com diálise, nove pacientes (50,0%) exibiram evidência de doença clinicamente ativa (quatro – 22,2%: envolvimento hematológico; dois – 11,1%: vasculite; dois – 11,1%: serosite; um – 5,6%: mielite transversa). Não houve mudança estatisticamente significativa entre os níveis séricos das proteínas do sistema complemento (C3 e C4) antes e após o início da diálise peritoneal.

Ribeiro *et al.* (20) realizaram uma coorte com 57 pacientes com LES e IRT, os quais foram comparados com grupo controle composto por 57 indivíduos em hemodiálise e sem LES. Aplicando os critérios de uso de tratamento para controle do LES e/ou presença de SLEDAI não-renal > 0 para definir atividade da doença, foram encontrados 48 pacientes (84,2%) com LES ativo e 21 controles (36,8%) com doença aparentemente ativa. Ao adotar o valor de SLEDAI não-renal > 4 como definidor de atividade de LES, 28 pacientes apresentaram doença ativa nesta coorte (49,1%). A prevalência de surtos também permaneceu relativamente alta em pacientes que estiveram em diálise por mais de cinco anos (7/18, 38,9%).

Kang *et al.* (14) estudaram retrospectivamente 59 pacientes com LES que realizaram terapia de reposição renal, dos quais 28 foram submetidos a hemodiálise (tempo de seguimento: 5 ± 3 anos), 14 foram tratados com diálise peritoneal (tempo de seguimento: 5 ± 3 anos) e 17

receberam transplante renal (tempo de seguimento: 10 ± 5 anos). Dos 28 pacientes que realizaram hemodiálise, nove (32,1%) exibiram surtos de atividade da doença (definido como o aumento maior ou igual a 1,0 na avaliação global do médico, quando comparada à última consulta) durante o seguimento, enquanto que a doença ativa foi observada em apenas um paciente (5,9%) que realizou transplante renal.

VI. DISCUSSÃO

A progressão para um estado de doença renal terminal não é incomum em pacientes com LES, e muitos estudos evidenciaram que ocorre remissão da atividade clínica e/ou sorológica da doença nesse estágio de IRT. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse processo, contudo, não são completamente entendidos. Possíveis causas, postuladas atualmente, incluem:

- a) estado de imunodeficiência exercido pela uremia e comumente observado em pacientes com falência renal crônica, devido, por exemplo, ao prejuízo na fagocitose de granulócitos e na ativação celular a antígenos específicos (29). Entretanto, estudos evidenciaram que o sistema imune de pacientes realizando diálise por período prolongado tende a voltar ao normal (30;31).
- b) efeitos anti-inflamatórios exercidos pela ativação intravascular do sistema do complemento induzida por membranas de diálise;
- c) remoção, pela própria diálise, de fatores plasmáticos que induzem a reativação lúpica e/ou permanência no soro de fatores supressores da atividade do LES (13);
- d) aumento no número de células supressoras relacionado ao tratamento prolongado com hemodiálise (10). Outras evidências sugerem que: e) a própria evolução natural do LES gera uma redução na atividade da doença com o passar do tempo (8).

Na presente revisão sistemática da literatura, apesar da diversidade dos resultados encontrados, a maioria dos estudos evidenciou uma tendência de haver menor frequência de reativação de doença clínica e/ou sorológica nos pacientes com LES que evoluem para IRT (4;6-19). A interpretação das conclusões obtidas nos estudos revisados deve, contudo, ser feita com cautela, uma vez que a maioria possui caráter retrospectivo e na forma de série de casos, gerando prejuízo à sua qualidade. Como enfatizado acima, esse não foi um achado universal, e a grande variedade de conclusões obtidas esses estudos pode ser explicada por diversos fatores: a) os estudos adotaram critérios clínicos e sorológicos diferentes entre si para definir a ocorrência de

um surto de LES; b) os tempos de seguimento durante a realização de terapia com diálise foram distintos, podendo haver super ou subestimação do número de reativações da doença. Alguns estudos excluíram da análise os pacientes com LES e IRT que permaneceram menos de seis meses no tratamento com diálise (18;20-22), o que pode ter contribuído para subestimar a ocorrência de surtos da doença, visto que outros trabalhos demonstraram grande número de mortes nesses pacientes devido à própria atividade do LES (11;15). c) a utilização de grupo controle para comparação de dados não foi uma constante em todos os trabalhos, e, dentre aqueles estudos controlados, houve variação nas características dos controles utilizados – principalmente quanto à presença ou ausência de LES nesses indivíduos. d) uso de tipos diferentes de terapia de reposição renal entre os estudos (hemodiálise, diálise peritoneal, transplante renal), embora alguns autores (4;22) tenham demonstrado ausência de diferenças estatisticamente significantes entre pacientes submetidos a hemodiálise comparados com os que realizaram diálise peritoneal. Nesse sentido, Goo *et al.* (22) encontraram que a atividade da doença mensurada pelo escore SLEDAI não foi significativamente diferente entre os três grupos que realizaram hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal. Entretanto, o SLEDAI máximo de seguimento após a realização dos tratamentos aumentou de modo significativo no grupo que foi submetido à diálise peritoneal ($7,4 \pm 3,7$) quando comparado com as outras terapias (hemodiálise: $5,0 \pm 3,6$; transplante renal: $2,2 \pm 1,5$).

De nota, nove dos 24 artigos revisados (37,5%) evidenciaram que a atividade clínica e/ou sorológica do LES após o desenvolvimento de IRT manteve-se em níveis similares ou maiores que aqueles observados no período que antecedeu a falência renal, ou a reativação da doença ocorreu em pelo menos metade dos pacientes (20-28). Krane *et al.* (23) estudaram 19 pacientes com LES e IRT, dos quais 84% consistiam de mulheres de raça negra. A análise da taxa de

ocorrência de todos os eventos relacionados ao LES, nesse trabalho, evidenciou que a atividade da doença foi significativamente maior nos pacientes após a realização do tratamento com hemodiálise ou diálise peritoneal. Os autores propuseram que esse achado pode ter decorrido das características dos próprios pacientes, os quais eram, na sua maioria, mulheres negras de baixa condição socioeconômica, uma vez que tem sido demonstrado previamente que a raça e os fatores socioeconômicos são importantes contribuintes para o prognóstico ruim do LES (32-35). Além disso, pode ter ocorrido um viés por se tratar de um estudo retrospectivo, e os autores incluíram manifestações muito inespecíficas (com febre, pericardite e pleurite), nem sempre correlacionadas com dados sorológicos, como definidoras de atividade do LES. Esses fatos podem explicar uma possível superestimação da ativação da doença.

Rodby *et al.* (25) encontraram um aumento (apesar de não estatisticamente significativo) na taxa de surtos/ano após o tratamento com diálise de pacientes com LES e IRT (antes da diálise: $0,66 \pm 0,46$ surtos/ano; após: $0,94 \pm 0,28$ surtos/ano). Além dos vieses supracitados quanto a um estudo de caráter retrospectivo e baseado na revisão de dados clínicos e sorológicos de prontuários, outra causa possível para os valores elevados de reativação do LES pode ter decorrido do uso de diálise peritoneal em todos os oito pacientes investigados. Os mecanismos imunossupressores relacionados com terapia dialítica estão bem estabelecidos apenas para a hemodiálise.

Uma observação relevante é o comportamento da doença após o transplante renal, condição em que os pacientes se mantêm utilizando drogas imunossupressoras visando evitar o desenvolvimento de rejeição ao órgão transplantado. Correia *et al.* (11) observaram que, de oito pacientes transplantados, quatro continuaram com função normal dos enxertos (dois faleceram e dois retornaram ao tratamento com diálise após rejeição aguda). Além disso, não houve

manifestação sorológica ou extrarrenal do LES nos casos de sucesso do transplante. Cheigh *et al.* (7) analisaram onze pacientes que receberam transplante renal e, desses, sete (63,6%) continuaram com o rim transplantado e funcionando, sem manifestações clínicas renais ou sistêmicas do LES e alguns indivíduos permaneceram com títulos séricos baixos de anticorpos antinucleares. Por outro lado, Krane *et al.* (23) evidenciaram que, dos sete pacientes submetidos a transplante renal, cinco (71,4%) continuaram a exibir manifestações extrarrenais do LES, tornando necessário o uso de doses maiores de prednisona nestes casos. Esses dados mostram que, apesar de ser incomum a reativação do LES em pacientes com IRT e posteriormente transplantados, alguns pacientes podem persistir com doença ativa clínica e/ou sorologicamente.

Ao lidar com pacientes com LES e IRT, o reumatologista deve estar atento para a possível presença de um processo infeccioso, o que pode levar à incerteza na definição de que os achados clínicos e laboratoriais devem-se apenas à reativação do LES ou a uma infecção, ou, ainda, a uma coexistência de ambos. O estado urêmico desses pacientes pode contribuir para uma imunossupressão que os tornam mais vulneráveis à colonização por diversos agentes infecciosos. Além disso, a própria diálise pode favorecer a veiculação de microorganismos. O uso de parâmetros inespecíficos (como febre, pleurite e pericardite) para caracterizar um surto de LES pode gerar uma falha na mensuração de eventos que realmente estejam relacionados com a doença e que necessitariam de aumento nas doses ou mudança da terapia instituída. A correlação desses achados inespecíficos com dados sorológicos (diminuição das proteínas do sistema do complemento e aumento de níveis de anticorpos antinucleares como o anti-DNA, por exemplo), contudo, torna mais provável que haja reativação do LES. Uma vez que surtos da doença lúpica em pacientes com IRT não é um evento incomum, o tratamento de manifestações extrarrenais da

doença deve ser considerado e instituído, desde que seja afastada a presença de um processo infeccioso.

Broder *et al.* (36) estudaram, recentemente, 80 pacientes com LES que realizaram terapia de reposição renal. Desses, 22 (27,5%) eram acompanhados regularmente por reumatologista (duas visitas ou mais, por ano) e 58 (72,5%) tinham acompanhamento irregular (menos de duas visitas por ano). Observaram que os pacientes com seguimento freqüente após o início da diálise exibiram taxas de sobrevivência em quatro anos significativamente maiores que aqueles acompanhados de forma infreqüente. Além disso, pacientes tratados apenas com prednisona tiveram índices de sobrevivência similares aos que não receberam tratamento algum. Do mesmo modo, a taxa de sobrevida foi semelhante entre pacientes que receberam combinação de prednisona e hidroxicloroquina e aqueles que fizeram uso de outras terapias imunossupressoras. Esse foi o primeiro trabalho da literatura a investigar a associação entre o número de visitas ao serviço de reumatologia e o uso de imunossupressores com a sobrevida após o desenvolvimento de IRT. Apesar das limitações quanto ao desenho retrospectivo e ao número pequeno da amostra estudada, as evidências sugerem que pacientes com LES em diálise podem estar sendo classificados erroneamente como inativos, o que leva a um sub-tratamento da doença e aumento das taxas de mortalidade. Permanece também a questão de que o maior índice de sobrevivência que costuma ser encontrado em pacientes com LES e IRT submetidos a transplante renal (comparados aos que realizam diálise apenas) pode decorrer de um controle mais rigoroso da doença com terapia imunossupressora nesses indivíduos.

VII. CONCLUSÕES

1. A maioria dos estudos evidenciou uma tendência de haver menor frequência de reativação de doença clínica e/ou sorológica nos pacientes com LES que evoluem para IRT. Entretanto, a interpretação dos dados deve ser feita com cautela, tendo em vista a grande diversidade de resultados encontrados e a qualidade questionável de certos estudos.

2. O reumatologista deve estar atento para a correta identificação de uma possível reativação da doença, permitindo a instituição de terapia adequada.

3. Novos estudos de caráter prospectivo e com maior número de pacientes tornam-se necessários para melhor definir o comportamento do LES em pacientes com doença renal terminal. Além disso, a padronização de critérios para definir a presença de um surto de atividade da doença é uma questão ainda não bem definida.

VIII. SUMMARY

DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND END-STAGE RENAL FAILURE: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Background: The progression to terminal renal failure is not unusual in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), demanding renal replacement therapy. Previous studies have demonstrated remission of clinical and/or serological evidence of disease activity in these individuals that develop end-stage renal disease (ESRD). On the other hand, the persistence of lupus activity among patients undergoing long-term dialysis is not rare. **Objective:** To define, by means of a systematic review, the course of SLE activity in patients that evolved to ESRD. **Material and Methods:** The information was obtained through searches for articles in the MEDLINE (1966 to 2011), SCielo and LILACS databases, using the following key words: “*chronic renal failure*”, “*systemic lupus erythematosus*”, “*end-stage renal disease*”, “*lupus activity*”, “*lupus flare*”, “*renal replacement therapy*” and the corresponding translations in Portuguese. **Results:** 24 articles were found, which evaluated the degree of lupus activity in patients with ESRD. 15 of these studies observed a substantial reduction of the clinical and/or serological disease after ESRD, while nine articles found that the frequency of disease clinical and/or serological active was similar to the period that preceded the terminal renal failure or the reactivation occurred at least in 50% of the patients studied. **Conclusion:** The majority of studies showed lower rates of lupus flares in patients that evolve to ESRD. Nevertheless, interpretation of these data should be regarded with prudence. The rheumatologist should be prepared to correctly recognize a possible episode of disease reactivation, performing adequate therapy.

Key Words: 1. Systemic lupus erythematosus; 2. End-stage renal disease; 3. Hemodialysis; 4. Peritoneal dialysis.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995 Apr;97(4):79, 83, 86.
- (2) Liang CC, Huang CC, Wang IK, Chang CT, Chen KH, Weng CH, et al. Impact of renal survival on the course and outcome of systemic lupus erythematosus patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2010 Feb;14(1):35-42.
- (3) Mojcik CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996 Jul;101(1):100-7.
- (4) Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE. *Am J Med* 1990 Aug;89(2):169-74.
- (5) Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JR, Forouzes S, et al. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982 Feb;72(2):209-20.
- (6) Brown CD, Rao TKS, Maxey RW, Butt KMH, Friedman EA. Regression of clinical and immunological expression of systemic lupus erythematosus (SLE) consequent to development of uremia. *Kidney International* 1979;16:884.
- (7) Cheigh JS, Stenzel KH, Rubin AL, Chami J, Sullivan JF. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic renal failure. *Am J Med* 1983 Oct;75(4):602-6.
- (8) Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, Tapia L, Sullivan JF, Stubenbord W, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis* 1990 Sep;16(3):189-95.
- (9) Coplou N, Siegel R, Fries J. Hemodialysis on end-stage lupus nephritis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973;19:302-4.
- (10) Coplou NS, Diskin CJ, Petersen J, Swenson RS. The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1983 Jan 27;308(4):186-90.
- (11) Correia P, Cameron JS, Ogg CS, Williams DG, Bewick M, Hicks JA. End-stage renal failure in systemic lupus erythematosus with nephritis. *Clin Nephrol* 1984 Dec;22(6):293-302.
- (12) Fries JF, Powers R, Kempson RL. Late-stage lupus nephropathy. *J Rheumatol* 1974 Jun;1(2):166-75.

- (13) Jarrett MP, Santhanam S, Del GF. The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1983 Jul;143(7):1353-6.
- (14) Kang SH, Chung BH, Choi SR, Lee JY, Park HS, Sun IO, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 2011 Mar;26(1):60-7.
- (15) Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, Beary JF, Mouradian J, Cheigh JS. "End-stage" lupus nephritis: clinical course to and outcome on dialysis. Experience with 39 patients. *Medicine (Baltimore)* 1981 Jul;60(4):277-87.
- (16) Kobayashi M, Iitsuka T, Ishizu T, Hirayama K, Igarashi M, Yamaguchi N, et al. Clinicopathological study of dialysis patients with lupus nephritis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1995 Aug;37(8):456-61.
- (17) Lee PT, Fang HC, Chen CL, Chiou YH, Chou KJ, Chung HM. Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: a cohort of Chinese patients. *Lupus* 2003;12(11):827-32.
- (18) Okano K, Yumura W, Nitta K, Uchida K, Ohnuki T, Kawashima A, et al. Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis. *Intern Med* 2001 Jul;40(7):598-602.
- (19) Szeto CC, Li PK, Wong TY, Leung CB, Lui SF. Factors associated with active systemic lupus erythematosus after endstage renal disease. *J Rheumatol* 1998 Aug;25(8):1520-5.
- (20) Ribeiro FM, Leite MA, Velarde GC, Fabris CL, Santos RC, Lugon JR. Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol* 2005 Nov;25(6):596-603.
- (21) Bruce IN, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB. Extrarenal disease activity in systemic lupus erythematosus is not suppressed by chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. *J Rheumatol* 1999 Jul;26(7):1490-4.
- (22) Goo YS, Park HC, Choi HY, Kim BS, Park YB, Lee SK, et al. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J* 2004 Apr 30;45(2):199-206.
- (23) Krane NK, Burjak K, Archie M, O'donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999 May;33(5):872-9.
- (24) Pahl MV, Vaziri ND, Saiki JK, Upham T, Ness R. Chronic hemodialysis in end-stage lupus nephritis: changes of clinical and serological activities. *Artif Organs* 1984 Nov;8(4):423-8.

- (25) Rodby RA, Korbet SM, Lewis EJ. Persistence of clinical and serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med* 1987 Oct;83(4):613-8.
- (26) Sires RL, Adler SG, Louie JS, Cohen AH. Poor prognosis in end-stage lupus nephritis due to nonautologous vascular access site associated septicemia and lupus flares. *Am J Nephrol* 1989;9(4):279-84.
- (27) Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH, Mok CC. Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Dec;20(12):2797-802.
- (28) Stock GG, Jr., Krane NK. Treatment of end-stage renal disease due to lupus nephritis: comparison of six patients treated with both peritoneal and hemodialysis. *Adv Perit Dial* 1993;9:147-51.
- (29) Kaul H, Girndt M, Sester U, Sester M, Kohler H. Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T-cell activation in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000 Apr;35(4):611-6.
- (30) Holdsworth SR, Fitzgerald MG, Hosking CS, Atkins RC. The effect of maintenance dialysis on lymphocyte function. I. Haemodialysis. *Clin Exp Immunol* 1978 Jul;33(1):95-101.
- (31) Kauffman CA, Manzler AD, Phair JP. Cell-mediated immunity in patients on long-term haemodialysis. *Clin Exp Immunol* 1975 Oct;22(1):54-61.
- (32) Austin HA, III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994 Feb;45(2):544-50.
- (33) Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Oct;18(10):2039-46.
- (34) Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991 Oct;91(4):345-53.
- (35) Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med* 1990 Apr;150(4):849-53.
- (36) Broder A, Khattri S, Patel R, Putterman C. Undertreatment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Endstage Renal Failure Is Associated with Increased All-cause Mortality. *J Rheumatol* 2011 Nov;38(11):2382-9.

X. ANEXOS

ANEXO I. Carta de aceitação do artigo submetido à publicação, enviada pelo editor.

ANEXO II. Artigo publicado na revista *Clinical Rheumatology*, em 14 de Março de 2012.

ANEXO I

CARTA DE ACEITAÇÃO

01-Feb-2012

Dear Prof. Santiago:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE" in its current form for publication in the *Clinical Rheumatology*. Your paper will be processed by the publisher as expeditiously as possible.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the *Clinical Rheumatology*, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Prof. Paul Davis

Editor-in-Chief, *Clinical Rheumatology*

clinrheu@ualberta.ca

Disease activity in systemic lupus erythematosus patients with end-stage renal disease: systematic review of the literature

Patrícia Mattos & Mittermayer B. Santiago

Received: 10 January 2012 / Accepted: 1 February 2012 / Published online: 14 March 2012
Clinical Rheumatology 2012

Abstract It is not unusual that patients with systemic lupus erythematosus (SLE) progress to terminal renal failure and subsequently require renal replacement therapy. Previous studies have shown that clinical and/or serological remission in patients with SLE is common in those who develop end-stage renal disease (ESRD). On the other hand, the persistence of lupus activity among patients undergoing long-term dialysis is not rare, either. The aim of this study is to define, by means of a systematic review, the course of SLE activity in patients who developed ESRD. Data were obtained through searches for articles in the MEDLINE (1966 to 2011), SCielo, and LILACS databases, using the following keywords: “chronic renal failure”, “systemic lupus erythematosus”, “end-stage renal disease”, “lupus activity”, “disease activity”, “lupus flare”, “hemodialysis”, and “renal replacement therapy” and their corresponding translations in Portuguese. Twenty-four articles were found which evaluated the degree of lupus activity in patients with ESRD. Fifteen of these studies spoke of a substantial reduction of clinical and/or serological activity after the development of ESRD, while nine articles found that the amount of clinical and/or serological activity was similar to that of the phase prior to terminal renal failure, or it occurred in at least 50% of the patients studied. Although the majority of studies showed that lupus flares tend to decrease in frequency in patients who develop ESRD, in this scenario, one should be

prepared to correctly diagnose a recurrence of the disease, as well as to perform appropriate therapy.

Keywords: Disease activity · End-stage renal disease · Lupus flare · Renal replacement therapy · Systemic lupus erythematosus

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune and chronic disease that remains with an unknown cause. Probable risk factors include genetic predisposition, deficiency of proteins of the complement system, use of drugs, and environmental factors. The variety of SLE manifestations includes abnormalities on skin, kidneys, lungs and musculoskeletal, cardiovascular, gastrointestinal, neuropsychiatric, hematologic, and immunologic systems [1]. Renal involvement is a common characteristic of SLE and frequently occurs in the first years of disease [2]. Recent data show that more than 50% of patients with SLE will develop a clinically relevant nephritis at some point during the course of their disease, and in 20% of these patients, the renal damage progresses to end-stage renal disease (ESRD) [3– 5], making it necessary long-term dialysis or kidney transplantation.

Previous studies that evaluated the SLE activity by clinical and serological parameters in those patients with ESRD, showed a decline on manifestations of the disease at this point [4, 6– 19]. Possible causes for that decrease includes immunodeficiency related to the uremic state or dialysis and a probable natural evolution of the disease [20]. On the other hand, SLE reactivation during dialysis treatment is not rare [20– 28]. Therefore, as there is a considerable number of patients with SLE who progress to ESRD and need renal replacement therapy, it is relevant to review the evidences of the literature regarding the disease activity in these

P. Mattos · M. B. Santiago
Federal University of Bahia,
Salvador, Brazil
e-mail: mitter@svn.com.br

M. B. Santiago
Serviços Especializados em Reumatologia (SER) da Bahia,
Salvador, Brazil

individuals. A confounding and not uncommon condition at this clinical scenario is the presence of infectious diseases, which brings an uncertainty on the definition if the clinical features are caused by SLE reactivation or by a secondary infection.

Material and methods

Inclusion/exclusion criteria of the studies

In the present study, we included articles (case–control, cohort, or cross-sectional type studies) that used clinical and/or serological parameters to evaluate disease activity in patients with SLE and ESRD who required renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis, or kidney transplantation). There was no restriction regarding the language and year of publication. Review articles and case reports with less than five patients were excluded from the study.

Sources of research

Information was obtained searching articles in MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD), SCielo, and LILACS databases, from 1966 to 2011 using the following keywords: “chronic renal failure”, “systemic lupus erythematosus”, “end-stage renal disease”, “lupus activity”, “disease activity”, “lupus flare”, “hemodialysis”, and “renal replacement therapy” and the corresponding translation in Portuguese. Relevant references cited in the articles obtained were also analyzed.

Methodology

From the articles included in the study, a systematic review was performed with the objective of evaluating the frequency of reactivation of the disease in patients with SLE and ESRD.

Results

Twenty-four articles were found that evaluated the degree of SLE activity in patients who evolved to ESRD and required dialysis treatment and/or renal transplantation. Sixteen studies were series of cases, six were retrospective cohorts, one study was a prospective cohort, and another one was a case–control. Fifteen articles observed a substantial reduction of the clinical and/or serological disease after ESRD, while nine articles found that the frequency of disease activity was similar to the period preceding the terminal renal failure or the reactivation occurred at least in 50% of the patients studied. The details of these articles are presented below, following a chronological order of publication.

Coplon et al. [9] performed a study with ten SLE patients

with ESRD, followed by a mean time of 14.3 months during dialysis therapy. The patients were studied in three periods of the disease: period I—ESRD pre-dialysis; period II— during hemodialysis; and period III—prior to kidney trans-plantation. During the third period, only two (25%) of eight patients who continued to be followed up exhibited manifestations of disease activity. Moreover, antinuclear anti-body (ANA) titers declined at this stage of disease and the anti-DNA antibodies only remained present in one patient (13%).

Fries et al. [12] studied 13 SLE patients and compared the data obtained at two stages of their disease: early stage—the first moment at which there was adequate documentation about renal involvement—and late stage—the period of chronic renal insufficiency when the patients started on dialysis. In the early stage of disease, anti-DNA antibodies titer was high in 12 patients (92%) and serum complement levels were reduced in all patients. All of them were treated with high doses of prednisone (40–120 mg/day) and nine (69%) also needed immunosuppressive drugs to control the disease. In contrast, at the late stage, 11 patients (85%) had no anti-DNA antibodies and the level of the components of complement increased when compared to the early stage. The corticosteroid dose was significantly reduced in almost every patient without evidence of disease reactivation. Only one patient (8%) continued to show manifestations of active disease.

Brown et al. [6] described 30 patients with SLE who progressed to renal insufficiency, 24 of them were treated by long-term hemodialysis and six received kidney allo-graft. At the period that preceded ESRD, 29 (97%) patients exhibited arthritis and 24 (80%) had skin rash. After progression to ESRD, these clinical manifestations were present in only four (13%) of them. In respect to serological parameters, ANAs were positive in 21 of 24 patients (88%) at the pre-ESRD stage and in 6 of 24 patients (25%) after renal failure. Moreover, low serum levels of C3 were found in 23 of 26 patients (88%) before dialysis and in only 2 of 22 patients (9%) at the period posterior to ESRD.

Kimberly et al. [15] analyzed 39 patients with SLE under dialysis treatment. Eight patients died during the first 3 months of dialysis due to SLE activity, and another seven patients died after these three initial months, without active disease. In the remaining patients who underwent long-term dialysis (total, 24), there was clear evidence of lupus activity in only two of them (8%). One patient had a possible reactivation during an infectious process, while another exhibited a mild exacerbation of disease.

Coplon et al. [10] studied 28 patients with ESRD secondary to SLE who underwent long-term hemodialysis.

During the follow-up, 12 patients received one or more kidney allograft and two were subsequently treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. After a few months after the beginning of ESRD, clinical activity of non-renal SLE declined considerably, and only three patients (11%) continued to present disease clinically active (mild arthralgia). Prior to the development of ESRD, all 28 patients had high ANA titers, and 26 of them had also hypocomplementemia. Two months after the initiation of hemodialysis, ANA titers decreased significantly from an average of 1:433 to 1:90 and the mean value of C3 increased from 51 to 89 mg/dL (normal, 90–210 mg/dL). Furthermore, eight patients (28%) recovered from ESRD and were able to discontinue their hemodialysis therapy.

Jarrett et al. [13] retrospectively analyzed 14 patients with SLE (mean follow-up time of 3.1 ± 1.8 years) and compared to the period preceding the progression to ESRD in these patients (mean follow-up time of 6.7 ± 6.3 years). After the development of ESRD, there was a great decline in the clinical manifestations of SLE. Serum samples were available only for 6 of the 14 patients and there was no evidence of SLE serologically active (all patients had negative anti-DNA antibodies and rheumatoid factor, besides normal levels of complement).

In a retrospective study of 36 patients with renal failure secondary to lupus nephritis under long-term dialysis, Cheigh et al. observed clinical activity of SLE in 14 patients (38.9%) in the first year of the dialysis. In the second year, only three patients (12.5%) exhibited clinical manifestations of the disease, while none of the eight patients who were followed until the fifth year showed clinical evidence of SLE. Renal transplantation was performed in 11 patients, and after this procedure, none of the patients had renal or systemic manifestation of lupus [7].

Clinical and serological data of 12 patients with SLE and ESRD treated by hemodialysis were collected before, during, and after a mean period of 31 months from the initiation of dialysis. In the period that preceded the appearance of ESRD, patients exhibited a very active disease with multi-systemic manifestations, including polyarticular arthritis, skin rash, serositis, central nervous system involvement, and fever. Furthermore, all patients had positive tests for ANA and/or anti-DNA antibodies. After the beginning of hemodialysis, data were available only for 10 of the 12 patients, and at this time, six patients (60%) exhibited clinical and serological evidences of SLE activity. In the follow-up period, one patient died and 6 of the 11 remaining patients (54%) continued to have some degree of clinical and serological disease activity, despite of the reduction in the severity of the signs and symptoms. Combined remission of clinical and serological parameters occurred in four patients (36%) and another one (9%) reached only clinical remission of SLE [24].

In a series of 138 patients with lupus nephritis, 26 reached

ESRD and 24 received replacement therapy [11]. From 15 patients who survived after the beginning of dialysis, five (33%) had evidences of active SLE (central nervous system involvement, skin manifestations, arthritis, reduced levels of complement, and high titers of anti-DNA antibodies). Eight patients received kidney allograft and there was no evidence of serological or extrarenal disease activity in none of the cases.

Rodby et al. [25] reported eight cases of SLE who progressed to ESRD, requiring treatment with continuous peritoneal dialysis. The patients were followed for a mean time of 90.1 ± 28.8 and 20.8 ± 4.7 months, before and after the beginning of dialysis, respectively. During dialysis, there were eight clinical flares in seven patients (87.5%), whose manifestations included skin rash, hemolytic anemia, pericarditis, fever, leukopenia, cerebritis, alopecia, and myalgia. The rate of flare per year was calculated and the values from the period before dialysis were used as controls for comparison with the values after treatment in each patient. The mean rate of flares prior to dialysis was 0.66 ± 0.46 flares/year, while after the beginning of this therapy, the rate was 0.94 ± 0.28 flares/year. Although higher in absolute values, the difference did not reach statistical significance.

Sires et al. [26] studied nine patients with ESRD secondary to SLE on hemodialysis. Six (67%) presented extrarenal SLE manifestations (measured by the occurrence of hospitalizations and/or the intent of the physician to alter the immunosuppressive prescription). Six patients died during the study, five of which (83%) had evidence of active disease and/or sepsis at the time of death.

Nossent et al. [4] reviewed the records of 55 patients with SLE and ESRD. A comparison was made between the period pre- and post-dialysis, and it was observed that there was a reduction in the number of patients with high disease activity [non-renal SLE disease activity index (SLEDAI) >10] during dialysis (8/55, 14%) when compared to the time that preceded the renal replacement therapy (17/55, 31%).

Cheigh et al. [8] in an extension of their previous study included 59 patients with ESRD secondary to lupus nephritis and treated by long-term dialysis (more than 3 months). Within 2 months before or after the initiation of dialysis, only 21 patients (36%) had a clinically active disease. The presence of clinical and serological SLE activity progressively declined during the dialysis treatment and the reduction in clinical manifestations tended to precede the disappearance of the serological findings. Clinically active SLE was present in 55.4%, 6.5%, and 0% of patients after 1, 5, and 10 years after the progression to ESRD, respectively. The serological activity of SLE was observed in 78.6%, 29.0%, and 22.2%, respectively.

Stock et al. [28] retrospectively studied six black patients with SLE and ESRD on dialysis. The systemic symptoms of

active disease were detected in four patients (67%) and two (33%) exhibited reduction in disease activity. However, after the beginning of renal replacement therapy, there was a decline from 69.1% to 14.5% in the number of patients using prednisone in dose higher than 30 mg/day.

Kobayashi et al. [16] studied 11 patients with SLE who started on dialysis. These patients were divided in three groups: group A (patients in temporary dialysis), n05; group B (patients with early death, within 3 months after the beginning of dialysis), n01; and group C (patients on long-term dialysis), n06. At the latest follow-up, three of six patients from group C were still alive and they showed no signs of clinical or serological activity.

Szeto et al. [19] studied 18 patients with ESRD second-ary to lupus nephritis. Nine patients (50%) presented disease reactivation during the first year of dialysis, 22% continued to have disease flares during the second year of treatment, while only 11% of patients exhibited active disease after 2 years of dialysis. On the other hand, Krane et al. [23] described 19 patients with SLE and ESRD. Seven under-went hemodialysis, five underwent peritoneal dialysis, and seven underwent renal transplantation. Five of the seven patients on hemodialysis (71%) continued to have extrarenal lupus activity after ESRD, and from the five patients on peritoneal dialysis, only one (20%) had SLE remission. The majority of patients also continued with a serologically active disease (C3 levels below the normal and presence of anti-DNA antibodies). Furthermore, 74% of the studied patients required an increase in the immunosuppressive therapy in order to have the disease activity controlled.

Bruce et al. [21] retrospectively studied 21 patients with SLE and renal failure. These patients were compared to a control group of individuals with SLE and normal renal function (although they have exhibited previous renal involvement at some point of their disease) followed at the same institute. The 21 patients were analyzed in two stages:

(1) chronic renal failure (defined as a serum creatinine >200 $\mu\text{mol/L}$ for more than 6 months) and (2) period when dialysis was initiated. Twelve patients composed the first stage. Data of these patients were compared to those from 24 controls and they observed that eight patients (67%) and 14 controls (58%) had lupus flares. Thirteen patients were studied in the second stage and compared to 26 controls, and after 1-year, seven patients (54%) and 16 controls (62%) showed evidence of disease reactivation. Ten patients were evaluated after 1 year and the disease activity was observed in eight (80%) of these patients. Only six patients were evaluated after 2 years and five (83%) exhibited flares.

Okano et al. [18] evaluated 14 patients with ESRD secondary to SLE on hemodialysis. The patients were divided in two groups according to the presence (five patients, 36%) or

absence of lupus flares (nine patients, 64%) after the beginning of the renal replacement therapy.

Lee et al. [17] examined 26 patients diagnosed with SLE and ESRD. It was observed that 14 patients (54%) had a high disease activity (non-renal SLEDAI >10) before the initiation of dialysis, and only three patients (12%) exhibited this elevated score after the renal replacement treatment.

Goo et al. [22] retrospectively studied 45 patients with SLE and ESRD. It was observed that after the first year of dialysis, serological markers of the disease were present in 80% of the patients. In the second and the third year, they remained active in 60% and 52% of the patients, respectively.

A case–control study with 18 patients diagnosed with SLE and ESRD on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and 36 nondiabetic controls (matched for age and gender) who performed CAPD due to primary chronic glomerulonephritis was performed. During the dialysis treatment, nine SLE patients (50%) exhibited evidence of a clinically active disease (four hematological involvement; two vasculitis; two serositis; and one transverse myelitis). There was no statistically significant change between the serum levels of C3 and C4 before and after the beginning of peritoneal dialysis [27].

Ribeiro et al. [20] performed a cohort including 57 patients with SLE and ESRD and compared with a control group of 57 non-lupus individuals all under hemodialysis. Applying the criteria non-renal SLEDAI >0, use of at least 20 mg/day of prednisone, and/or any dose of another activity-controlling drug to define disease activity, it was observed that 48 patients (84%) had an active SLE and 21 controls (37%) exhibited an “apparently active” disease. By adopting the score of non-renal SLEDAI >4 as lupus activity, still 48% of the patients had disease activity. The prevalence of lupus flare also remained relatively high in the patients on dialysis for more than 5 years (7/18, 39%).

Kang et al. [14] retrospectively studied 59 patients with SLE who underwent renal replacement therapy, 28 underwent hemodialysis, 14 underwent peritoneal dialysis, and 17 received kidney allograft. Nine (32%) of the 28 patients who were on hemodialysis exhibited lupus flares (defined as an increase higher or equal to 1.0 on a physician’s global assessment, as compared to the last visit), while the active disease was observed in only one patient (6%) who underwent renal transplantation.

Discussion

Progression to ESRD is not rare in patients with SLE and a large number of studies have shown a decrease in clinical and/or serological activity at this stage of the disease. The pathophysiological mechanisms involved in this process, however, are not entirely known. Possible causes include: (a) an immunodeficiency status caused by uremia due to, for

example, an impaired granulocyte-induced phagocytosis and cell activation to specific antigens [29]. However, studies have shown that the immune system of patients under long-term dialysis tends to recover its normal function [30, 31]; (b) removal, through dialysis itself, of plasma factors that induce lupus reactivation and/or the permanence of factors that suppress SLE activity [13]; and (c) an increase in the number of suppressor cells related to the long-term treatment with hemodialysis [10].

In the present systematic review, in spite of the diversity of the results of the published studies, the majority of these showed a trend to a lower frequency of clinical and/or serological reactivation of the disease in patients with SLE who progress to ESRD (Table 1) [4, 6– 19]. However, the interpretation of this conclusion should be done with prudence, since the majority of the studies had a retrospective design and they were generally series of cases. As pointed out above, the diminishing in the disease activity after ESRD was not a universal finding, and there may be various explanations for the great variability of the results found in the studies, such as: (a) adoption of different clinical and serological criteria to define a lupus flare; (b) the follow-up period after dialysis was very distinct and might have over- or underestimated the number of disease reactivations. Some studies excluded from the analysis patients with SLE and ESRD who remained less than 6 months in dialysis [18, 20– 22], what may have contributed to underestimate the occurrence of lupus flares, as some articles showed greater number of deaths related to SLE activity in the beginning of the dialysis [11, 15]; (c) the use of a control group for comparison was not a constant in every study, and among those controlled, there was a large variation in the characteristics of the controls—mainly in respect of the presence or absence of SLE; and (d) the adoption of different types of renal replacement therapy between the studies (hemodialysis, peritoneal dialysis, and renal transplantation), although some authors [4, 22] have demonstrated a lack of statistically significant differences in patients undergoing hemodialysis when compared to those treated by peritoneal dialysis. Accordingly, Goo et al. [22] found that the disease activity measured by SLEDAI did not significantly differ among the group of patients who were treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, or renal transplantation.

Of note, 9 of the 24 reviewed articles (37.5%) showed that the clinical and/or serological SLE activity after ESRD remained in a similar or higher level than the one observed in the period that preceded the renal failure, or the disease reactivation occurred at least in half of the patients [20– 28]. Thus, Krane et al. [23] studied 19 patients with SLE and

ESRD, of which 84% were black women. The rate of occurrence of all events related to SLE, in this article, was significantly higher after hemodialysis or peritoneal dialysis. The authors suggested that this finding might have occurred due to the characteristics of the patients themselves, who were mostly black women with low socioeconomic status. It has been previously demonstrated that the ethnicity and the socioeconomic factors are important contributors to an unfavorable SLE prognosis [32– 35]. Furthermore, there may be some biases in that study because of its retrospective design and the authors included unspecific manifestations as definers of activity such as fever, pericarditis, and pleuritis that were not always correlated with serological data. These facts could explain a possible overestimation of the disease reactivation. Similarly, Rodby et al. [25] found an increase (despite of not statistically significant) in the rate of flares/year after dialysis in patients with SLE and ESRD (before dialysis, 0.66 ± 0.46 flares/year; after, 0.94 ± 0.28 flares/year). That study also had the limitation imposed by its retrospective design.

A relevant observation from this review was the course of the disease after renal transplantation, a condition in which the patients remain in use of immunosuppressive drugs in order to avoid the rejection of the transplanted organ. Correia et al. [11] observed that from eight patients who received a kidney allograft, four kept a normal function of the graft (two died and two returned to dialysis after acute rejection). Moreover, there was no serological or extrarenal manifestation of SLE in those cases who had a successful transplantation. Cheigh et al. [7] analyzed 11 patients who received a kidney allograft and seven of these (64%) continued with the transplanted kidney functioning well, without systemic or renal clinical manifestations of SLE, although some individuals remained with low ANA titers. On the other hand, Krane et al. [23] showed that from seven patients submitted to renal transplantation, five (71%) continued to exhibit extrarenal SLE manifestations, making it necessary to use higher doses of prednisone. These data show that occasionally transplanted SLE patients may persist with clinical and/or serologically active disease.

When dealing with patients with SLE and ESRD, the rheumatologist must pay attention to the possibility of the presence of an infectious process mimicking a reactivation of the disease. The uremic status contributes to the immunosuppression making the patients potentially vulnerable to the colonization by several infectious agents. Moreover, the dialysis itself may facilitate the spreading of infection. The definition of lupus flare based exclusively on unspecific clinical parameters may lead to a misdiagnosis with disastrous consequence. Serological parameters such as lower C3 and C4 levels anti-higher titers of anti-DNA antibodies may

Table 1 Main characteristics of the published studies on the course of SLE activity in patients who evolved to ESRD

First author (reference)	Year	Origin	Studied patients	Frequency of SLE activity before ESRD (%) ^a	Frequency of SLE activity after ESRD (%)	Main findings
Coplon et al. [9]	1973	USA	10 SLE+ESRD	NA	2/8 (25.0)	Association between ESRD and reduction of SLE activity ^b
Fries et al. [12]	1974	USA	13 SLE+ESRD	12 (92.3) ^d 12 (92.3) ^c	1 (7.6)	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Brown et al. [6]	1979	USA	30 SLE+ESRD	29/30 (96.6), arthritis 21/24 (87.5), ANA+	4/30 (13.3), arthritis 6/24 (25.0), ANA+	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Kimberly et al. [15]	1981	USA	39 SLE+ESRD+36 C (SLE without ESRD)	NA	2/24 (8.3)	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Coplon et al. [10]	1983	USA	28 SLE+ESRD	22 (78.5)	3 (10.7)	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Jarrett et al. [13]	1983	USA	14 SLE+ESRD+62 C (LTD, without SLE)	12 (85.7), arthritis	5 (41.6), arthritis; 3 (21.4), lupus flare	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Cheigh et al. [7]	1983	USA	36 SLE+ESRD	NA	14 (38.9) in the first year; 3/24 (12.5) in the second year; 0/3 (0) in the fifth year	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Pahl et al. [24]	1984	USA	12 SLE+ESRD	12 (100.0)	6/11 (54.5)	Persistence of SLE activity after ESRD [†]
Correia et al. [11]	1984	UK	24 SLE+ESRD	12/23 (52.1)	5/15 (33.3)	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Rodby et al. [25]	1987	USA	8 SLE+ESRD	0.66±0.46 flare/year	7 (87.5); 0.94±0.28 flare/year (NS)	Persistence of SLE activity after ESRD
Sires et al. [26]	1988	USA	9 SLE+ESRD+42 C (ESRD without SLE)	NA	6 (66.6)	Persistence of SLE activity after ESRD
Nossent et al. [4]	1990	Netherlands	55 SLE+ESRD	17 (30.9) (nrSLEDAI>10)	8 (14.5) (nrSLEDAI>10)	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Cheigh et al. [8]	1990	USA	59 SLE+ESRD	48 (81.3)	31/56 (55.4) in the first year; 15/47 (31.9) in the second year; 2/31 (6.5) in the fifth year	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Stock et al. [28]	1993	USA	6 SLE+ESRD	NA	4 (66.6)	Persistence of SLE activity after ESRD
Kobayashi et al. [16]	1995	Japan	11 SLE+ESRD (group A: temporary dialysis, n05; group B: early death, n01; and group C: LTD, n06)	Group A, 5 (100.0); group B, 1 (100.0); group C, 3 (50.0)	Group A, 0 (0); group C, 0 (0)	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Szeto et al. [19]	1998	China	18 SLE+ESRD	5 (27.7) ^d 12 (66.6), 1 month before dialysis	9 (50.0) in the first year; 4 (22.2) in the second year; 2 (11.1) after the second year	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Krane et al. [23]	1999	USA	19 SLE+ESRD (HD, 7; PD, 5; RT, 7)	NA	HD, 5 (71.4); PD, 4 (80.0); RT, 1 (14.2)	Persistence of SLE activity after ESRD
Bruce et al. [21]	1999	Canada	21 SLE+ESRD (group I: CRF stage, n012; group	NA	Group I, 8 (66.6); group II, 7/13 (53.8) in the first year; 5/10 (50.0) in the	Persistence of SLE activity after ESRD

Table 1 (continued)

First author (reference)	Year	Origin	Studied patients	Frequency of SLE activity before ESRD (%) ^a	Frequency of SLE activity after ESRD (%)	Main findings
Okano et al. [18]	2001	Japan	II: RRT stage, n013)×50 C (SLE without ESRD) 14 SLE+ESRD	NA	second year, 5/6 (83.3%) in the fourth year 5 (35.7)	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Lee et al. [17]	2003	Taiwan	26 SLE+ESRD	14 (53.8) (nrSLEDAI>10)	3 (11.5) (nrSLEDAI>10)	Association between ESRD and reduction of SLE activity
Goo et al. [22]	2004	Korea	45 SLE+ESRD	2 (4.4) (nrSLEDAI>10)	8 (17.7) (nrSLEDAI>10)	Persistence of SLE activity after ESRD
Siu et al. [27]	2005	China	18 SLE+ESRD×36 C (CGn without SLE)	NA	9 (50.0)	Persistence of SLE activity after ESRD
Ribeiro et al. [20]	2005	Brazil	57 SLE+ESRD×57 C (ESRD without SLE)	NA	48 (84.2), nrSLEDAI>0; 28 (49.1), nrSLEDAI>4	Persistence of SLE activity after ESRD
Kang et al. [14]	2011	Korea	59 SLE+ESRD (HD, 28; PD, 14; RT, 17)	NA	HD, 9 (32.1); PD, 4 (28.5); RT, 1 (5.8)	Association between ESRD and reduction of SLE activity

Abbreviations: SLE systemic lupus erythematosus, ESRD end-stage renal disease, ANA+ presence of antinuclear antibodies, C controls, LTD long-term dialysis, HD hemodialysis, PD peritoneal dialysis, RT renal transplantation, CRF chronic renal failure, RRT renal replacement therapy, nrSLEDAI non-renal SLE activity index, NS not significant, CGn chronic glomerulonephritis, NA information not available

^aClinical and/or serological SLE activity, according to criteria defined in each study

^bClinical evidence of SLE

^cPresence of high serum levels of anti-DNA antibodies

^dPatients with active lupus nephritis, proved by renal biopsy, 1 year before dialysis

^eReduction in the clinical and/or serological disease activity after ESRD

^fFrequency of lupus flare was similar to that prior to ESRD or reactivation occurred in at least 50% of the patients studied

help in the characterization of lupus flare. Thus, as lupus reactivation in patients with ESRD is not an uncommon event, the treatment of extrarenal manifestations of the disease should be promptly performed, as far as infection has been excluded.

Recently, Broder et al. [36] studied 80 patients with SLE who underwent renal replacement therapy. Twenty-two patients (28%) were regularly followed by a rheumatologist (two or more visits a year), whereas 58 (72%) had an infrequent follow-up (less than two visits a year). It was observed that the patients with a frequent follow-up after dialysis exhibited 4-year survival rate significantly higher than the ones infrequently seen by the physician. The use of prednisone alone or no medication was associated with a higher hazard ratio of death compared with patients treated with a combination of immunosuppressive therapy with or without prednisone. Despite the limitations of the retrospective design and the small sample size, this study suggests that patients with SLE on renal replacement therapy may be misclassified as inactive, what brings an undertreatment of the disease and an increase in the mortality rate.

Acknowledgments MBS is currently receiving a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Disclosures None.

References

- Von Feldt JM (1995) Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 97(4):79, 83, 86
- Liang CC, Huang CC, Wang IK, Chang CT, Chen KH, Weng CH et al (2010) Impact of renal survival on the course and outcome of systemic lupus erythematosus patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 14(1):35–42
- Mojcik CF, Klippel JH (1996) End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 101(1):100–107
- Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH (1990) Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE. *Am J Med* 89(2):169–174
- Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JR, Forouzes S et al (1982) Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 72(2):209–220
- Brown CD, Rao TKS, Maxey RW, Butt KMH, Friedman EA (1979) Regression of clinical and immunological expression of systemic lupus erythematosus (SLE) consequent to development of uremia. *Kidney Int* 16:884
- Cheigh JS, Stenzel KH, Rubin AL, Chami J, Sullivan JF (1983) Systemic lupus erythematosus in patients with chronic renal failure. *Am J Med* 75(4):602–606
- Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, Tapia L, Sullivan JF, Stubenbord W et al (1990) Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis* 16(3):189–195
- Coplon N, Siegel R, Fries J (1973) Hemodialysis on end-stage lupus nephritis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 19:302–304
- Coplon NS, Diskin CJ, Petersen J, Swenson RS (1983) The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 308(4):186–190
- Correia P, Cameron JS, Ogg CS, Williams DG, Bewick M, Hicks JA (1984) End-stage renal failure in systemic lupus erythematosus with nephritis. *Clin Nephrol* 22(6):293–302
- Fries JF, Powers R, Kempson RL (1974) Late-stage lupus nephropathy. *J Rheumatol* 1(2):166–175
- Jarrett MP, Santhanam S, Del GF (1983) The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 143(7):1353–1356
- Kang SH, Chung BH, Choi SR, Lee JY, Park HS, Sun IO et al (2011) Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 26(1):60–67
- Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, Beary JF, Mouradian J, Cheigh JS (1981) "End-stage" lupus nephritis: clinical course to and outcome on dialysis. Experience with 39 patients. *Medicine (Baltimore)* 60(4):277–287
- Kobayashi M, Iitsuka T, Ishizu T, Hirayama K, Igarashi M, Yamaguchi N et al (1995) Clinicopathological study of dialysis patients with lupus nephritis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 37(8):456–461
- Lee PT, Fang HC, Chen CL, Chiou YH, Chou KJ, Chung HM (2003) Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: a cohort of Chinese patients. *Lupus* 12(11):827–832
- Okano K, Yumura W, Nitta K, Uchida K, Ohnuki T, Kawashima A et al (2001) Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis. *Intern Med* 40(7):598–602
- Szeto CC, Li PK, Wong TY, Leung CB, Lui SF (1998) Factors associated with active systemic lupus erythematosus after endstage renal disease. *J Rheumatol* 25(8):1520–1525
- Ribeiro FM, Leite MA, Velarde GC, Fabris CL, Santos RC, Lugon JR (2005) Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol* 25(6):596–603
- Bruce IN, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB (1999) Extra-renal disease activity in systemic lupus erythematosus is not suppressed by chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. *J Rheumatol* 26(7):1490–1494
- Goo YS, Park HC, Choi HY, Kim BS, Park YB, Lee SK et al (2004) The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J* 45(2):199–206
- Krane NK, Burjak K, Archie M, O'donovan R (1999) Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 33(5):872–879
- Pahl MV, Vaziri ND, Saiki JK, Upham T, Ness R (1984) Chronic hemodialysis in end-stage lupus nephritis: changes of clinical and serological activities. *Artif Organs*

- 8(4):423–428
25. Rodby RA, Korbet SM, Lewis EJ (1987) Persistence of clinical and serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med* 83(4):613–618
 26. Sires RL, Adler SG, Louie JS, Cohen AH (1989) Poor prognosis in end-stage lupus nephritis due to nonautologous vascular access site associated septicemia and lupus flares. *Am J Nephrol* 9 (4):279–284
 27. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH, Mok CC (2005) Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 20(12):2797–2802
 28. Stock GG Jr, Krane NK (1993) Treatment of end-stage renal disease due to lupus nephritis: comparison of six patients treated with both peritoneal and hemodialysis. *Adv Perit Dial* 9:147–151
 29. Kaul H, Girndt M, Sester U, Sester M, Kohler H (2000) Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T-cell activation in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 35 (4):611–616
 30. Holdsworth SR, Fitzgerald MG, Hosking CS, Atkins RC (1978) The effect of maintenance dialysis on lymphocyte function. I. Haemodialysis. *Clin Exp Immunol* 33(1):95–101
 31. Kauffman CA, Manzler AD, Phair JP (1975) Cell-mediated immunity in patients on long-term haemodialysis. *Clin Exp Immunol* 22(1):54–61
 32. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE (1994) Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 45(2):544–550
 33. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J et al (2003) Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 18 (10):2039–2046
 34. Petri M, Perez-Guthann S, Longenecker JC, Hochberg M (1991) Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 91(4):345–353
 35. Ward MM, Studenski S (1990) Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med* 150(4):849–853
 36. Broder A, Khattri S, Patel R, Putterman C (2011) Undertreatment of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with endstage renal failure is associated with increased all-cause mortality. *J Rheumatol* 38(11):2382–2389