

Renata Carneiro de Menezes

**Níveis de homocisteína plasmática
em pacientes com Lupus
Eritematoso Sistêmico**



**Recife
2005**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

**“NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA EM
PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO”**

Dissertação apresentada ao Mestrado
de Medicina Interna do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco para obtenção
do grau de mestre.

Aluna: Renata Carneiro de Menezes
Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ângela Duarte

Recife 2005

Menezes, Renata Carneiro de
Níveis de homocisteína plasmática em pacientes com
lupus eritematoso sistêmico/ Renata Carneiro de Menezes.
– Recife: O Autor, 2007.
xii, 84 folhas : il., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Lupus Eritimatoso Sistêmico. 2. Homocisteína. 3.
Doenças Cardiovasculares. 4. Aterosclerose. I. Título.

616.5-002.52	CDU (2.ed.)	UFPE
616.77	CDD (22.ed.)	CCS2007-141



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA DR^a. RENATA CARNEIRO DE MENEZES,
ALUNA DO CURSO DE MESTRADO EM MEDICINA INTERNA, TURMA INICIADA EM 2003
(DOIS MIL E TRÊS)**

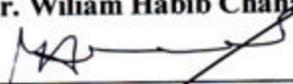
Às nove horas, do dia quatro de março de dois mil e cinco, no Auditório Jorge Lobo - CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Dr. Edmundo P. de Almeida Lopes Neto, os trabalhos de Defesa de Dissertação, da mestranda Renata Carneiro de Menezes, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. William Habib Chahade**, do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e **Dr. Hilton de Castro Chaves Jr.**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **“NÍVEIS DE HEMOCISTEÍNA PLASMÁTICA EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO”**, tendo como orientadora a Prof^a. Dr^a. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: “Aprovada”. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pela Senhora Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 04 de março de 2005.



Prof. Dr^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues (Presidente)



Prof. Dr. William Habib Chahade



Prof. Dr. Hilton de Castro Chaves Jr.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

COORDENADOR

Prof. Edgar Guimarães Victor

CORPO DOCENTE

Prof^ª. Ana Lúcia Coutinho Domingues
Prof^ª. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte
Prof. Antonio Roberto Leite Campelo
Prof. Brivaldo Markman Filho
Prof. Edgar Guimarães Victor
Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Prof. Ênio Torreão Soares Castellar
Prof. Fernando Tarciso Miranda Cordeiro
Prof. Francisco Alfredo bandeira e Farias
Prof. Frederico Castelo Branco Cavalcanti
Prof^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Prof. Hilton de Castro Chaves Júnior
Prof. José Ricardo Barros Pernambuco
Prof. Luiz Bezerra de Carvalho Jr.
Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva
Prof^ª. Magdala de Araújo Novaes
Prof^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Prof^ª. Marília de Carvalho Lima
Prof. Marcelo Moraes Valença
Prof. Nelson Antonio Moura de Araújo
Prof^ª. Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva
Prof^ª. Sandra Tereza de Souza Neiva Coêlho
Prof^ª. Vera Magalhães da Silveira
Prof. Waldemar Ladosky

A meus pais, Roberto e Fátima, com amor e gratidão
pelo exemplo e incentivo de todos os dias;
A Tita, Teté e Zu, pelos bons momentos.

“Existem três coisas essenciais para a felicidade:

Ter algo a fazer

Ter alguém para amar e

Ter esperança em alguma coisa...”

(autor desconhecido)

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pela presença em todos os momentos da minha vida.

A Dra. ÂNGELA DUARTE, minha orientadora, pela orientação e apoio na realização deste estudo e em outros momentos de minha formação profissional.

A meus pais queridos, ROBERTO e FÁTIMA, pelo exemplo de vida e incentivo constante, pelo apoio nos momentos difíceis e pela alegria compartilhada em cada conquista pessoal e profissional.

A meus FAMILIARES e AMIGAS, pela compreensão nos momentos que estive ausente.

Ao Dr. EDMAR VICTOR, pela colaboração inestimável para a realização deste trabalho.

A Dra. CLÁUDIA MARQUES, pela ajuda na obtenção da referência bibliográfica e ao Dr. FERNANDO, pela revisão do *abstract*.

Aos RESIDENTES da Reumatologia, DANIELA, FABIANA, GILSON, LUCIANA e PATRÍCIA, e a Dra. NADJA, pelo encaminhamento dos pacientes, convívio e amizade.

Aos PROFESSORES e COLEGAS DO MESTRADO, pelos ensinamentos e incentivo essenciais para a realização deste projeto.

À D. AVANY e à DEJANE, pela ajuda na obtenção dos prontuários.

A VIVIANE DE PAULA, KARITA ALVES E ESMERALDA DANTAS, pela disposição para nos ajudar durante todo o período do mestrado.

Aos PACIENTES, razão deste estudo e sem os quais esta realização não seria possível, e a TODOS que direta ou indiretamente contribuíram no decorrer deste trabalho.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 - HOMOCISTEÍNA – DEFINIÇÃO E METABOLISMO	16
2.2 - VALORES DE REFERÊNCIA	17
2.3 - CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA	18
2.4 - HOMOCISTEÍNA E INJÚRIA VASCULAR	22
2.5 - HOMOCISTEÍNA E DOENÇA VASCULAR OCLUSIVA (DVO)	24
2.6 - LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA PREMATURA	28
2.7 - LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E HOMOCISTEÍNA	33
2.8 - PREVENINDO A ATROSCLEROSE NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	35
3. OBJETIVOS	37
3.1 – GERAL	37
3.2 – ESPECÍFICOS	37
4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	38
4.1 - DESENHO DO ESTUDO	38
4.2 - ÁREA DO ESTUDO	38
4.3 - POPULAÇÃO DO ESTUDO	38
4.4 - VARIÁVEIS	39
4.4.1 - Dependente	39

4.4.2 - Independentes	39
4.5 – COLETA DE DADOS	40
4.6 – ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
4.7 – LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS	41
5 - RESULTADOS	42
5.1 – CARECTERIZAÇÃO DOS PACIENTES.....	42
5.2 – ANÁLISE DOS DADOS.....	45
6 - DISCUSSÃO	56
7 - CONCLUSÃO	62
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
9 - ANEXOS	71

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac AFL	Anticorpo Anti-fosfolipídeo
aCL	Anti-cardiolipina
ACR	<i>American College of Rheumatology</i> (Colégio Americano de Reumatologia)
AdoMet	S-adenosilmetionina
AdoHcy	S-adenosilhomocisteína
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BHMT	Betaína-homocisteína-metiltransferase
C3	Componente 3 do complemento
CBS	Cistationina-beta-sintetase
CD40	<i>Cluster of Differentiation</i> 40 (Colônia de Diferenciação 40)
CT	Colesterol Total
CV	Coeficiente de Variação
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença(s) Cardiovascular(es)
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido Desoxirribonucléico)
DP	Desvio Padrão
DVC	Doença Vascular Cerebral
DVO	Doença Vascular Oclusiva
DVP	Doença Vascular Periférica
EDTA	Etilenodiaminotetracetato
FAN	Fator Anti Nuclear
FPIA	<i>Fluorescence Polarization Immunoassay</i> (Imunoensaio de Fluorescência Polarizada)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hcy	Homocisteína
HC	Hospital das Clínicas
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de alta densidade)
IRC	Insuficiência Renal Crônica
IL	Interleucina
IM	Infarto do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade)
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
Lp(a)	Lipoproteína A
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i> (Proteína Químioatraente de Monócito-1)
MS	Metionina sintetase
MTHFR	Metilenotetrahidrofolatoredutase
MTX	Metotrexato
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C Reativa
SERMs	<i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i> (Receptores Seletivos dos Receptores de Estrógenos)

SLEDAI	<i>Disease Activity Index for Systemic Lupus Erythematosus</i> (Índice de Atividade de Doença para o Lupus Eritematoso Sistêmico)
TG	Triglicerídeos
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i> (Fator de Crescimento Transformador)
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (Fator de Necrose Tumoral)
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TVP	Trombose Venosa Profunda
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de muito baixa densidade)
VSH	Velocidade de Sedimentação das Hemácias

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

Figura 1	Metabolismo da Homocisteína
Quadro 1	Causas de hiperhomocisteinemia
Quadro 2	Estratégias para prevenir a aterosclerose no LES
Tabela 1	Estatísticas das variáveis numéricas demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes lúpicos
Tabela 2	Distribuição dos pacientes segundo as características demográficas e clínicas
Tabela 3	Distribuição dos pacientes segundo as características clínicas
Tabela 4	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o gênero
Tabela 5	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo a faixa etária
Tabela 6	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o tempo de diagnóstico (meses)
Tabela 7	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o índice de atividade da doença
Tabela 8	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o número de critérios do ACR
Tabela 9	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo a ocorrência de HAS
Tabela 10	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o uso de prednisona
Tabela 11	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o tempo total de uso de prednisona
Tabela 12	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo a dose atual de prednisona
Tabela 13	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o uso de antimalárico
Tabela 14	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo a ocorrência de evento tromboembólico
Tabela 15	Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o hábito de tabagismo

- Gráfico 1 Frequência percentual do número de critérios nos pacientes lúpicos
- Gráfico 2 Frequência percentual dos critérios do ACR dos pacientes lúpicos
- Gráfico 3 Frequência percentual das manifestações do SLEDAI dos pacintes lúpicos

RESUMO

Complicações cardiovasculares secundárias à aterosclerose precoce são uma causa importante de morbimortalidade nos portadores de lupus eritematoso sistêmico (LES) e os fatores de risco tradicionais não explicam por completo o risco aumentado nesta população. A homocisteína (Hcy) é um aminoácido intermediário formado no metabolismo da metionina. Associação positiva entre hiperhomocisteinemia e risco cardiovascular tem sido descrita. O objetivo do presente trabalho foi determinar os níveis de Hcy plasmática em pacientes com LES e avaliar sua relação com o gênero e idade do paciente, tempo de diagnóstico da doença, número de critérios de classificação segundo o ACR (*American College of Rheumatology*), atividade da doença pelo SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), dose e tempo de uso de corticosteróides (CE), creatinina sérica, ocorrência de eventos tromboembólicos, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo. Trata-se de um estudo do tipo série de casos incluindo 54 pacientes atendidos de agosto a outubro de 2004 no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, com determinação de Hcy plasmática pelo método FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*) no analisador AxSYM (Laboratório Abbott). A maioria dos pacientes era do sexo feminino (N = 49), a idade média foi de 31,7 anos (18 a 53 anos) e o tempo médio de diagnóstico, 63,2 meses (quatro a 216 meses). O número total de critérios do ACR variou de quatro a oito por paciente, com média de 5,1 critérios, e cinco pacientes (9,3%) encontravam-se em atividade da doença. Dos 54 pacientes, 49 (90,7%) utilizavam CE, a média do tempo total de utilização foi de 43,67 meses (um a 216) e 36 pacientes (66,7%) faziam uso de antimaláricos. Apenas três pacientes apresentaram antecedente de evento tromboembólico. Os resultados mostraram que níveis elevados de Hcy estavam presentes em 9,3% dos pacientes com média de 11,85 $\mu\text{mol/l}$ (5,47 a 35,80) e o número de critérios do ACR se apresentou significativamente associado aos níveis de Hcy ($p = 0,0059$), não tendo sido demonstrada influência das demais variáveis independentes. A média da Hcy foi bem mais elevada entre os pacientes com antecedente de evento tromboembólico (20,88 $\mu\text{mol/l}$) do que entre os sem (11,32 $\mu\text{mol/l}$). Conclui-se que níveis elevados de Hcy foram encontrados em 9,3% dos pacientes estudados e estão associados ao número de critérios do ACR.

Descritores: Lupus Eritematoso Sistêmico; Homocisteína; Doença cardiovascular

ABSTRACT

Cardiovascular involvement due to early atherosclerosis are a major cause of morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and the traditional risk factors do not fully explain the raised risk in this population. Homocysteine (Hcy) is an intermediary amino acid formed during methionine metabolism. There is a positive association between high levels of Hcy and cardiovascular risk. In this study the levels of plasmatic Hcy in SLE patients and its relationship with patient's gender and age, duration of disease, ACR (American College of Rheumatology) criteria number, disease activity by SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), dose and duration of corticosteroid (CE), serum creatinine levels, thromboembolic events occurrence, systemic arterial hypertension (SAH) and smoking was determinate. A case series study was carried out with 54 patients attending the Rheumatology Outpatient Clinics of *Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco*, from August until October 2004, with the determination of plasmatic Hcy done by FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay) method in AxSYM analyzer (Abbott Laboratory). The majority of the patients was female (N = 49), the mean age was 31,67 years (18 to 53 years) and the mean time of diagnosis, 63,20 months (4 to 216 months). ACR criteria for SLE varied from four to eight items per patient, with mean of 5,1 criteria, and only five patients (9,3%) had active disease by SLEDAI. A total of 49 patients (90,7%) were in use of CE, the mean use duration was 43,67 months (one to 216 months) and 36 patients (66,7%) were in use of antimalaric drugs. Three patients had thromboembolic event before entering the study. Results showed that high levels of Hcy were present in 9,3% of the patients, with mean of 11,85 $\mu\text{mol/l}$ (5,47 to 35,80 $\mu\text{mol/l}$) and ACR criteria number were significantly associated with Hcy levels ($p=0,0059$). Influence of other independent variables has not been demonstrated. The mean levels of Hcy were higher in patients with thromboembolic event (20,88 $\mu\text{mol/l}$) than in those without it before entering the study (11,32 $\mu\text{mol/l}$). In conclusion, high levels of Hcy were found in 9,3% of studied patients and are associated with the number of ACR criteria.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Homocysteine; Cardiovascular disease

1. INTRODUÇÃO

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória multissistêmica caracterizada pela produção de auto-anticorpos, formação de imunocomplexo e lesão tecidual imunologicamente mediada (EDBERG *et al*, 1998).

O envolvimento cardíaco em portadores de LES pode decorrer de pericardite, miocardite, endocardite e doença arterial coronariana (DAC), sendo que esta última ocorre predominantemente devido à aterosclerose prematura. Vasculite coronariana é muito menos comum e quando ocorre está geralmente associada a outros achados de atividade do lupus, contrariamente à doença coronariana aterosclerótica, geralmente associada à doença inativa (GLADMAN; UROWITZ, 1998). Além de aterosclerose precoce e vasculite, a lesão vascular no LES ocorre ainda por hipercoagulabilidade, predominantemente devido à síndrome do anticorpo antifosfolípide (PETRI, 1996).

A taxa de sobrevivência de indivíduos com LES tem aumentado significativamente nas últimas décadas, de cerca de 50% em cinco anos nos anos 50 (MERRELL; SCHULMAN, 1955 apud UROWITZ; GLADMAN, 2000-a) para 93%, 85% e 68% em cinco, dez e vinte anos, respectivamente, na década passada (ABU-SHAKRA *et al*, 1995-a) e para 96%, 88%, 80% e 75% em um, cinco, dez e vinte anos, respectivamente, nos dias atuais (APPENZELLER; COSTALLAT, 2004). Esta melhora é multifatorial, incluindo o uso de corticosteróides, antimaláricos e drogas imunossupressoras, aumento do reconhecimento da doença com testes diagnósticos mais sensíveis, diagnóstico e tratamento precoces, terapia criteriosa crescente e tratamento imediato das complicações (UROWITZ *et al*, 1976; BRUCE *et al*, 2000). No entanto, devido à mudança na história natural da doença, novos problemas têm surgido nestes pacientes. Um deles é a aterosclerose acelerada e, particularmente, a DAC, resultando em significativa morbidade e mortalidade nesta

população (MANZI *et al*, 1997; WARD, 1999). A DAC com expressão clínica está presente em 8,3% dos pacientes lúpicos e é responsável por 30% das mortes nesta população (PETRI *et al*, 1992-b). Esta prevalência aumenta quando se estuda aterosclerose sub-clínica, para 31% (ASANUMA *et al*, 2003) a 40% (MANZI *et al*, 1999). As estimativas sugerem que a sobrevida a curto prazo tem melhorado, existindo menos evidência que suporte melhoras com o tempo na sobrevida após 10 anos ou mais de LES (UROWITZ; GLADMAN, 2000-a).

Nos anos 70, Urowitz *et al* (1976) chamaram a atenção para as mortes ocorridas por doenças cardiovasculares (DCV) secundárias a processo ateromatoso em pacientes com LES. A curva de mortalidade nestes doentes apresentava um padrão bimodal. O primeiro pico, considerado precoce, ou seja, mortes ocorridas no primeiro ano do diagnóstico da doença, decorria da atividade aguda do lupus e/ou infecção, e o segundo pico, considerado tardio, mortes após 2 anos de doença, incluía também as mortes ocorridas por doença aguda e/ou infecção, porém em 80% delas, o infarto do miocárdio (IM) decorrente de doença aterosclerótica foi a causa primária da morte. A partir desse achado, vem havendo um grande interesse na morbimortalidade por DCV no LES.

Pacientes com LES apresentam alta prevalência de fatores de risco tradicionais como hipertensão, dislipidemia, diabetes, obesidade, tabagismo e sedentarismo, a despeito da faixa etária jovem. Petri *et al* (1992-a) relataram que 53% dos pacientes da coorte Hopkins para lupus, com média de idade de apenas 38,3 anos, têm três ou mais fatores de risco conhecidos. Embora estes fatores contribuam, eles não explicam por completo o risco aumentado de doença cardiovascular nesta população (ESDAILE *et al*, 2001; ASANUMA *et al*, 2003; BESSANT *et al*, 2004). Outros fatores de risco relacionados à doença e seu tratamento incluem o uso de corticosteróides, que podem causar ou exacerbar dislipidemia,

diabetes, hipertensão e obesidade (PETRI *et al*, 1994), doença coronariana prévia, nefrite crônica, baixos níveis do componente 3 do complemento (C3) e níveis elevados de anti-DNA nativo (PETRI, 1996), de anticorpo anti-fosfolípídeo (Ac AFL) (PETRI, 1996; SVENUNGSSON *et al*, 2001; BESSANT *et al*, 2004), de lipoproteína A (BORBA *et al*, 1994) e de homocisteína (Hcy) (PETRI *et al*, 1996; SVENUNGSSON *et al*, 2001; ASANUMA *et al*, 2003; BESSANT *et al*, 2004). Estes últimos estudos têm demonstrado ser a Hcy fator de risco independente para a aterosclerose prematura e eventos trombóticos em pacientes portadores de LES.

Apesar de ser o LES uma condição sabidamente associada com complicações aterotrombóticas precoces, a avaliação de fatores de risco não é realizada de rotina nestes pacientes (BRUCE *et al*, 1998; AL-HERZ *et al*, 2003). Em adição, muitos pacientes desconhecem seu risco elevado de doença vascular, com apenas 17% dos pacientes acreditando estar em risco para doença coronariana em cinco anos (PETRI *et al*, 1992-a).

PERGUNTA CONDUTORA

Objetivando contribuir para um maior conhecimento sobre os fatores associados à DAC em pacientes com LES, pretende-se obter resposta para a seguinte questão: Quais os níveis plasmáticos de Hcy nos portadores de LES acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)?

JUSTIFICATIVA

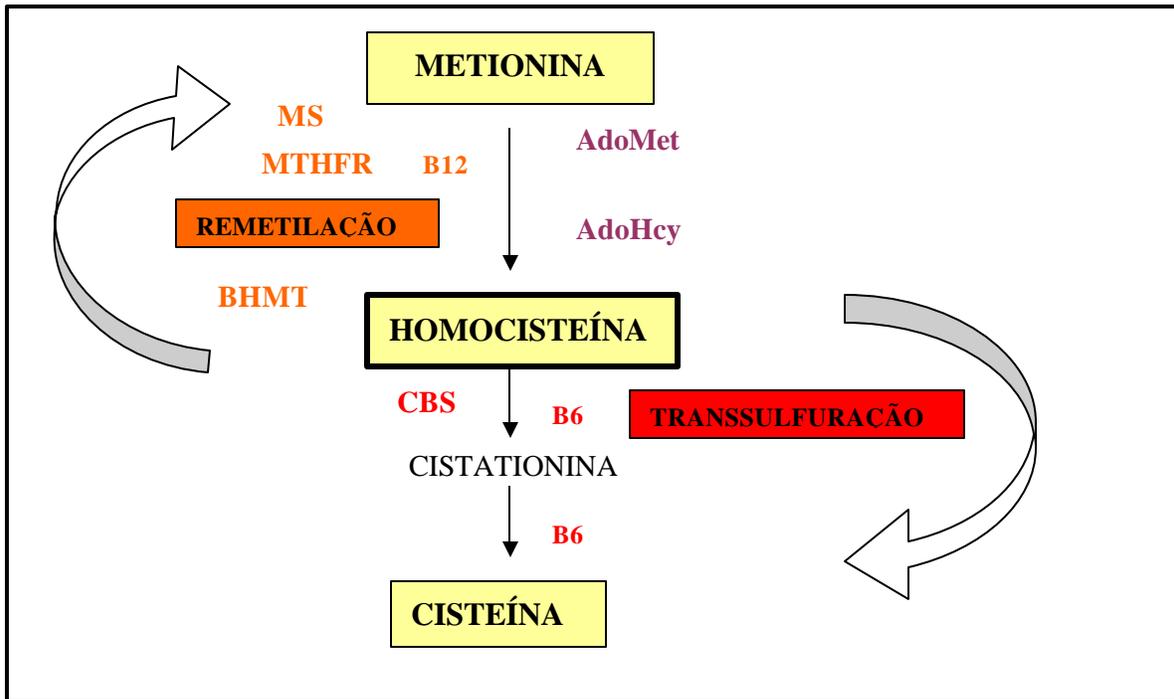
Sendo a doença vascular aterosclerótica prematura uma significativa causa de morbimortalidade nos pacientes portadores de LES e sabendo-se que os fatores de risco tradicionais não explicam por completo o risco aumentado de doença cardiovascular nesta população, a dosagem da Hcy, um fator de risco passível de modificação, deve ajudar a reduzir o risco de eventos futuros desta complicação.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 - HOMOCISTEÍNA – DEFINIÇÃO E METABOLISMO

Homocisteína (Hcy) é um aminoácido intermediário formado no metabolismo da metionina, um aminoácido essencial (Figura 1). O primeiro passo na síntese da Hcy é a formação, a partir da metionina, de S-adenosilmetionina (AdoMet), que é então convertida em S-adenosilhomocisteína (AdoHcy) e em seguida hidrolizada pela AdoHcy-hidrolase para produzir Hcy e adenosina. Dependendo da existência de um excesso relativo ou uma deficiência de metionina, Hcy pode entrar na via da transsulfuração ou da remetilação. Se os estoques de metionina são adequados, Hcy entra na via da transsulfuração, onde é convertida em cistationina pela cistationina-beta-sintetase (CBS) e, em seguida, clivada em cisteína pela gama-cistationase, sendo que estas duas enzimas requerem piridoxal 5'-fosfato, a forma ativa da vitamina B6, como cofator. Se a conservação de metionina é necessária, Hcy entra na via da remetilação, que pode ocorrer por duas reações. Em uma, a Hcy é reconvertida em metionina numa reação catalizada pela metionina sintetase (MS), ou 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína-metiltransferase, que requer 5'-metiltetrahidrofolato como doador de metil e cobalamina (vitamina B12) como cofator. A formação da 5'-metiltetrahidrofolato é catalizada pela metilenotetrahidrofolatoredutase (MTHFR), que requer vitamina B12 como cofator. A outra via da remetilação opera independentemente da vitamina B12 e folato, mas usa betaína como um doador de metil e requer betaína-homocisteína-metiltransferase (BHMT). Anormalidade destas vias, secundária a deficiências de nutrientes como vitamina B12, ácido fólico e vitamina B6, ou a defeitos genéticos levando à deficiência ou inatividade enzimática, pode resultar em acúmulo de Hcy (ROSENSON; KANG, 2004).

Figura 1 – Metabolismo da Homocisteína



2.2 - VALORES DE REFERÊNCIA

Hcy total abrange as frações ligadas à proteína, principalmente à albumina, e as não ligadas, com 70-85% sendo no estado ligado. Concentrações normais de Hcy variam entre 5 e 15 $\mu\text{mol/l}$ (ROSENSON; KANG, 2004) e hiperhomocisteinemia é classificada como (KANG *et al*, 1992):

- Leve (15-30 $\mu\text{mol/l}$)
- Moderada (31-100 $\mu\text{mol/l}$) e
- Importante (> 100 $\mu\text{mol/l}$)

Valores acima de 15 $\mu\text{mol/L}$ ocorrem em até 40% dos pacientes com doença vascular (DALERY *et al*, 1995).

Muitos autores utilizam valores de referência de acordo com a distribuição dos níveis de seus controles. Para McCully (1996) estes valores devem ser 6-10 $\mu\text{mol/l}$ e 8-12 $\mu\text{mol/l}$ para mulheres e homens, respectivamente. Selhub *et al* (1999) consideram níveis elevados aqueles que excedam o percentil 95 dos valores de referência dos controles, ou seja, 11,4 e 10,4 $\mu\text{mol/l}$ para homens e mulheres, respectivamente. Graham *et al* (1997) consideram nível elevado aquele no quintil mais alto da distribuição dos controles (\leq ou $>$ 12 $\mu\text{mol/l}$). Em recente consenso europeu, Stanger *et al* (2003) consideram hiperhomocisteinemia níveis acima de 12 $\mu\text{mol/l}$ e recomendam um nível plasmático de Hcy abaixo de 10 $\mu\text{mol/l}$, justificando que a partir deste nível haja um aumento do risco cardiovascular que segue uma relação dose-resposta linear.

2.3 - CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

Níveis de homocisteína plasmática podem ser alterados por fatores hereditários ou adquiridos, descritos a seguir e resumidos no quadro 1.

Defeitos genéticos das enzimas catabólicas da Hcy ou deficiência dietética de seus cofatores (folato e vitaminas B6 e B12) podem elevar em muito seus níveis (McCULLY, 1996). A forma mais comum de hiperhomocisteinemia genética resulta da produção de uma variante termolábil da MTHFR com redução da atividade enzimática, com prevalência no Brasil de 4% (PEREZ *et al*, 2003). Dentre os fatores adquiridos estão idade e sexo, fatores hormonais, nutrição e estilo de vida, algumas patologias e medicações.

Selhub *et al* (1999) estudaram 3.563 homens e 4.523 mulheres acima de 12 anos de idade e encontraram que a prevalência de hiperhomocisteinemia aumenta com a idade em ambos os sexos e é maior em homens do que em mulheres da mesma faixa etária. Aproximadamente dois terços dos pacientes com níveis elevados de Hcy apresentavam

concentrações plasmáticas de ácido fólico e/ou vitamina B12 abaixo do desejado.

Estudando o estilo de vida de 11.941 indivíduos saudáveis entre 40 e 67 anos e seu efeito nos níveis de Hcy plasmática, Nygard *et al* (1998) encontraram que estes níveis eram mais baixos naqueles que não fumavam, bebiam menos café e ingeriam mais folato.

Hak *et al* (2000) estudaram os efeitos da menopausa nos níveis de Hcy comparando níveis em mulheres na pré- e pós-menopausa da mesma idade e relataram um aumento de 7% ($p=0.04$) com a menopausa. Em estudo controlado com placebo de 25 mulheres pós-menopausadas em uso de terapia de reposição hormonal (TRH) por 12 semanas, Smolders *et al* (2004) encontraram que a TRH induziu uma diminuição significativa de 12% na Hcy plasmática. Num recente artigo de revisão sobre o impacto do estrogênio endógeno e TRH e novos marcadores para risco de DCV em mulheres, Davison *et al* (2003) relatam que a Hcy plasmática mostrou estar aumentada com a idade e/ou menopausa, que o uso de estrogênio oral e SERMs (moduladores seletivos dos receptores de estrogênio) estão associados a reduções na Hcy, que o estradiol transdérmico tem pouco ou nenhum efeito sobre a Hcy e que a tibolona não está associada a alterações sobre esta.

Níveis de Hcy elevados estão fortemente associados à insuficiência renal crônica (IRC) e cirrose hepática. Ducloux *et al* (2000), em um estudo prospectivo examinando a associação entre Hcy e eventos cardiovasculares em 207 pacientes transplantados renais com seguimento médio de 21,2 meses, encontraram níveis plasmáticos de Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$ em 70% dos pacientes. Eventos cardiovasculares, inclusive morte, ocorreram em 14,5%. Estudando 76 pacientes com cirrose hepática e 83 controles, Ferrè *et al* (2002) encontraram que a concentração de Hcy estava inversamente relacionada com a gravidade da doença hepática.

Petri *et al* (1996) encontraram hiperhomocisteinemia (Hcy > 14,1 μ mol/L) em 15% dos 337 pacientes lúpicos participantes da coorte Hopkins para lupus. Resultado semelhante foi relatado por Martinez-Berriotxa *et al* (2003), que encontraram hiperhomocisteinemia (Hcy >15 μ mol/L) em 17% dos 94 pacientes lúpicos estudados. Refai *et al* (2002), que consideraram níveis de Hcy acima de 9,4 μ mol/L elevados, encontraram uma prevalência de hiperhomocisteinemia em 61,8% dos 34 pacientes lúpicos estudados.

O metotrexate (MTX), utilizado por pacientes portadores de artrite reumatóide (AR) e LES, está associado a níveis elevados de Hcy. Morgan *et al* (1998) estudaram por um ano 79 pacientes com AR em uso de MTX, randomizados para receber placebo, 5 ou 27,5 mg/semana de ácido fólico e encontraram que níveis de Hcy são mais altos em pacientes tratados com MTX apenas do que naqueles que receberam suplementação de folato.

Outras doenças como diabetes, hipotireoidismo, malignidades, psoríase e doença inflamatória intestinal (UELAND; REFSUM, 1989) e várias drogas como anticonvulsivantes, colestiramina, colestipol, benzafibrato e fenofibrato, metformina, ciclosporina, teofilina e L-dopa (DESOUZA *et al*, 2002) podem elevar os níveis de Hcy.

QUADRO 1 – CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

<i>CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEÍNEMIA</i>
<p>Idade avançada Sexo masculino Menopausa Estilo de vida: tabagismo, alta ingestão de café, álcool</p>
<i>DROGAS</i>
<p>Colestiramina e colestipol Carbamazepina Fenitoína Metotrexate Niacina Teofilina Azaribina Ciclosporina A Metformina Sulfassalazina</p>
<i>DEFEITOS GENÉTICOS NO METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA</i>
<p>deficiência da cistationina ? -sintetase deficiência ou termolabilidade da 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase deficiência da metionina sintetase</p>
<i>DESORDENS NUTRICIONAIS</i>
<p>deficiência de vitamina B12 deficiência de vitamina B6 deficiência de ácido fólico</p>
<i>DOENÇAS</i>
<p>Anemia perniciosa Gastrite atrófica Síndromes de malabsorção Insuficiência renal e hepática Hipotireoidismo Psoríase malignidades Lupus eritematoso sistêmico</p>

2.4 - HOMOCISTEÍNA E INJÚRIA VASCULAR

A Hcy tem propriedades aterogênicas e pró-trombóticas primárias e pode induzir lesão vascular por vários mecanismos.

Hcy altera a função da célula endotelial promovendo o recrutamento de leucócitos através do aumento da regulação da expressão e secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-8 (interleucina-8) e MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) (PODDAR *et al*, 2001). Este trabalho não mostrou efeito da Hcy em outras citocinas como TNF-alfa (*tumor necrosis factor-alpha*), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, IL-1beta e *transforming growth factor-beta* (TGF-beta). Porém, recentemente, Shai *et al* (2004) mostraram que níveis de Hcy estavam positivamente associados com receptores solúveis 1 e 2 do TNF. Outro mecanismo seria a ligação da tiolactona, metabólito da Hcy, ao LDL-colesterol produzindo agregados densos que são ingeridos pelos macrófagos vasculares na íntima arterial e liberados então na placa aterosclerótica (McCULLY, 1996). Majors *et al* (1997) demonstraram em culturas de células musculares lisas tratadas com Hcy que esta aumenta a produção e o acúmulo de colágeno e a proliferação celular de músculo liso, tendo as células tratadas com Hcy apresentado síntese aumentada de colágeno em até 214% dos valores dos controles. A adição de cobalamina às culturas tratadas promoveu um controle na proliferação celular e na produção do colágeno. Em humanos, Tawakol *et al* (1997) avaliaram através de ultra-sonografia vascular a vasodilatação dependente e não-dependente do endotélio em artéria sem comprometimento aterosclerótico de 26 indivíduos idosos com hiperhomocisteinemia, comparando-a com 15 controles pareados para sexo e idade com níveis normais de Hcy, e demonstraram que a vasodilatação dependente do endotélio encontra-se comprometida nos indivíduos com hiperhomocisteinemia. Al-Obaidi *et al* (2000) demonstraram efeitos protrombóticos da Hcy estudando pacientes com

síndromes coronarianas agudas, como ativação do fator VIIa, aumento dos fragmentos 1 e 2 da protrombina e geração de trombina. Stuhlinger *et al* (2001) mostraram que a exposição prolongada das células endoteliais à Hcy reduz a atividade da dimetilarginina dimetilaminohidrolase, enzima que degrada um inibidor endógeno da síntese do óxido nítrico, a dimetilarginina assimétrica, o que pode contribuir para uma diminuição da vasodilatação dependente do endotélio.

Outros mecanismos pelos quais a Hcy pode levar à lesão vascular incluem ativação do fator V, inibição da proteína C e do sulfato de heparano, aumento da viscosidade sanguínea e diminuição da atividade antitrombótica endotelial, atenuação dos sítios de ligação do ativador tissular do plasminogênio nas células endoteliais, aumento do fibrinopeptídeo A, estresse oxidativo por radicais livres formados durante a oxidação da Hcy reduzida, estresse do retículo endoplasmático e acúmulo importante de plaqueta (secundário a efeitos pró-agregantes diretos da Hcy ou a uma diminuição da inibição plaquetária mediada pelo endotélio) (AUSTIN *et al*, 2004; ROSENSON; KANG, 2004).

Achados histopatológicos da lesão vascular induzida pela Hcy incluem espessamento da íntima, alteração da lâmina elástica, hipertrofia de músculo liso, acúmulo de plaquetas e formação de trombo oclusivo rico em plaquetas (ROSENSON; KANG, 2004).

2.5 - HOMOCISTEÍNA E DOENÇA VASCULAR OCLUSIVA (DVO)

Apenas dois terços dos eventos cardiovasculares estão relacionados a fatores genéticos e ambientais bem estabelecidos, levando a pesquisas por novos marcadores de risco cardiovascular (PAHOR *et al*, 1999). Muitos estudos têm investigado a relação de Hcy e o risco de doença vascular oclusiva, incluindo doença arterial coronária (DAC), doença vascular cerebral (DVC) e doença vascular periférica (DVP).

Em 1969, McCully observou que crianças com homocistinúria, distúrbio inato do metabolismo da Hcy causado geralmente pela deficiência homozigótica da CBS, resultando no acúmulo de Hcy nos tecidos e no plasma e sua excreção em grande quantidade na urina, apresentavam aterosclerose prematura progressiva e complicações tromboembólicas associadas, manifestadas por acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, embolia pulmonar e doença vascular periférica e renovascular. A confirmação da Hcy como fator de risco cardiovascular veio através de estudos clínicos mostrando esta associação.

Em 1991, Clarke *et al*, estudando a associação entre hiperhomocisteinemia e doença vascular prematura em 123 pacientes com doença vascular diagnosticada antes dos 55 anos de idade e 27 indivíduos normais, encontraram aumento dos níveis de Hcy em 42%, 28% e 30% dos pacientes com DVC, DVP e DAC, respectivamente, e em nenhum dos controles. Após correção para os efeitos dos fatores de risco convencionais, o *odds ratio* de doença vascular entre os pacientes com níveis elevados de Hcy, comparados com os controles, foi de 3.2. Os autores concluíram que a hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para doença vascular.

Stampfer *et al* (1992) estudaram prospectivamente 14.916 homens médicos norte-americanos com idade entre 40 e 84 anos, sem história prévia de IM ou DVC, por um período de cinco anos, com IM e morte por DAC como desfechos. 271 apresentaram IM e

foram comparados a controles pareados para idade e tabagismo. Níveis de Hcy foram mais altos nos casos do que nos controles ($p < 0.03$) e o risco de IM foi 3,4 vezes maior naqueles com altas concentrações de Hcy plasmática em comparação com indivíduos com níveis normais. Valores acima do percentil 95 dos controles foram encontrados em 11% dos casos.

Dalery *et al* (1995) estudaram 150 pacientes abaixo de 60 anos com DAC comprovada angiograficamente e 584 indivíduos sadios e compararam o nível de Hcy em ambos os sexos, demonstrando que a proporção de pacientes com DAC e níveis de Hcy acima do percentil 90 dos controles foi de 18,1% para homens e 44% para mulheres ($p < 0,01$).

Arnesen *et al* (1995) estudaram 21. 826 indivíduos com idade entre 12 e 61 anos de um município da Noruega. Após seguimento de quatro anos, 123 pacientes desenvolveram DAC, quatro controles foram selecionados para cada caso. Os níveis de Hcy foram mais altos nos casos do que nos controles ($p < 0,002$) e para um aumento de 4 $\mu\text{mol/L}$ nos nível de Hcy o risco relativo para o desenvolvimento de DAC foi de 1,4%.

Em uma metanálise de 27 estudos relacionando Hcy à doença vascular aterosclerótica e 11 estudos sobre efeitos do ácido fólico nos níveis de Hcy, Boushey *et al* (1995) atribuíram 10% do risco de DAC à hiperhomocisteinemia, bem como sugeriram que um aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ na Hcy plasmática pudesse aumentar o risco coronariano num grau semelhante a um aumento de 20 mg/dl no colesterol sérico e que o aumento na ingesta de ácido fólico (200 $\mu\text{g/dia}$) pudesse reduzir os níveis de Hcy em 4 $\mu\text{mol/L}$. Assumindo que níveis mais baixos de Hcy diminuam a mortalidade por DAC, calcularam o efeito do aumento do folato da dieta, suplementação por tabletes e fibras fortificantes e concluíram

que, anualmente, 13.500 a 50.000 mortes por DAC poderiam ser evitadas, tendo os fortificantes alimentares tido o maior impacto.

Em 1997, Nygard *et al* investigaram prospectivamente a relação entre hiperhomocisteinemia e mortalidade em 587 pacientes com DAC angiograficamente comprovada. Após seguimento médio de quatro anos, 10,9% dos pacientes haviam morrido. Houve forte correlação entre os níveis de Hcy encontrados e a mortalidade cardiovascular; apenas 3,8% dos pacientes com homocisteinemia $< 9 \mu\text{mol/L}$ haviam morrido, comparando-se com 24,7% dos pacientes com níveis $> 15 \mu\text{mol/L}$. Numa análise na qual os pacientes com níveis de Hcy $< 9 \mu\text{mol/L}$ foram usados como referência, risco de morte foi de 1,9; 2,8; e 4,5 para aqueles com níveis entre 9 e 14,9 $\mu\text{mol/L}$, 15 e 19,9 $\mu\text{mol/L}$ e acima de 20 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. Os autores concluíram que a hiperhomocisteinemia é fator preditivo forte de mortalidade em pacientes com DAC.

Em um grande estudo multicêntrico europeu incluindo 750 casos de doença vascular aterosclerótica cardíaca, cerebral e periférica e 800 controles abaixo dos 60 anos, Graham *et al* (1997) encontraram que hiperhomocisteinemia confere um risco de doença vascular prematura semelhante a, e independente de, tabagismo e hipertensão, tendo efeito multiplicativo no risco associado com estes fatores.

Em uma recente metanálise de 29 estudos prospectivos da relação entre níveis elevados de Hcy e DCV ou mortalidade publicados nos últimos 10 anos, Mangoni *et al* (2002) mostram que 20 destes relataram associação positiva estatisticamente significativa. Cinco dos nove que falharam em confirmar esta relação mostraram uma tendência para risco aumentado associado a níveis altos de Hcy. Os autores concluem que o tamanho pequeno da amostra em alguns estudos, o desenho diferente e o uso de comparações menos

extremas (comparação de eventos em pacientes no percentil 95 de níveis de Hcy plasmática versus < percentil 95) podem ter contribuído para as discrepâncias nestes resultados.

Em 2002 Schnyder *et al* publicaram os resultados de um grande estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, envolvendo 553 pacientes pós angioplastia entre maio de 1998 e abril de 1999, randomizados para receber ácido fólico (1 mg/dia), vitamina B6 (10 mg/dia) e B12 (0,4 mg/dia) ou placebo por 6 meses, tendo como objetivo avaliar o efeito da terapia redutora dos níveis de Hcy no prognóstico após intervenção coronariana percutânea. Após seguimento médio de onze meses, os autores encontraram que os desfechos (morte, IM não fatal e necessidade de nova revascularização) foram significativamente mais baixos nos pacientes tratados (15,4% x 22,8%, $p < 0,03$), concluindo que a terapia reduz significativamente a incidência de eventos adversos maiores após intervenção coronariana percutânea.

Resultados discordantes foram encontrados por Toole *et al* (2004) recentemente, que publicaram os resultados de um grande estudo de intervenção, duplo-cego, randomizado e controlado, realizado entre setembro de 1996 e maio de 2003, que teve como objetivo determinar se altas doses de ácido fólico (2,5 mg/dia), vitamina B6 (25 mg/dia) e B12 (0,4 mg/dia), dadas para baixar os níveis de Hcy, reduzem o risco de acidente vascular recorrente (desfecho primário), doença coronariana ou morte (desfechos secundários) após 2 anos comparadas com doses baixas (200, 6 e 20 µg/dia, respectivamente). Os autores encontraram que a redução média nos níveis de Hcy foi 2 µmol/L maior no primeiro grupo que no segundo, mas não houve efeito do tratamento nos desfechos. Existe, neste sentido, uma controvérsia sobre o efeito da terapia redutora dos níveis de Hcy na redução da incidência de DVO.

Em 1995, Stampfer orientou que, assim como a triagem e intervenção para níveis elevados de colesterol foi estabelecida somente após estudos randomizados terem demonstrado a eficácia de estratégias redutoras do colesterol na diminuição da incidência de DCV, uma linha semelhante deveria ser seguida antes da recomendação para triagem e intervenção para níveis elevados de Hcy. No entanto, por ser o peso das evidências substancial e a intervenção parecer benigna, pode ser possível fazer recomendações preliminares antes que esperar por grandes estudos caros e longos.

2.6 - LES E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA PREMATURA

O conceito de LES tem mudado nos últimos 50 anos de doença de curso rápido e fatal para condição mais benigna e de curso crônico, devido a uma melhora substancial na taxa de sobrevivência destas pacientes. Como resultado da alteração da história natural do LES, com uma maior longevidade de seus portadores, vários estudos têm observado que as complicações cardiovasculares tardias, principalmente DAC, têm se tornado uma grande causa de morbimortalidade nesta doença e vêm buscando sua associação com aterosclerose prematura.

O primeiro grande estudo realizado para avaliar a mortalidade no LES em 1955 revelou uma sobrevivência em cinco anos de 50% (MERRELL; SCHULMAN, 1955 apud UROWITZ; GLADMAN, 2000-a). Um padrão bimodal de mortalidade foi relatado em 1976 por Urowitz *et al*, chamando a atenção para as mortes ocorridas por DCV secundárias a processo ateromatoso no LES. Infarto do miocárdio (IM) decorrente de doença aterosclerótica foi a causa primária das mortes ocorridas após dois anos de doença.

Num estudo tipo coorte comparando IM e angina em 498 pacientes lúpicas e 2208 mulheres do estudo de Framingham, Manzi *et al* (1997) encontraram uma incidência de

DAC de 6,6% nas lúpicas contra 1,6% no grupo controle, sendo que IM ocorreu em todos os grupos etários no LES e não havia registro IM em nenhuma com menos de 34 anos no estudo de Framingham. O risco de uma mulher jovem de 35-44 anos com lupus desenvolver IM foi 52,5 vezes maior quando comparada com uma população semelhante. A média de idade das pacientes na ocasião do evento foi de 49 anos e 67% das pacientes tinham menos que 55 anos, enquanto o pico de incidência na população geral é de 65-74 anos. Ward *et al* (1999) demonstraram que mulheres lúpicas têm risco 8,5 vezes maior de IM, 13,2 de insuficiência cardíaca e 10,1 de AVC do que a população geral.

Em um estudo prospectivo de 665 pacientes lúpicos com seguimento de 20 anos, Abu-Shakra *et al* (1995-a) relataram uma taxa de sobrevivência decrescente em 5, 10, 15 e 20 anos. Morte resultante de doença ativa foi mais comum em pacientes que morreram nos cinco primeiros anos após o diagnóstico e mortes por eventos vasculares agudos (cardíacos ou cerebrais) não relacionados à atividade do lupus foram mais frequentes no grupo com morte tardia (após cinco anos de doença). Estes mesmos autores, em outro estudo (ABU-SHAKRA *et al*, 1995-b), analisaram os fatores associados à mortalidade nestes mesmos pacientes lúpicos e encontraram que doença renal, trombocitopenia, pontuação do *Disease Activity Index for Systemic Lupus Erythematosus* (SLEDAI) maior ou igual a vinte na apresentação, envolvimento pulmonar e idade maior ou igual a cinquenta anos ao diagnóstico foram fatores prognósticos associados com mortalidade.

Petri *et al* (1992-b) relataram a prevalência de eventos cardiovasculares (angina, IM ou morte súbita) em 19 (8,3%) de um grupo de 229 pacientes em seguimento na coorte Hopkins para lupus. Dos 10 óbitos ocorridos, 30% foi atribuído à DAC. Idade mais tardia na época do diagnóstico do LES, longa duração da doença, longo tempo de corticoterapia, nível sérico elevado de colesterol total, história de HAS e obesidade foram associados a

maior risco de DAC. O maior fator contribuinte para o desenvolvimento do processo aterosclerótico no LES pode ser a hipercolesterolemia, uma vez que esta foi detectada em 56% destes pacientes.

Visando determinar o real efeito do LES sobre as lipoproteínas, Borba e Bonfá (1997) avaliaram pacientes lúpicas com doença inativa e sem a interferência de outros fatores que pudessem influir na análise. Observaram aumento dos níveis séricos de lipoproteína de muito baixa densidade – *very low density lipoprotein* (VLDL) e de triglicerídeos (TG) e diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade – *high density lipoprotein* (HDL) em relação às controles normais, demonstrando pela primeira vez a presença de dislipoproteinemia decorrente única e exclusivamente do LES, mesmo na ausência de atividade inflamatória. Reforçando a ação deletéria da doença no perfil lipídico, demonstraram uma relação direta entre a pontuação de atividade do índice do SLEDAI e a gravidade desta dislipidemia em outro grupo de pacientes lúpicas.

Em um estudo sobre o perfil lipídico de pacientes portadores de LES atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Marques (2003) encontrou que 45% dos 42 pacientes estudados apresentavam níveis elevados de colesterol total (CT), 38,1% de lipoproteína de baixa densidade – *low density lipoprotein* (LDL) e 30,9% dos TG. A atividade da doença pelo SLEDAI apresentou efeito significativo nos níveis de TG e pacientes que utilizavam doses de prednisona acima de 20 mg/dia apresentaram níveis de CT e TG mais elevados.

Assim como a atividade da doença, a terapia também pode influenciar os níveis de CT, VLDL e LDL no LES.

Em 1994, Petri *et al* estudaram os efeitos da prednisona e hidroxicloroquina nos fatores de risco para DAC em 264 pacientes lúpicos, com tempo médio de seguimento de

três anos, e mostrou que um aumento de 10 mg na dose da prednisona estava significativamente associada a um aumento de 7,5 mg % no colesterol sérico, aumento no peso corporal e na pressão arterial (PA). O uso de hidroxicloroquina estava associado a um menor nível de colesterol. Outros fatores como proteinúria, sexo feminino, raça negra e idade também estiveram associados com níveis elevados de colesterol.

Além dos fatores de risco tradicionais, o LES é por si só o fator de risco mais forte antes descrito nestes pacientes (ESDAILE *et al*, 2001). O número de critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e escores do SLEDAI foram significativamente maiores em pacientes com lesões em artérias coronarianas ao cateterismo do que em pacientes sem lesões em um estudo recente de perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia envolvendo 90 pacientes lúpicas (SELLA; SATO, 2004).

A hipótese de que a aterosclerose venha a ser decorrente de um processo inflamatório tem sido levantada. As células endoteliais e os leucócitos infiltrados nas placas ateroscleróticas produzem uma variedade de mediadores inflamatórios. Dada a natureza crônica do LES, a elevação destes mediadores pode, em parte, explicar a alteração observada no perfil lipídico e, conseqüentemente contribuir para a aterosclerose acelerada (UROWITZ; GLADMAN, 2000-b). Ridker *et al* (2002) estudaram a relação entre os eventos cardiovasculares e a inflamação e demonstraram que a proteína C reativa (PCR), um reagente de fase aguda, é um fator preditivo mais forte que os níveis de LDL para eventos cardiovasculares.

Em 2000, um modelo com dois estágios de aterosclerose acelerada no LES foi proposto por Petri. Inicialmente, imuno complexos, células T ativadas e macrófagos, anticorpos antifosfolípedes, anti-DNA e Hcy contribuem para a injúria do endotélio vascular. Neste ambiente, fatores de risco tradicionais como HAS, hiperlipidemia,

obesidade, tabagismo e diabetes mellitus aceleram a aterogênese. Injúria endotelial repetida pode ocorrer com cada exacerbação do LES, acelerando o desenvolvimento da placa aterosclerótica.

Recentemente, Roman *et al* (2003) compararam os níveis de mediadores inflamatórios em pacientes com LES de acordo com a presença ou ausência de placas ateroscleróticas carotídeas, detectadas por ultra-som, e não encontraram diferença significativa entre os níveis de PCR, IL-6, TNF, CD40 ligante, molécula de adesão intracelular-1 e molécula de adesão celular vascular-1 nos dois grupos. Os autores encontraram que idade mais avançada ao diagnóstico, longa duração da doença, maior *score* de índice de dano, ausência de terapia imunossupressora e ausência de anticorpos anti-Sm e anticardiolipina foram fatores preditivos independentes de placas ateroscleróticas.

Em 2001 Svenungsson *et al* procuraram determinar a prevalência de fatores de risco tradicionais e não tradicionais para DCV em pacientes lúpicos com e sem DCV comparados com controles, medindo a espessura da camada íntima-média da carótida comum através de ultra-sonografia. Pacientes lúpicos com DCV apresentaram espessamento significativamente maior do que os sem DCV e do que os controles, não ocorrendo diferença estatisticamente significante entre os dois últimos grupos. Lúpicos com DVC apresentaram níveis significativamente mais elevados de LDL, triglicerídeos, Lp(a), anticoagulante lúpico, e Hcy, e menores níveis de HDL, maior frequência de osteoporose e maior dose cumulativa de prednisona que os lúpicos sem DCV.

Estudando a prevalência de calcificação arterial coronariana detectada por tomografia computadorizada em 65 pacientes com LES e 69 controles, Asanuma *et al* (2003) encontraram que estas foram significativamente mais frequentes nos pacientes que

nos controles e em uma idade mais jovem. Não houve diferença significativa entre os níveis de CT, HDL, LDL, Lp(a), velocidade de sedimentação das hemácias (VSH), PCR, SLEDAI, uso de prednisona, creatinina, índice de massa corpórea (IMC), anti-DNA e complemento hemolítico total entre os 2 grupos, mas níveis de triglicerídeos e de Hcy foram significativamente maiores entre os pacientes. Concluíram que o LES deve ser considerado uma condição que aumenta o risco cardiovascular independentemente de fatores de risco convencionais. Duração de doença, tabagismo, PA, IMC e DM não diferiu significativamente entre os grupos, mostrando que fatores de risco distintos separam os casos de LES com DCV dos sem DCV e da população controle.

2.7. LES E HOMOCISTEÍNA

A relação entre Hcy e risco de doença vascular prematura em pacientes portadores de LES tem sido investigada por alguns autores, uma vez que os fatores de risco clássicos nem sempre explicam a alta morbimortalidade cardiovascular apresentada por estes pacientes.

Em 1996, num estudo prospectivo com 337 portadores de LES e seguimento de 1619 pessoas/ano, Petri *et al* (1996) encontraram associação significativamente positiva entre níveis elevados de Hcy e risco de AVC e trombose arterial. Hiperhomocisteinemia (Hcy > 14,1 μ mol/L) foi encontrado em 15% dos pacientes e estava inversamente relacionada aos níveis de folato e piridoxina. A concentração de Hcy foi mais alta em homens, pacientes com insuficiência renal, pacientes em uso de prednisona e nos com anticoagulante lúpico positivo. Não houve associação significativa entre hiperhomocisteinemia e trombose venosa. Estes dados forneceram a primeira evidência da

associação entre Hcy e risco de doença vascular em uma população mais jovem do que as relatadas previamente.

Fijnheer *et al* (1998) também encontraram associação positiva entre trombose arterial e Hcy em uma coorte retrospectiva com 175 pacientes lúpicos. Pacientes com trombose arterial apresentaram concentração de Hcy mais altas do que os sem trombose ($p < 0,0001$) e a chance de trombose arterial foi 3,7 vezes maior para o quartil mais alto da Hcy comparado com o mais baixo. Níveis elevados de Hcy estavam positivamente relacionados à creatinina sérica e ao uso de metotrexato. Contrariamente, em um estudo caso-controle de trombofilia e trombose no LES, Barcat *et al* (2003), não encontraram associação entre hiperhomocisteinemia e trombose, mas desta última com anticoagulante lúpico e aCL > 30 U/ml. Hiperhomocisteinemia leve ocorreu em 37% dos pacientes e estava fortemente relacionada com disfunção renal, mas não com a dose vigente ou cumulativa de corticosteróide.

Em 2002, Refai *et al* encontraram que 61,8% dos 34 pacientes lúpicos estudados apresentaram níveis elevados de Hcy ($> 9,4 \mu\text{mol/l}$) em relação ao valor do percentil 95 dos 20 controles saudáveis. Níveis elevados estavam significativamente relacionados a níveis de ácido fólico e de vitamina B12 baixos e pacientes com hiperhomocisteinemia apresentaram aumento de três vezes no risco de trombose (*odds ratio* 3,1 e $p = 0,01$), não tendo sido encontrada associação entre eventos trombóticos e sexo masculino, tratamento com prednisona, níveis de folato ou de vitamina B12.

Recentemente, Martinez-Berriotxa *et al* (2003) encontraram hiperhomocisteinemia (Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$) em 17% dos 94 pacientes lúpicos estudados, contra 1,65% dos 308 controles, e creatinina plasmática, CT, sexo masculino e tabagismo estavam associados a

níveis mais elevados de Hcy, não tendo sido encontrada associação com HAS, duração do LES, terapia com prednisona e Ac AFL.

O mecanismo pelo qual a hiperhomocisteinemia afeta adversamente o endotélio no LES, doença inflamatória com alta tendência aterotrombótica, não é claro. Tam *et al* (2003) avaliaram a função endotelial, através da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, e a ativação plaquetária, através dos níveis de beta-tromboglobulina, em doze pacientes lúpicos e quinze controles com hiperhomocisteinemia induzida por metionina oral e sugeriram que a tendência pró-trombótica após hiperhomocisteinemia aguda seja mediada por disfunção endotelial e ativação plaquetária em ambos os grupos.

2.8 – PREVENINDO A ATEROSCLEROSE NO LES

Apesar de fatores de risco bem estabelecidos serem provavelmente responsáveis por um componente da aterosclerose acelerada observada nos pacientes com LES, a triagem e a orientação para estes fatores de risco não são realizadas rotineiramente (BRUCE *et al*, 1998; AL-HERZ *et al*, 2003).

Embora muitas informações sobre a patogênese da aterosclerose no LES ainda tenham que ser elucidadas, o direcionamento para fatores de risco conhecidos é essencial na condução destes pacientes. Embora estudos formais adaptando diretrizes populacionais para pacientes lúpicos não estejam disponíveis, Hallegua e Wallace (2000) e Wajed *et al* (2004) propuseram recentemente guias com estratégias para prevenir a aterosclerose no LES (quadro 2), embora estas ainda não tenham sido provadas em estudos clínicos como sendo de impacto.

Quadro 2 - ESTRATÉGIAS PARA PREVENIR A ATEROSCLEROSE NO LES

ESTRATÉGIAS PARA PREVENIR A ATEROSCLEROSE NO LES

Triar e tratar hiperlipidemia

Monitorizar regularmente a PA e tratar a HAS objetivando PA = 120 x 80 mmHg

Triar e tratar hiperglicemia

Aconselhar o paciente a deixar de fumar

Discutir sobre a perda de peso com pacientes com índice de massa corpórea > 25 Kg/m²

Encorajar exercício físico regular

Promover ingesta dietética saudável

Mensurar níveis de Hcy e tratar se elevados

Considerar tratamento com aspirina em doses baixas

Minimizar o tempo de exposição aos corticosteróides

Considerar tratamento com antimalárico em todos os pacientes, exceto se contraindicado

Considerar triagem com eletrocardiograma e testes de estresse em pacientes com fatores de risco

Fonte: Hallegua e Wallace (2000); Wajed *et al* (2004)

HIPÓTESE

Existe uma elevação dos níveis de homocisteína plasmática nos portadores de LES. (acima de 16 μ mol/L e de 20,44 μ mol/L para os sexos masculino e feminino, respectivamente), segundo o método laboratorial FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*).

3. OBJETIVOS

3.1- Geral

- Determinar os níveis de homocisteína plasmática em portadores de LES atendidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

3.2- Específicos

- Avaliar os níveis de homocisteína plasmática segundo características demográficas (sexo e idade);
- Avaliar se os níveis de homocisteína plasmática guardam relação com tempo de diagnóstico do LES, número de critérios de classificação, atividade da doença, dose e tempo de uso de corticosteróide, uso de antimaláricos, níveis de creatinina sérica, história de eventos tromboembólicos, de tabagismo ou de hipertensão.

4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1- Desenho do estudo

O estudo é do tipo descritivo, série de casos.

4.2- Área do estudo

É um estudo de base hospitalar, desenvolvido no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde são acompanhados 146 pacientes portadores de LES.

4.3- População do estudo

Foram estudados os pacientes portadores de LES atendidos no ambulatório de Reumatologia do HC-UFPE no período de agosto a outubro de 2004 que preenchessem os critérios de inclusão e que concordassem em participar do estudo após leitura e assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (ANEXO 1). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (ANEXO 2).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Pacientes maiores que 18 anos que obedeçam aos critérios diagnósticos atualizados de LES pelo *American College of Rheumatology* (ACR) (Tan, 1982; Hochberg, 1997) (ANEXO 3).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Pacientes menopausadas; pacientes sabidamente portadores de patologias que alterem os níveis de Hcy, como deficiências enzimáticas do metabolismo da Hcy, hipotireoidismo, psoríase, malignidades, insuficiência renal com creatinina > 2 mg/dl; uso de drogas anticonvulsivantes, metotrexate, ácido fólico, piridoxina (vitamina B6), cianocobalamina (vitamina B12), ciclosporina A e sulfassalazina.

4.4 VARIÁVEIS

4.4.1- Dependente

- Nível plasmático de homocisteína, pelo método FPIA (*fluorescence polarization immunoassay*) no analisador AxSYM (Laboratório Abbott).

4.4.2- Independentes

- Gênero e faixa etária do paciente
- Tempo de diagnóstico do LES em meses
- Número de critérios de classificação do LES segundo o ACR (*American College of Rheumatology*) – ANEXO 3
- Atividade de doença do LES - avaliada pelo SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (a doença era considerada ativa quando o SLEDAI era > 4) – ANEXO 4
- Tempo de uso de corticosteróides em meses
- Dose atual de corticosteróide (< ou = 10 mg/dia, > 10 e < ou = 20 mg/dia e > 20 mg/dia de prednisona ou equivalente)
- Ocorrência de eventos tromboembólicos (IM, AVC e TVP)
- Creatinina sérica atual
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) - Diagnóstico retrospectivo de HAS no prontuário ou tratamento com medicação anti-hipertensiva)
- Tabagismo atual

4.5 – COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos através da aplicação de um questionário específico (ANEXO 5) contendo identificação do paciente, data do diagnóstico do LES, critérios de classificação da doença, pontuação do SLEDAI, drogas utilizadas incluindo tempo e dose, creatinina plasmática atual, histórico de eventos tromboembólicos, história de tabagismo atual e doenças associadas. O questionário foi aplicado por uma única pessoa, a mestrand, diretamente com o paciente. A revisão dos prontuários foi realizada com o objetivo de se obter informações complementares a respeito dos itens do questionário.

Todos os pacientes foram esclarecidos sobre o objetivo e métodos do estudo, bem como riscos, que seriam apenas aqueles existentes em uma coleta comum de sangue – hematoma e dor no local da punção, e mais raramente, tromboflebite – procedimento que já integra a rotina de atendimento deste tipo de doença.

O sangue foi colhido em tubo Vacutainer com EDTA e em seguida centrifugado durante 10 minutos a 3.500 rpm. Após extração do plasma este foi congelado a -20 ° C por um período de 3 a 10 dias e então enviado a um laboratório de análises clínicas para dosagem da homocisteína total pelo método FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*) no analisador AxSYM (Laboratório Abbott).

4.6 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais e medidas estatísticas: valor mínimo, valor máximo, média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV) e coeficiente de correlação de Pearson (técnicas de estatística descritiva) (ALTMAN, 1991; ZAR, 1999) e utilizados os testes t-Student para duas

amostras independentes com variâncias iguais ou desiguais e o teste F (ANOVA) para amostras independentes, e o teste t-Student para a hipótese de correlação nula.

O nível de significância utilizado na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados através na planilha Excel e o *software* utilizado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi o SAS (*Statistical Analysis System*) na versão 8,0 para microcomputador.

4.7 – LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Em relação às limitações metodológicas de nosso estudo, possíveis vieses podem ter ocorrido:

- Viés de seleção: por ser o estudo de base hospitalar e representar apenas os pacientes que têm acesso ao serviço de saúde.
- Viés de informação: dados do prontuário são anotados por várias pessoas e às vezes de forma incompleta.
- Viés de sobrevivência: pode ter havido super representação dos casos com sobrevida mais longa (tratamento mais efetivo) e exclusão dos óbitos precoces (casos mais graves, complicações pela atividade da doença ou infecção).

Por se tratar de um estudo do tipo série de casos, não é possível estabelecer uma associação de causa-efeito entre as variáveis.

5 – RESULTADOS

5.1 – CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES (ANEXO 6)

- ? 54 pacientes portadores de LES foram estudados, 49 do sexo feminino (90,7%) e 5 do sexo masculino (9,3%).
- ? A idade variou de 18 a 53 anos, com média de 31,67 anos.
- ? O tempo médio de diagnóstico foi de 63,2 meses, variando de quatro a 216 meses.
- ? O número total de critérios do ACR variou de quatro a oito por paciente, com média de 5,1 critérios. Em 23 pacientes (42,6%), o número de critérios apresentados foi quatro; em 9 (16,7%), cinco; em 17 (31,5%), seis; em 4 (7,4%) sete e em apenas 1 paciente (1,8%) o número de critérios foi oito (gráfico 1) .

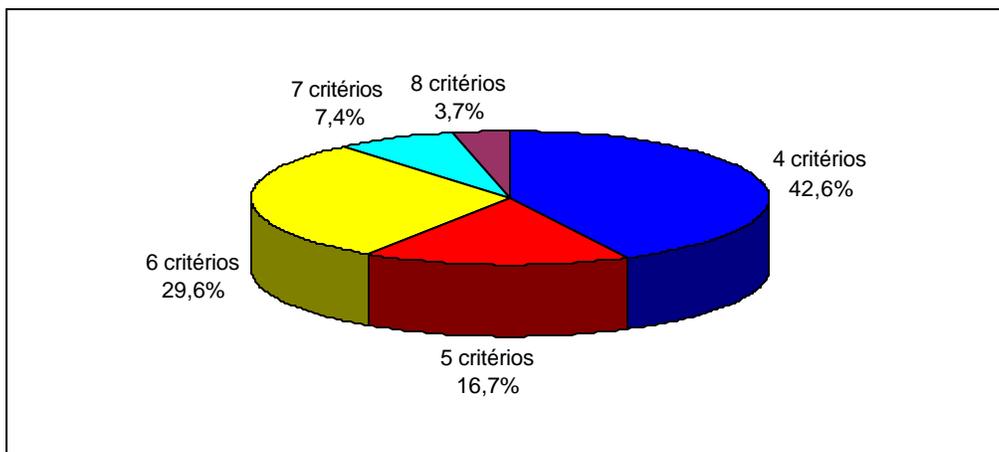


Gráfico 1– Frequência percentual do número de critérios nos pacientes lúpicos

? Os critérios mais frequentes foram artrite (79,6%), rash malar (72,2%), Fator Antinuclear (FAN) positivo (70,4%), alterações hematológicas (66,7%), fotossensibilidade (63%) e distúrbio renal (55,6%) (gráfico 2).

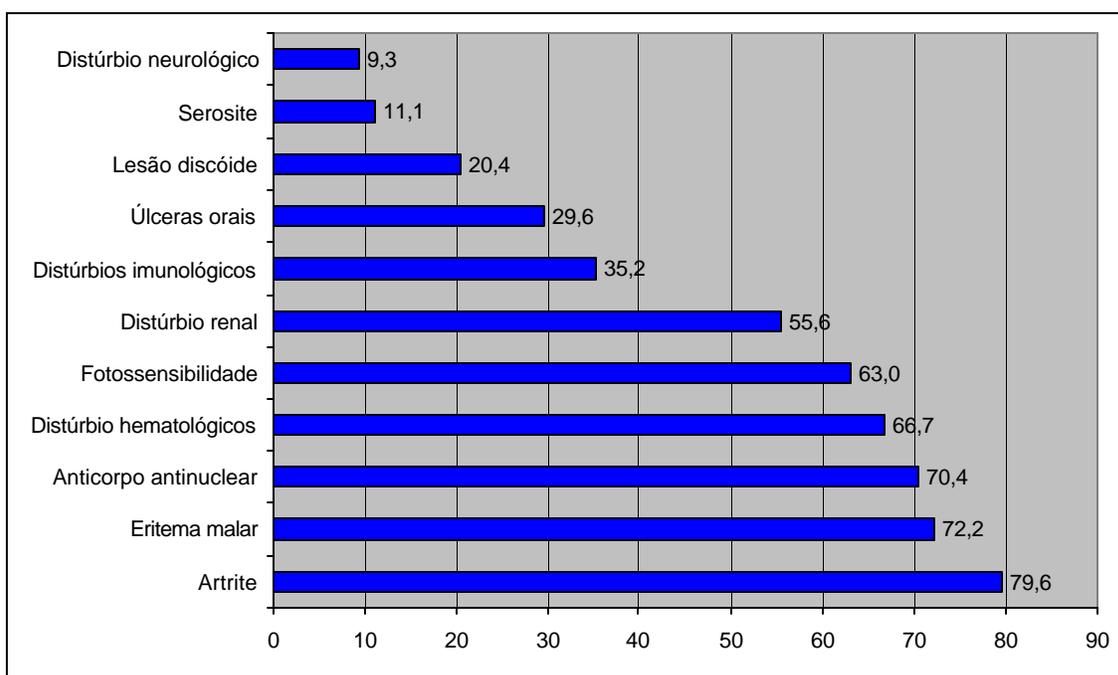


Gráfico 2 – Frequência percentual dos critérios do ACR dos pacientes lúpicos

- ? 49 pacientes (90,7%) utilizavam corticosteróides (prednisona ou deflazacort), sendo que 17 (34,7%) utilizavam doses de até 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, 24 pacientes (49%) doses entre 11 e 20 mg/dia e 8 (16,3%) doses acima de 20 mg/dia.
- ? O tempo médio de utilização da dose atual foi de 13,14 meses, variando de um a 89 meses. O tempo total de utilização do corticosteróide variou de um a 216 meses, com média de 43,67 meses.
- ? 36 pacientes (66,7%) faziam uso de antimaláricos.

? Cinco pacientes (9,3%) encontravam-se em atividade da doença segundo o índice do SLEDAI e 49 (90,7%) apresentaram SLEDAI = 4, ou seja, ausência de atividade. As manifestações mais frequentes na determinação da atividade foram alopecia (14,8%), proteinúria (9,3%) e leucopenia (9,3%) (gráfico 3).

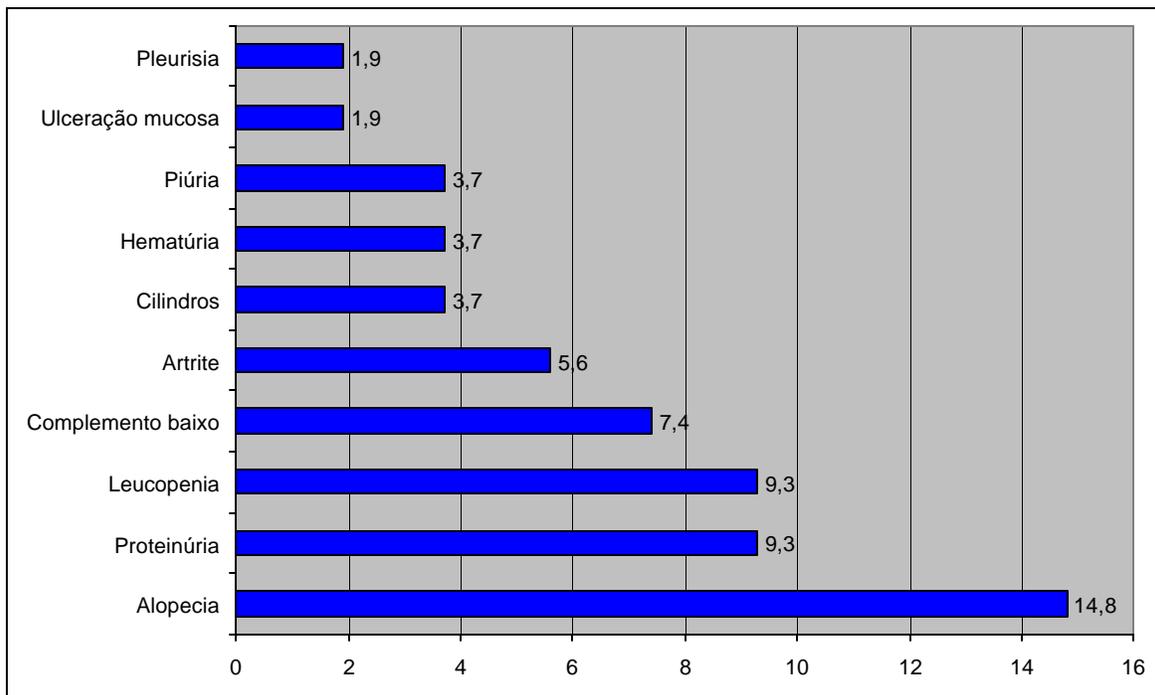


Gráfico 3 – Frequência percentual das manifestações do SLEDAI dos pacientes lúpicos

? HAS foi observada em 16 (29,6%) pacientes e tabagismo em 3 (5,6%).

? Três pacientes (5,6%) apresentaram antecedentes e evento tromboembólico.

5.2 – ANÁLISE DOS DADOS

A estatística das variáveis numéricas demográficas, clínicas e laboratoriais do estudo encontra-se na tabela 1, onde se apresentam as médias, desvio padrão (DP), coeficiente de variação (CV), valores mínimos e máximos para cada variável. Destaca-se uma variabilidade muito elevada para o tempo de diagnóstico, pontuação do SLEDAI, tempo total de uso do corticosteróide e tempo da dose atual, com coeficientes de variação destas medidas oscilando de 85,72% a 159,51%.

Tabela 1 – Estatísticas das variáveis numéricas demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes lúpicos

Variáveis	Média	DP	Estatísticas	
			CV (%)	[Mínimo; máximo]
? Idade (anos)	31,67	9,35	29,52	[18; 53]
? Tempo de diagnóstico (meses)	63,24	54,21	85,72	[4; 216]
? Pontuação do SLEDAI	1,65	2,63	159,51	[0; 14]
? Dose da Prednisona (mg/dia)	17,58	9,53	54,20	[2,50; 40,00]
? Tempo da dose atual da Prednisona (meses)	13,14	15,16	115,38	[1; 89]
? Tempo total de uso da Prednisona (meses)	43,67	44,02	100,78	[1; 216]
? Homocisteína plasmática (? mol/l)	11,85	5,80	48,98	[5,47; 35,80]
? Creatinina	0,85	0,30	34,71	[0,50; 1,80]

As características demográficas e clínicas encontram-se na tabela 2.

Mais da metade (53,7%) dos pacientes apresentava idade entre 18 e 30 anos. O maior percentual (37%) correspondeu aos pacientes que apresentavam tempo de diagnóstico da doença maior que 60 meses e o menor (29,6%) aos que apresentavam tempo de até 24 meses. A maioria dos pacientes apresentava doença inativa (90,7%), apenas três (5,6%) apresentavam antecedente de evento tromboembólico e cinco (9,3%) apresentaram níveis elevados de Hcy plasmática.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo as características demográficas e clínicas

Variáveis	n	%
? Idade		
18 a 30	29	53,7
31 a 53	25	46,3
TOTAL	54	100
? Gênero		
Masculino	5	9,3
Feminino	49	90,7
TOTAL	54	100
? Tabagismo		
Sim	3	5,6
Não	51	94,4
TOTAL	54	100
? Tempo de diagnóstico (meses)		
Até 24	16	29,6
25 a 60	18	33,3
Mais de 60	20	37,0
TOTAL	54	100
? Índice de atividade da doença		
Em atividade	5	9,3
Fora de atividade	49	90,7
TOTAL	54	100
? Antecedente de evento tromboembólico		
Sim	3	5,6
Não	51	94,4
TOTAL	54	100
? Avaliação da homocisteína		
Normal	49	90,7
Alterada	5	9,3
TOTAL	54	100

Na tabela 3 destaca-se que a maioria (90,7%) dos pacientes utilizava prednisona. O maior percentual (49,0%) fazia uso de mais de 10 a 20 mg/dia e apenas 16,3% faziam uso de dose maior que 20mg/dia. Em relação ao tempo total de uso da prednisona, 49% dos pacientes o faziam por um período total de até 24 meses e 51% por 25 meses ou mais. A maioria (66,7%) fazia uso de cloroquina.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo as características clínicas

Característica	n	%
? Uso de Prednisona		
Sim	49	90,7
Não	5	9,3
TOTAL	54	100
? Dose da prednisona (mg/dia)		
Até 10	17	34,7
>10 a 20	24	49,0
> 20	8	16,3
TOTAL	49	100
?Tempo da dose atual da Prednisona (meses)		
Até 12	33	67,3
13 ou mais	16	32,7
TOTAL	49	100
? Tempo de uso total de corticosteróide		
Até 24	24	49,0
25 ou mais	25	51,0
TOTAL	49	100
? Uso da Cloroquina		
Sim	36	66,7
Não	18	33,3
TOTAL	54	100

Nas tabelas 4 a 15 encontram-se as estatísticas da Hcy plasmática em relação às variáveis independentes gênero, faixa etária, tempo de diagnóstico da doença, índice de atividade da doença, número de critérios, ocorrência de HAS, uso de corticosteróides e tempo total de uso, uso de antimalárico (cloroquina), creatinina plasmática, e os resultados comparativos entre as categorias das variáveis independentes.

Na tabela 4 observa-se que a média e a mediana da Hcy plasmática foram mais elevadas entre os pacientes do sexo masculino do que entre os do sexo feminino, com diferença de aproximadamente 5 μ mol/l, não sendo comprovada, no entanto, diferença estatisticamente significativa entre os dois gêneros em relação ao valor médio da Hcy ($p > 0,05$).

Tabela 4 – Estatísticas da homocisteína plasmática (? mol/l) segundo o gênero

Estatísticas	Gênero		Estatística e Valor de p
	Masculino	Feminino	
Média	16,32	11,39	T = 0,98
Mediana	12,06	9,87	p ⁽¹⁾ = 0,3797
Desvio padrão	11,10	4,96	
Coefficiente de variação (%)	68,04	43,56	
Mínimo	8,45	5,47	
Máximo	35,80	30,22	

(1) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

Avaliando-se a influência da faixa etária dos pacientes sobre os níveis da Hcy plasmática (tabela 5), verifica-se que a média da Hcy foi apenas 0,36 ? mol/l mais elevada entre os pacientes com idade entre 18 a 30 anos do que entre os que tinham 31 ou mais anos (12,02 versus 11,66 ? mol/l). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos e os valores médios da Hcy (p = 0,8222).

Tabela 5 – Estatísticas da homocisteína plasmática (? mol/l) segundo a faixa etária

Estatísticas	Faixa etária (anos)		Estatística e Valor de p
	19 a 30	31 ou mais	
Média	12,02	11,66	T = 0,23
Mediana	9,80	10,10	p ⁽¹⁾ = 0,8222
Desvio padrão	9,74	4,62	
Coefficiente de variação (%)	56,06	39,67	
Mínimo	5,85	5,47	
Máximo	35,80	25,17	

(1) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Em relação ao tempo de diagnóstico do LES (tabela 6), os valores médios de Hcy foram mais elevados para os pacientes com tempo entre 25 e 60 meses (13,8 μ mol/l) do que nos pacientes com até 24 meses (10,09 μ mol/l) ou com 61 meses ou mais (11,50 μ mol/l). Entretanto, ao nível de 5% não se comprova diferença significativa entre os três tempos de diagnóstico ($p > 0,05$).

Tabela 6 – Estatísticas da homocisteína plasmática (μ mol/l) segundo o tempo de diagnóstico (meses)

Estatísticas	Tempo de diagnóstico (meses)			Estatística e Valor de p
	Até 24	25 a 60	61 ou mais	
Média	10,09	13,80	11,50	F = 1,85
Mediana	9,77	11,85	10,03	$p^{(1)} = 0,1683$
Desvio padrão	2,72	6,78	6,37	
Coeficiente de variação (%)	26,95	49,15	55,46	
Mínimo	6,94	5,85	5,47	
Máximo	17,24	30,22	35,80	

(1) – Através do teste F(ANOVA).

Na tabela 7 observa-se que os pacientes com doença em atividade apresentaram níveis médios de Hcy mais elevados do que os sem atividade (13,51 μ mol/l e 11,68 μ mol/l, respectivamente), porém estas diferenças não são estatisticamente significativas.

Tabela 7 – Estatísticas da homocisteína plasmática (μ mol/l) segundo o índice de atividade da doença

Estatísticas	Índice de atividade da doença		Estatística e Valor de p
	atividade	sem atividade	
Média	13,51	11,68	T = 0,67
Mediana	12,06	9,98	$p^{(1)} = 0,5075$
Desvio padrão	6,07	5,81	
Coeficiente de variação (%)	44,92	49,78	
Mínimo	7,53	5,47	
Máximo	22,55	35,80	

(1) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Na Tabela 8 é possível verificar que as estatísticas média e mediana da homocisteína foram mais elevadas para os pacientes que apresentavam 7 ou 8 critérios seguido dos que apresentavam 5 critérios. Níveis menos elevados foram registradas para os que apresentavam apenas 4 critérios. Ao nível de 5,0%, o teste estatístico indica diferença significativa entre as categorias do número de critérios ($p < 0,05$) e através das comparações pareadas de Tukey comprova-se diferença entre 7 e 8 critérios com 4 e com 6 critérios conforme indicam as letras entre parêntesis.

Tabela 8 – Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o número de critérios do ACR

Estatísticas	Número de critérios				Estatística e Valor de p
	4 (n = 23)	5 (n = 9)	6 (n = 17)	7 e 8 (n = 5)	
Média	10,52 ^(A)	12,54 ^(AB)	10,90 ^(A)	19,98 ^(B)	F = 4,67 p ⁽¹⁾ = 0,0059
Mediana	9,74	10,08	9,87	20,43	
Desvio padrão	3,33	7,02	4,35	10,65	
Coefficiente de variação (%)	31,67	56,01	39,91	53,29	
Mínimo	5,69	8,29	5,47	7,50	
Máximo	17,24	30,22	25,17	35,80	

(1) – Através do teste F (ANOVA).

Obs: Todas as letras distintas entre parêntesis indicam diferenças significantes ao nível de 5,0% entre as médias correspondentes.

Não houve diferença estatística significativa entre as médias da Hcy e a ocorrência ou não de HAS (tabela 9), apesar dos pacientes com HAS terem apresentado níveis médios mais elevados do que os sem HAS, com diferença de mais de 2 $\mu\text{mol/l}$.

Tabela 9 – Estatísticas da homocisteína plasmática (? mol/l) segundo a ocorrência de HAS

Estatísticas	Ocorrência de hipertensão		Estatística e Valor de p
	Sim	Não	
Média	13,57	11,13	F = 1,42
Mediana	11,89	9,70	p ⁽¹⁾ = 0,1602
Desvio padrão	5,32	5,91	
Coeficiente de variação (%)	39,25	53,13	
Mínimo	6,94	5,47	
Máximo	25,17	35,80	

(1) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Níveis médios de Hcy foram mais elevados entre os pacientes que faziam uso de prednisona (12,17 ? mol/l) do que entre os que não o faziam (8,72 ? mol/l), com 3,45 ? mol/l de diferença. A mediana foi 2,52 ? mol/l mais elevada entre os que utilizavam prednisona, entretanto não se comprova diferença significativa entre os que faziam uso ou não ($p > 0,05$) (tabela 10).

Tabela 10 – Estatísticas da homocisteína plasmática (? mol/l) segundo o uso de prednisona

Estatísticas	Uso de corticosteróide		Estatística e Valor de p
	Sim	Não	
Média	12,17	8,72	T = 1,27
Mediana	10,10	7,58	p ⁽¹⁾ = 0,2090
Desvio padrão	5,87	4,36	
Coeficiente de variação (%)	48,26	49,97	
Mínimo	5,47	5,69	
Máximo	35,80	16,27	

(1) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Em relação ao tempo total de uso de corticosteróide (tabela 11), a média da Hcy foi menos elevada entre os pacientes que não utilizavam prednisona e foi discretamente mais elevada entre os pacientes com até 24 meses de uso, sem diferença estatística significativa entre as três faixas de tempo total de uso ($p > 0,05$).

Tabela 11 – Estatísticas da homocisteína plasmática ($\mu\text{mol/l}$) segundo o tempo total de uso de prednisona

Estatísticas	Tempo total de uso de corticosteróides			Estatística e Valor de p
	Não usa	Até 24	Mais de 24	
Média	8,72	12,57	11,79	F = 0,91 $p^{(1)} = 0,4099$
Mediana	7,58	9,84	10,84	
Desvio padrão	4,36	7,23	4,30	
Coeficiente de variação (%)	49,97	57,56	36,53	
Mínimo	5,69	6,94	5,47	
Máximo	16,27	35,80	25,17	

(1) – Através do teste F(ANOVA).

A Tabela 12 mostra que o valor médio e valor mediano da homocisteína foram menos elevados entre os que não utilizavam prednisona e aumentaram à medida que a dose aumentava. O valor médio da homocisteína variou de $8,72 \mu\text{mol/l}$ a $16,12 \mu\text{mol/l}$ e a mediana variou de $7,58 \mu\text{mol/l}$ a $11,36 \mu\text{mol/l}$, entretanto, ao nível de 5,0%, não se comprova diferença significativa entre as categorias da dose atual da prednisona ($p > 0,05$).

Tabela 12 – Estatísticas da homocisteína plasmática (? mol/l) segundo a dose atual de prednisona

Estatísticas	Dose de Prednisona (mg/dia)				Estatística e Valor de p
	Não usa (n = 5)	Até 10 (n = 17)	> 10 a 20 (n = 24)	> 20 (n = 8)	
Média	8,72	11,22	11,52	16,12	F = 2,15 p ⁽¹⁾ = 0,1056
Mediana	7,58	9,74	10,23	11,36	
Desvio padrão	4,36	4,38	4,15	10,70	
Coeficiente de variação (%)	49,87	39,00	36,05	66,41	
Mínimo	5,69	7,43	5,47	6,94	
Máximo	16,27	25,17	22,55	35,80	

(1) – Através do teste F (ANOVA).

Na Tabela 13 verifica-se que a média da Hcy foi apenas 0,47 ? mol/l mais elevada entre os que utilizavam cloroquina do que entre os que não utilizavam e não se comprova diferença significativa entre o uso ou não desta medicação (p > 0,05).

Tabela 13 – Estatísticas da homocisteína plasmática (? mol/l) segundo o uso de antimalárico

Estatísticas	Uso de antimalárico		Estatística e Valor de p
	Sim	Não	
Média	11,69	12,16	T = - 0,24 p ⁽¹⁾ = 0,8105
Mediana	10,24	9,34	
Desvio padrão	4,91	7,44	
Coeficiente de variação (%)	41,95	61,16	
Mínimo	5,47	5,85	
Máximo	30,22	35,80	

(1) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

A Tabela 14 mostra que a média e a mediana da Hcy foram bem mais elevadas entre os três pacientes com antecedente de evento tromboembólico do que entre os 51 pacientes sem, com diferença de 9,56 ? mol/l. Devido ao reduzido número de pacientes em uma das categorias da variável independente, deixa-se de apresentar teste estatístico comparativo.

Tabela 14 – Estatísticas da homocisteína plasmática (? mol/l) segundo a ocorrência de evento tromboembólico

Estatísticas	Evento tromboembólico	
	Sim (n = 3)	Não (n = 51)
Média	20,88	11,32
Mediana	22,55	9,98
Desvio padrão	10,28	5,13
Coefficiente de variação (%)	49,22	45,31
Mínimo	9,87	5,47
Máximo	30,22	35,80

A Tabela 15 mostra que a média e a mediana da Hcy foram mais elevadas entre os 51 pacientes sem hábito de tabagismo do que entre os três com o hábito. Devido ao reduzido número de pacientes em uma das categorias da variável independente analisada deixa-se de apresentar teste estatístico comparativo.

Tabela 15 – Estatísticas da homocisteína plasmática (? mol/l) segundo o hábito de tabagismo

Estatísticas	Tabagismo	
	Sim (n = 3)	Não (n = 51)
Média	8,54	12,04
Mediana	7,58	10,08
Desvio padrão	3,28	5,88
Coefficiente de variação (%)	38,43	48,83
Mínimo	5,85	5,47
Máximo	12,20	35,80

No estudo da relação entre as duas variáveis numéricas, homocisteína e creatinina, foi obtido o coeficiente de correlação de Pearson. Esta medida foi igual a 0,26589 indicando uma correlação positiva, porém baixa, e através do teste estatístico para a finalidade específica não se rejeita a hipótese de correlação nula na população do qual a amostra foi extraída ($p = 0,0520$).

CARACTERIZAÇÃO DOS CINCO PACIENTES COM Hcy ELEVADA

- ? Um era do gênero masculino e quatro do gênero feminino.
- ? A idade variou de 22 a 39 anos, com média de 30,40 anos e DP = 7,64 anos.
- ? O tempo de diagnóstico variou de 25 a 144 meses, com média de 61,40 meses e DP de 47,92 meses.
- ? Um apresentava cinco critérios do ACR, um apresentava seis e três apresentavam sete.
- ? Quatro pacientes estavam fora de atividade da doença (SLEDAI < ou = 4) e um apresentava doença ativa (SLEDAI = 8).
- ? Todos faziam uso de prednisona. O tempo de uso da dose atual variou de 2 a 8 meses, com média de 5,80 e DP = 2,68 meses. O tempo total de uso variou de 2 a 35 meses, com média de 17,40 e DP de 13,35 meses. A dose média de prednisona foi de 22,76 mg/dia.
- ? Três pacientes utilizavam cloroquina.
- ? Três pacientes eram hipertensos e nenhum referiu o hábito de fumar.

6 – DISCUSSÃO

Pacientes portadores de LES apresentam risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica em relação a controles da mesma faixa etária (MANZI *et al*, 1997; WARD,1999; ASANUMA *et al*, 2003). Embora estes pacientes apresentem uma alta prevalência de fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento de doença vascular a despeito da faixa etária jovem (PETRI *et al*, 1992-a), eles não explicam por completo o risco elevado nesta população (ESDAILE *et al*, 2001; ASANUMA *et al*, 2003; BESSANT *et al*, 2004).

Vários estudos têm demonstrado o papel da homocisteína como fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose prematura e eventos trombóticos como DVP, IM, AVC na população geral (CLARKE *et al*, 1991; STAMPFER *et al*, 1992; GRAHAM *et al*, 1997; MANGONI; JACKSON, 2002). Em pacientes portadores de LES esta associação vem sendo estudada desde 1996, quando Petri *et al* relataram níveis plasmáticos de Hcy elevados em 15% desta população. Desde então, outros autores mostraram ser a hiperhomocisteinemia fator de risco independente para o desenvolvimento de aterosclerose prematura nestes pacientes (FIJNHEER *et al*, 1998; REFAI *et al*, 2002).

Encontramos que 9,3% dos 54 pacientes estudados apresentam níveis elevados de Hcy. Esta proporção foi menor do que a dos estudos relatados na literatura por Petri *et al*, 1996 (15%); Refai *et al*, 2002 (61,8%); Martinez-Berriotxa *et al*, 2003 (17%) e Bruce *et al*, 2003 (11,6%). Apesar da proporção mais elevada de hiperhomocisteinemia encontrada por

estes autores, a média da Hcy foi maior em nosso estudo: 11,85 μ mol/l (DP 5,8) do que a relatada por Martinez-Berriotxa *et al* (2003) e por Refai *et al* (2002), utilizando o mesmo método laboratorial. O primeiro encontrou média da Hcy = 10,54 μ mol/l (4,89-30,15) e o segundo 9,9 μ mol/l (DP 0,79) para pacientes sem trombose e 15,2 μ mol/l (DP 3,4) para os com trombose. Uma explicação para esta discordância seria o fato destes autores terem utilizado valores de referência para a Hcy de acordo com os níveis do grupo controle, que foram mais baixos do que os utilizados no método laboratorial dos nossos pacientes.

Em nosso estudo os valores médios da Hcy foram mais elevados no sexo masculino (16,32 μ mol/l) do que no feminino (11,39 μ mol/l), resultado concordante com o da literatura (SELHUB *et al*, 1999; REFAI *et al*, 2002; FIJNHEER *et al*, 1998), embora não tenhamos encontrado diferença estatística significativa entre os níveis de Hcy plasmática e o gênero.

Em relação à faixa etária, não encontramos diferença significativa entre os níveis de Hcy e as duas categorias desta variável quando agrupamos os pacientes em idade < ou = 30 anos e > 30 anos, achado não observado por Selhub *et al* (1999), que encontraram que a prevalência de hiperhomocisteinemia aumenta com a idade na população geral a partir dos 12 anos.

Encontramos níveis médios de Hcy mais elevados entre os pacientes que faziam uso de corticosteróide (CE), 12,17 μ mol/l (DP 5,87) do que entre os que não o faziam, 8,72 μ mol/l (DP 4,36), apesar desta diferença não ter sido estatisticamente significativa. Refai *et*

al (2002) encontraram níveis significativamente mais elevados em pacientes que faziam uso de CE, 12,76 \pm mol/l (DP 2,1), do que nos que não o faziam, 9,1 \pm mol/l (DP 0,45), com $p < 0,01$. Resultado semelhante foi encontrado por Fijheer *et al* (1998), onde os níveis de Hcy entre os usuários de CE e os não usuários foram 14,8 \pm mol/l (DP 8,2) e 12,2 \pm mol/l (DP 6,7), respectivamente, com $p = 0,05$, não havendo diferença significativa entre as doses de até 10 mg/dia de prednisona, entre 11 e 30 mg/dia e > 30 mg/dia. Em 2000, Petri mostrou que a dose cumulativa da prednisona, mas não a dose mais alta utilizada ou o uso de metilprednisolona endovenosa, era fator preditivo de DAC.

O uso de antimalárico não influenciou a média da Hcy no nosso estudo e não há comparação entre estas duas variáveis na literatura, embora tenha sido descrito efeito protetor da cloroquina. Na atualização da coorte Hopkins para lupus, este efeito é multifatorial, incluindo benefício no lupus ativo, hiperlipidemia, efeito antiplaquetário e redução dos títulos de Ac AFL (Petri, 2000). A ausência de uso de antimalárico foi fator prognóstico para o óbito em pacientes com LES (APPENZELLER; COSTALLAT, 2004).

A média do SLEDAI na ocasião do nosso estudo foi 1,65 (DP 2,63), inferior à média encontrada pelo grupo de Toronto (BRUCE *et al*, 2003), 4,5 (DP 4,5) e por Sella e Sato (2004), 6 (DP 5). A associação entre a atividade da doença e os níveis de Hcy não foi estudada na literatura, embora o *score* do SLEDAI seja significativamente maior em pacientes lúpicos com lesões coronárias ao cateterismo do que em pacientes sem lesão (SELLA; SATO, 2004).

O número de critérios do ACR está positiva e significativamente associado a lesões coronárias em pacientes lúpicas estudadas com cateterismo (SELLA; SATO, 2004), porém não há relato na literatura de estudos que tenham investigado a associação entre o número de critérios e os níveis de Hcy. Em nosso estudo encontramos valores médios de Hcy mais elevados em pacientes com sete ou 8 critérios (19,98 μ mol/l DP 10,65), seguido dos que apresentaram cinco critérios (12,54 μ mol/l DP 7,02) e os pacientes com apenas quatro critérios foram os que apresentaram níveis menos elevados (10,52 μ mol/l DP 3,33). Constatamos diferença estatística significativa ($p = 0,0059$) entre estas duas variáveis.

Devido ao número reduzido de pacientes com antecedente de evento tromboembólico em nosso estudo, não foi possível realizar comparação estatística entre esta variável e os níveis de Hcy plasmática, embora tenhamos observado média da Hcy muito mais elevada entre os três pacientes com antecedente positivo (20,88 μ mol/l DP 10,28) do que entre os 51 sem (11,32 μ mol/l DP 5,13). Associação positiva e significativa foi encontrada por Petri et al (1996), com *odds ratio* = 2,24 ($p < 0,01$) e 3,74 ($p < 0,001$) para AVC e trombose arterial, respectivamente, entre os pacientes com hiperhomocisteinemia. Resultados semelhantes foram relatados por Fijheer et al (1998), onde *odds ratio* = 3,7 ($p < 0,001$) para trombose arterial foi encontrado em pacientes com Hcy elevada. Refai et al (2002) também encontraram diferença significativa entre os níveis de Hcy plasmática de pacientes sem trombose e com ($t = 2,2$ e $p < 0,05$), com aumento de três vezes no risco de trombose entre os pacientes com hiperhomocisteinemia.

Sabe-se que concentração elevada de Hcy plasmática ocorre em pacientes com insuficiência renal (DUCLOUX *et al*, 2000). No LES, comprometimento renal devido à glomerulonefrite é frequentemente observado e a presença de lesões crônicas está associada a menor sobrevida tanto para o paciente quanto para o rim (GLADMAN; UROWITZ, 1998). Em nosso estudo, o critério nefrite foi encontrado em 55,6% dos pacientes e uma correlação positiva, porém baixa, entre Hcy e creatinina foi observada ($p = 0,0520$). Correlação positiva significativa entre estas duas variáveis em pacientes com LES foi relatada por Petri *et al* (1996), Fijnheer *et al* (1998), Refai *et al* (2002), Barcat *et al* (2003) e Martinez-Berriotxa *et al* (2003).

Embora a presença de HAS no LES esteja associada a risco elevado de DAC (PETRI *et al*, 1992-b; MANZI *et al*, 1999; ESDAILE *et al*, 2001) e a menor sobrevida (APPENZELLER; COSTALLAT, 2004), sua associação com Hcy não foi estudada nestes pacientes. Em nosso estudo, encontramos níveis de Hcy mais elevados em pacientes com HAS em relação aos sem HAS, embora sem diferença significativa.

Apesar do tamanho reduzido da amostra e do desenho do estudo, que não nos permite estabelecer uma relação de causa-efeito entre as variáveis, nossos achados parecem estar de acordo com a hipótese de que a Hcy plasmática encontra-se elevada dos pacientes portadores de LES e seja um fator de risco para eventos trombóticos nesta população jovem. Dentre as variáveis independentes estudadas, apenas o número de critérios do ACR esteve estatisticamente relacionado aos níveis plasmáticos de Hcy.

Sendo a Hcy um fator de risco potencialmente modificável, a possibilidade de que vitaminas possam prevenir eventos trombóticos nos pacientes com LES merece atenção.

7 – CONCLUSÃO

- ? Os níveis de Hcy plasmática encontram-se elevados em 9,3% da casuística estudada.

- ? Das variáveis estudadas, apenas a variável número de critérios do ACR está associada estatisticamente com os níveis de Hcy plasmática.

- ? A média da Hcy foi mais elevada entre os pacientes com antecedente de evento tromboembólico.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-SHAKRA, M. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus – Results from a single center. I. Causes of death. **J Rheumatol**, v.22, n.7, p.1259-1264, 1995-a.

ABU-SHAKRA, M. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus – Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. **J Rheumatol**, v.22, n.7, p.1265-1270, 1995-b.

AL-HERZ, A. et al. Cardiovascular risk factor screening in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v.30, n.3, p.493-496, 2003.

AL-OBAIDI, M.K. et al. Relationships between homocysteine factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. **Circulation**, v.101, n.4, p.372-377, 2000.

ALTMAN, D.G. **Practical Statistics for Medical Research**. Chapman and Hall. Great Britain, London, 1991. 611p.

APPENZELLER, S.; COSTALLAT, L.T.L. Análise de sobrevida global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES). **Rev Bras Reumatol**, v.4, n.3, p.198-205, 2004.

ARNESEN, E. et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. **Int J Epidemiol**, v.24, n.4, p.704-709, 1995.

ASANUMA, Y. et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. **N Engl J Med**, v.349, n.25, p.2407-2415, 2003.

AUSTIN, R.C.; LENTZ, S.R.; WERSTUCK, G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. **Cell Death and Differentiation**, v.11, p.S56–S64, 2004.

BARCAT, D. et al. Thrombophilia and thrombosis in systemic lupus erythematosus: a case-control study. **Ann Rheum Dis**, v.62, n.10, p.1016-17, 2003.

BESSANT, R. et al. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v.43, n.7, p.924-929, 2004.

BOMBARDIER, C. et al, and the Committee on prognosis studies in SLE. – Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. **Arthritis Rheum**, v.35, p.630-640, 1992.

BORBA, E.F. et al. Lipoprotein (a) levels in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v.21, p.220-223, 1994.

BORBA, E.F, BONFÁ E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity and anticardiolipin antibodies. **Lupus**, v.6, p.533-539, 1997.

BOUSHEY, C.J., BERESFORD S.A., OMENN G.S. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. **JAMA**, v.274, n.13, p.1049-1057, 1995.

BRUCE, I.N., GLADMAN D.D., UROWITZ M.B. Detection and modification of risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: A quality improvement study. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v.16, p.435-440, 1998.

BRUCE, I.N., GLADMAN D.D., UROWITZ M.B. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **Rheum Dis Clin North Am**, v.26, n.2, p.257-78, 2000.

BRUCE, I.N. et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v.48, n.11, p.3159-3167, 2003.

CLARKE, R. et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. **N Engl J Med**, v.324, n.17, p.1149-1155, 1991.

DALERY, K. et al. Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate and folate. **Am J Cardiol.**, v.75, n.16, p.1107-1111, 1995.

DAVISON, S.; DAVIS S. new markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.6, p.2470-2478, 2003.

DESOUZA, C. et al. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. **Drugs**, v.62, n.4, p.605-616, 2002.

DUCLOUX, D. et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. **J Am Soc Nephrol**, v.11, n.11, p.134-138, 2000.

EDBERG, J.C.; SALMON, J.E.; KIMBERLY, R.P. Systemic Lupus Erythematosus. Immunopathology. In Klippel J.H. (eds). **Rheumatology**. 2. ed. London: Mosby, 1998. 2v. p.7.2.1-7.2.12.

ESDAILE, J.M. et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.44, n.10, p.2331-2337, 2001.

FERRÈ, N. et al. Plasma Homocysteine Concentrations in Patients with Liver Cirrosis. **Clinical Chemistry**, v.48, n.1, p.183-185, 2002.

FIJNHEER, R. et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: A retrospective cohort study. **J Rheumatol**, v.25, p.1737-1742, 1998.

GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. Systemic Lupus Erythematosus. Clinical Features. In Klippel J.H. (eds). **Rheumatology**. 2. ed. London: Mosby, 1998. 2v. p.7.1.1-7.1.18.

GRAHAM, I.M.; DALY, L.E.; REFSUM H.M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. **JAMA**, v.277, p.1775-1781, 1997.

HAK, A.E et al. Increased plasma homocysteine after menopause. **Atherosclerosis**, v.149, n.1, p.163-168, 2000.

HALLEGUA, D.S., WALLACE, D.J. How accelerated atherosclerosis in SLE has changed our management of the disorder. **Lupus**, v.9, p.228-231, 2000.

HOCHBERG, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). **Arthritis Rheum**, v.40, p.1725, 1997.

KANG, S.; WONG, P.W.K.; MALINOW, M.R. Hyperhomocist(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. **Annu Rev Nutri**, v.12, p.279-298, 1992.

MAJORS, A.; EHRHART, L.A.; PEZACKA, E.E. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. **Artheroscler Thromb Vasc Biol**, v.17, n.10, p.2074-2081, 1997.

MANGONI, A.A.; JACKSON S.H.D. Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects. **Am J Med**, v.112, n.7, p.S56-65, 2002.

MANZI, S. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham Study. **Am J Epidemiol**, v.145, p.408-415, 1997.

MANZI, S. et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.42, n.1, p.51-60, 1999.

MARQUES, C.D.L. **Perfil lipídico de pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico em um hospital universitário**. Recife, 2003. 90 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Universidade Federal de Pernambuco.

MARTINEZ-BERRIOTXOA, A. et al. Plasma homocysteine levels in systemic lupus erythematosus. **Med Clin (Barc)**, v.120, n.18, p.681-685, 2003.

McCULLY, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. **Am J Pathol**, v.56, p.111-128, 1969.

McCULLY, K.S. Homocysteine and vascular disease. **Nat Med**, v.2, p.386-389, 1996.

MORGAN, S.L. et al. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose metotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. **J Rheumatol**, v.25, n.3, p.441-446, 1998.

NYGARD, O. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. **N Engl J Med**, v.337, n.4, p.230-237, 1997.

NYGARD, O.; REFSUM, H.; UELAND, P.M. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: The Hordaland Homocysteine Study. **Am J Clin Nutr**, v.67, p.263-270, 1998.

PAHOR, M.; ELAM, M.B.; GARRISON, R.J. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. **Arch Intern Med**, v.159, p.237-245, 1999.

PEREZ, A.B. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR): incidence of mutations C677T and A1298C in Brazilian population and its correlation with plasma homocysteine levels in spina bifida. **Am J Med Genet**, v.119A, n.1, p.20-25, 2003. Abstract.

PETRI, M. et al. Coronary artery disease risk factors in the Hopkins Lupus Cohort: Prevalence, recognition by patients, and preventative practices. **Medicine (Baltimore)**, v.71, p.291-302, 1992-a.

PETRI, M. et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. **Am J Med**, v.93, p.513-519, 1992-b.

PETRI, M. et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factor in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. **Am J Med**, v.96, p.254-259, 1994.

PETRI, M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. **Scand J Rheumatol**, v.25, n.4, p.191-193, 1996.

PETRI, M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. **Lancet**, v.348, n.9035, p.1120-1124, 1996.

PETRI, M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. **Lupus**, v.9, n.3, p.170-175, 2000.

PODDAR, R. et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte and chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. **Circulation**, v.103, n.22, p.2717-2723, 2001.

REFAI, T.M. et al. Hyperhomocysteinemia and risk of thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. **Clin Rheumatol**, v.21, n.6, p.457-461, 2002.

RIDKER, P.M. et al. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol levels in the prediction of first vascular events. **N Engl J Med**, v.347, p.1557-1565, 2002.

ROMAN, M.J. et al. Prevalence and correlates of Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, v.349, n.25, p.2399-2406, 2003.

ROSENSON R.S., KANG D.S. Overview of homocysteine. **UpToDate** 12.3, 2004. CD-ROM

SCHNYDER, G. et al. Effect of homocysteine – lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. **JAMA**, v.288, n.8, p.973-979, 2002.

SELHUB, J. et al. Serum Total Homocysteine Concentrations in the Third National Health and nutrition Examination Survey (1991-1994): Population Reference ranges and Contribution of vitamin Status to High Serum Concentrations. **Ann Intern Med**, v.131, p.331-339, 1999.

SELLA, E.M.C.; SATO E.I. Estudo da perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v.44, n.4, p.259-267, 2004.

SHAI, I. et al. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. **Atherosclerosis**, v.177, n.2, p.375-381, 2004.

SMOLDERS, R.G. et al. Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.117, n.1, p.55-59, 2004. Abstract.

STAMPFER, M.J. et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. **JAMA**, v.268, n.7, p.877-881, 1992.

STAMPFER, M.J. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? **N Engl J Med**, v.332, p.328-329, 1995.

STANGER, O. et al. DACH-Liga homocysteine (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. **Clin Chem Lab Med**, v.41, n.11, p.1392-1403, 2003.

STUHLINGER, M.C. et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. **Circulation**, v.104, n.21, p.2569-2575, 2001.

SVENUNGSSON, E. et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. **Circulation**, v.104, p.1887-1893, 2001.

TAM, L.S. et al. patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. **J Rheumatol**, v.30, n.7, p.1479-1484, 2003.

TAN, E.M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.25, p.1271-1277, 1982.

TAWAKOL, A. et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. **Circulation**, v.95, n.5, p.1119-1121, 1997.

TOOLE, J.F. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. **JAMA**, v.291, n.5, p.565-575, 2004.

UELAND, P.M.; REFSUM H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease, and drug therapy. **J Lab Clin Med**, v.114, p.473-501, 1989.

UROWITZ, M.B. et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. **Am J Med**, v.60, p.221-225, 1976.

UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v.39, p.238-244, 2000-a.

UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D. Accelerated atheroma in lupus – background. **Lupus**, v.9, p.161-165, 2000-b.

WARD, M.M. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.42, p.388-342, 1999.

WAJED, J. et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management. **Rheumatology (Oxford)**, v.43, p.7-12, 2004.

ZAR, J.H. **Biostatistical analysis**. 4. ed. New Jersey, USA: Prentice Hall, 1999. 929p.

9. ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO CLÍNICO

Título: Homocisteína Plasmática nos pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico

Orientadora: Profa. Dra. Ângela Duarte

Investigadora: Renata Carneiro de Menezes

Unidade: Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco

Av. Prof. Moraes Rego, s/n

50690-901 – Recife/PE

Por meio deste instrumento estou sendo informado, em detalhes, sobre o estudo acima e resolvi dele participar. Eu serei um dos pacientes participantes deste estudo nesta instituição. O objetivo deste estudo é avaliar a homocisteína dos pacientes com lupus eritematoso sistêmico.

Entendo que minha participação é inteiramente voluntária e não é, de forma alguma, condição para que receba tratamento médico nesta instituição. Para isso, terei que comparecer no dia marcado para coleta do sangue, onde será dosada a homocisteína.

O estudo em si não me trará nenhum risco de vida. Os riscos serão apenas aqueles existentes em uma coleta comum de sangue – hematoma e dor no local da punção, e mais raramente, tromboflebite, que é uma infecção no vaso que foi realizado a coleta.

Eu serei informado de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova observação pertinente ao mesmo. Estou ciente que os médicos que estão conduzindo este estudo são capacitados e bem treinados, de forma a me oferecer os maiores benefícios possíveis. Através dele será possível dosar a minha homocisteína (aminoácido que pode estar relacionado com eventos tromboembólicos) e deste modo prevenir futuras complicações cardíacas e cerebrais, principalmente doença das artérias coronárias e cerebrais, sendo estes dados úteis não só para mim, mas para todos os pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico. Todos os dados da minha participação neste estudo serão documentados e

mantidos confidencialmente, sendo disponíveis apenas para as autoridades de saúde e minha pessoa.

Como minha participação é voluntária, posso abandonar o estudo a qualquer momento, sem que isso resulte em qualquer penalidade ou perda de meus direitos nesta instituição. Não receberei compensação financeira por eventuais injúrias que possam me ocorrer, mas não me privo de meus direitos legais agindo desta forma. Se eu tiver qualquer dúvida ou perguntas relativas a este estudo ou aos meus direitos, no que diz respeito à minha participação, ou ainda se quiser relatar eventos adversos, posso contatar as Dras. Ângela Duarte e Renata Menezes através do telefone 3454.0155 e 3454.3576.

Eu concordo em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorizando este estudo, de forma a obter o máximo de benefícios da atenção médica oferecida por esta pesquisa.

Data: _____/_____/2004

Nome do paciente _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome da testemunha 1: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome da testemunha 2: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome do investigador: Ângela Duarte

Assinatura: _____

Endereço: Hospital das Clínicas – Departamento de Medicina Interna – Disciplina de Reumatologia

ANEXO 2 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 669/2004-CEP/CCS

Recife, 01 de dezembro de 2004.

Ref. Protocolo de Pesquisa n.º 324/2003-CEP/CCS
Titulo "Homocisteína plasmática em pacientes com lupus eritematoso sistêmico."

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando em 01 de dezembro de 2004.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório, em 30/ 06/ 2005.

Atenciosamente,



Prof.ª Maria Cláudia Albuquerque
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa CCS/UFPE

À
Sra. Renata Carneiro de Menezes
Coordenação do Mestrado em Medicina Interna CCS/UFPE

ANEXO 3 – Critérios de Classificação do Lupus Eritematoso Sistêmico do ACR (1982, revisado em 1997) (Tan *et al*, 1982; Hochberg, 1997)

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado sobre a região malar, poupando a região nasogeniana.
2. Lesão discóide	Manchas eritematosas elevadas com placas ceratóticas aderentes; cicatrizes atróficas nas lesões antigas.
3. Fotossensibilidade	Rash resultante de reação não-usual à exposição ao sol, relatada pelo paciente ou observada pelo médico.
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasal, geralmente indolor, observada por médico.
5. Artrite	Artrite não-erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou derrame.
6. Serosite	a) Pleurite: história de dor pleurítica ou atrito pleural auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural, OU b) Pericardite documentada por eletrocardiograma ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
7. Distúrbio renal	a) Proteinúria persistente > 0,5 g/dia OU > 3+ se a quantificação não for realizada, OU b) Cilindros celulares (hemáticos, granulares, tubulares ou mistos).
8. Distúrbio neurológico	a) Convulsão – na ausência de drogas e distúrbios metabólicos que possam desencadear a crise OU b) Psicose na ausência de drogas ou distúrbios metabólicos que possam desencadear a crise.
9. Distúrbio hematológico	a) Anemia hemolítica com reticulocitose OU b) Leucopenia < 4.000 em duas ou mais ocasiões OU c) Linfopenia < 1.500 em duas ou mais ocasiões OU d) Trombocitopenia < 100.000 na ausência de drogas plaquetopênicas.
10. Distúrbios imunológicos	Anticorpo anti-DNA nativo positivo OU Anticorpo anti-Sm positivo OU Presença de anticorpo antifosfolípido, baseado em: níveis séricos anormais de anticardiolipina IgG ou IgM OU anticoagulante lúpico positivo por um método padrão OU teste sorológico falso-positivo para sífilis por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-ABS negativo.
11. Anticorpo antinuclear (FAN)	Títulos anormais de FAN pela imunofluorescência ou um método equivalente em qualquer momento e na ausência de drogas conhecidas como “indutoras de lupus”.

Um paciente é dito portador de LES se 4 dos 11 critérios estão presentes simultaneamente ou ao longo de um determinado período de estudo

ANEXO 4 – SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (Índice de atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico) (Bombardier, 1992)

Pontuação	Manifestação	Definição
8	Convulsão	Aparecimento recente*. Exclusão de causas metabólicas, infecciosas ou medicamentosas.
8	Psicose	Alteração severa da atividade normal acompanhada de alteração da percepção da realidade. Compreende: alucinações, incoerência, pensamento ilógico ou bizarro, desorganização ou catatonia. Exclusão de insuficiência renal ou causa medicamentosa.
8	Comprometimento cerebral	Alteração das funções mentais com distúrbio de orientação, da memória ou outra de aparecimento súbito. Exclusão de causas infecciosas, metabólicas ou medicamentosas.
8	Distúrbios Visuais	Nódulos, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia coroidiana, neurite óptica. Exclusão de causas hipertensivas, medicamentosas ou infecciosas.
8	Nervo craniano	Neuropatia sensitiva ou motora de aparecimento recente atingindo um nervo craniano.
8	Cefaléia do lúpus	Severa e persistente, podendo ser migranosa, resistente aos analgésicos comuns.
8	Acidente vascular cerebral	Acidente vascular cerebral recente, excluída arteriosclerose.
8	Vasculite	Ulcerações, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infartos peri-ungueais ou prova histológica ou arteriográfica de vasculite.
4	Artrite	Mais de duas articulações dolorosas com sinais inflamatórios locais (dor, edema ou rigidez articular).
4	Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal associada à uma elevação de CK ou aldolase ou a modificações eletromiográficas ou a uma biópsia com sinais de miosite.
4	Cilindros	Cilindros de glóbulos vermelhos
4	Hematúria	> 5 hemácias/ campo, ausência de litíase, infecção ou de outra causa.
4	Proteinúria	> 0,5 g/24 h. aparecimento recente de mais de 0,5 g/24h.
4	Piúria	> 5 leucócitos/campo na ausência de infecção.
2	Rash malar novo	Aparecimento recente ou recidiva de uma erupção cutânea inflamatória.
2	Alopecia	Aparecimento recente ou recidiva de uma alopecia em placa ou difusa.
2	Ulceração mucosa	Aparecimento recente ou recidiva de úlceras orais ou nasais.
2	Pleurisia	Dor torácica de origem pleural com atrito, derrame ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica com ao menos uma das manifestações seguintes: atrito, derrame ou confirmação eletrográfica ou ecográfica.
2	Complemento baixo	Diminuição do CH50, C3 ou C4.
2	Ligação do DNA aumentada	Positividade superior à taxa normal do laboratório.
1	Febre	> 38° na ausência de causa infecciosa
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas.
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos na ausência de causa medicamentosa.
Pontuação total do SLEDAI	Somar a pontuação da manifestação presente na consulta ou nos últimos 10 dias.	(*) Aparecimento recente é considerado quando o quadro iniciou até 10 dias antes da consulta onde está sendo feita a avaliação.

Doença ativa: SLEDAI > 4 e Doença inativa: SLEDAI < = 4

ANEXO 5 – QUESTIONÁRIO

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____
Data de nascimento: ___/___/____ Idade: _____ sexo: M () F ()
Registro: _____

2. DATA DO DIAGNÓSTICO DO LES: ___/___/____ TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA _____

3. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LES: _____

4. PONTUAÇÃO DO SLEDAI: _____

5. MEDICAÇÕES EM USO:

MEDICAÇÃO	DOSE/DIA	INICIO

6. DOENÇAS CONCOMITANTES

DOENÇA	DATA DO DIAGNÓSTICO

7. ANTECEDENTE DE EVENTO TROMBOEMBÓLICO? Sim () Não ()

8. CREATININA: _____

9. TABAGISMO: SIM () NÃO ()

10. HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA: _____

SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)

PONTUAÇÃO	DESCRITOR
8	Convulsão
8	Psicose
8	Síndrome orgânica cerebral
8	Visual
8	Nervo craniano
8	Cefaléia do lupo
8	Acidente vascular cerebral
8	Vasculite
4	Artrite
4	Miosite
4	Cilindros
4	Hematúria
4	Proteinúria
4	Piúria
2	Rash malar novo
2	Alopecia
2	Ulceração mucosa
2	Pleurisia
2	Pericardite
2	Complemento baixo
2	Ligação do DNA aumentada
1	Febre
1	Trombocitopenia
1	Leucopenia
Pontuação total do SLEDAI	Somar a pontuação do descritor se este estiver presente no momento da consulta ou nos últimos 10 dias.

Doença ativa: SLEDAI > 4

Doença inativa: SLEDAI ≤ 4

ANEXO 6 – Planilha dos dados

6.1 – Características demográficas e clínicas – Pacientes de 1 a 40

PAC	IDADE	SEXO	TEM_DIA	USO_PRE	TE_DO_AT	TE_DO_TO	DOS_PRE	USO_CLO	HAS	ANT_TRO	CREATIN	HOM_PLA	TABA
1	22	F	24	S	19	24	40,0	S	S	S	0,7	9,87	N
2	21	F	24	S	14	24	15,0	S	N	N	0,8	9,07	N
3	18	F	8	S	8	8	20,0	S	N	N	0,6	7,53	N
4	23	F	48	S	11	48	20,0	S	S	N	1,5	16,33	N
5	29	F	32	S	4	32	20,0	S	N	N	0,8	13,90	N
6	27	F	22	S	6	22	15,0	S	S	N	0,7	10,72	N
7	26	F	60	S	8	18	20,0	S	S	S	0,8	22,55	N
8	37	F	18	S	23	23	10,0	S	N	N	1,0	10,10	N
9	53	F	32	S	5	32	2,5	S	N	N	0,7	15,84	N
10	27	F	17	S	6	6	10,0	S	S	N	0,8	8,91	N
11	39	F	24	S	4	24	20,0	S	S	N	0,5	9,13	N
12	19	F	6	S	1	1	10,0	N	N	N	0,6	7,43	N
13	27	M	144	S	7	7	40,0	N	N	N	1,1	35,80	N
14	35	F	67	S	40	67	20,0	S	N	N	0,8	5,47	N
15	30	F	12	S	5	12	25,0	S	N	N	1,0	9,80	N
16	38	F	75	S	8	75	20,0	S	N	N	0,9	8,76	N
17	34	F	4	S	2	2	20,0	N	N	N	0,8	17,24	N
18	25	F	43	N				N	N	N	0,9	5,85	S
19	43	F	216	S	5	18	5,0	S	N	N	0,8	8,29	N
20	25	F	42	S	23	42	10,0	S	N	N	1,7	7,50	N
21	31	F	96	S	4	96	20,0	N	N	N	0,8	14,52	N
22	45	F	118	N				S	N	N	0,8	5,69	N
23	38	F	92	S	58	88	20,0	S	N	N	0,6	9,98	N
24	19	F	72	S	6	72	20,0	S	N	N	0,7	12,65	N
25	42	M	168	S	18	18	40,0	N	S	N	0,8	12,06	N
26	27	F	17	S	7	17	5,0	S	N	N	0,9	9,74	N
27	26	M	88	S	11	76	20,0	N	N	N	0,7	10,84	N
28	28	F	46	S	31	46	10,0	S	N	N	0,5	11,38	N
29	25	F	46	S	11	46	10,0	N	S	N	1,0	8,85	N
30	27	M	156	S	89	156	20,0	N	N	N	1,1	8,45	N
31	25	F	18	S	14	14	30,0	S	S	N	0,8	6,94	N
32	32	F	22	S	21	21	20,0	S	N	N	0,7	7,26	N
33	52	F	192	N				S	S	N	0,9	16,27	N
34	38	M	82	S	16	16	7,5	S	S	N	0,8	14,44	N
35	29	F	65	S	14	65	20,0	S	N	N	0,7	10,38	N
36	26	F	7	S	2	7	30,0	S	S	N	1,3	13,61	N
37	19	F	89	S	16	89	10,0	N	N	N	0,8	9,01	N
38	47	F	27	S	6	15	15,0	S	N	N	0,9	11,62	N
39	38	F	25	S	8	25	8,8	N	S	N	1,8	25,17	N
40	36	F	5	S	5	5	40,0	S	N	N	0,6	10,65	N

TEM_DIA=Tempo de diagnostico (meses); USO_PRE=Uso de prednisona; TE_DO_AT=Tempo da dose atual da Prednisona; TE_DO_TO=Tempo da dose total da Prednisona; DOS_PRE=Dose da Prednisona; USO_CLO=Uso da cloroquina; ANT_TRO=Antecedente tromboembólico; CREATIN=Creatinina; HOM_PLA=Homocisteina plasmática. TABA=Hábito de tabagismo.

6.1 – Características demográficas e clínicas - Pacientes de 41 a 54

PAC	IDADE	SEXO	TEM_DIA	USO_PRE	TE_DO_AT	TE_DO_TO	DOS_PRE	USO_CLO	HAS	ANT_TRO	CREATIN	HOM_PLA	TABA
41	20	F	43	S	8	43	20,0	N	N	N	0,6	8,33	N
42	27	F	120	S	7	64	15,0	N	N	N	1,8	9,66	N
43	31	F	60	S	7	7	10,0	S	N	N	0,5	9,07	N
44	35	F	114	N				N	N	N	0,6	8,22	N
45	47	F	144	S	12	144	10,0	N	N	N	0,8	7,62	N
46	26	F	41	N				N	N	N	0,6	7,58	S
47	38	F	57	S	13	18	20,0	S	N	N	0,5	9,56	N
48	22	F	38	S	11	39	20,0	S	N	N	0,7	12,07	N
49	50	F	82	S	4	82	5,0	S	S	N	0,8	11,71	N
50	19	F	15	S	5	25	2,5	S	N	N	0,9	13,50	N
51	42	F	58	S	11	108	10,0	N	N	N	0,7	12,20	S
52	44	F	216	S	24	216	15,0	N	S	N	1,2	10,08	N
53	39	F	35	S	4	35	15,0	S	S	N	0,8	20,43	N
54	22	F	43	S	2	2	30,0	S	N	S	0,9	30,22	N

TEM_DIA=Tempo de diagnostico (meses); USO_PRE=Uso de prednisona; TE_DO_AT=Tempo da dose atual da Prednisona; TE_DO_TO=Tempo da dose total da Prednisona; DOS_PRE=Dose da Prednisona; USO_CLO=Uso da cloroquina; ANT_TRO=Antecedente tromboembólico; CREATIN=Creatinina; HOM_PLA=Homocisteína plasmática. TABA=Hábito de tabagismo.

6.2 – Relação dos critérios do ACR - Pacientes de 1 a 40

PAC	ERI_MAL	LES_DIS	FOTSEN	ULC_ORA	ARTRITE	SEROS	DIS_REU	DIS_NEU	DIS_HEM	DIS_IMU	ANT_NUC	NUM_CRI
1	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	N	6
2	N	N	N	N	S	N	S	N	S	N	S	4
3	S	S	S	S	S	N	N	N	S	N	N	6
4	N	N	N	N	S	N	S	N	S	N	S	4
5	S	N	S	S	S	N	N	N	S	N	S	6
6	N	N	N	N	S	N	N	N	S	S	S	4
7	S	N	S	S	S	N	S	N	S	N	S	7
8	S	N	S	N	S	N	N	N	S	S	S	6
9	N	N	S	S	N	N	N	N	S	S	S	5
10	S	N	N	N	S	N	S	N	S	N	N	4
11	N	S	S	N	N	N	S	N	S	S	S	6
12	S	N	N	N	S	N	N	N	S	N	S	4
13	S	N	S	N	S	N	S	S	S	N	S	7
14	S	N	S	S	S	N	S	N	N	N	S	6
15	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	6
16	N	N	S	N	S	N	S	N	N	S	S	5
17	N	N	S	N	S	N	N	N	S	N	S	4
18	S	N	S	N	S	N	N	N	N	N	S	4
19	S	N	S	N	S	N	S	N	N	N	S	5
20	S	N	S	N	S	N	S	N	S	S	S	7
21	S	S	N	N	N	N	S	N	N	N	S	4
22	S	N	N	S	S	N	N	N	N	N	S	4
23	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	4
24	S	N	N	N	S	N	S	N	S	S	S	6
25	N	N	N	N	N	S	S	N	S	N	S	4
26	N	N	S	N	S	N	N	N	S	N	S	4
27	S	N	N	N	S	N	S	S	S	N	S	6
28	S	N	S	N	N	N	S	N	S	S	N	5
29	S	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	4
30	S	N	S	N	S	S	S	N	S	N	N	6
31	S	S	N	N	S	N	S	N	S	N	S	6
32	S	N	S	N	N	N	S	N	N	N	S	4
33	N	N	N	S	S	N	N	N	S	N	S	4
34	S	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	6
35	S	N	S	N	S	N	S	N	N	S	N	5
36	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N	N	8
37	S	N	S	S	S	N	N	N	N	S	S	6
38	S	N	S	N	S	S	N	N	S	S	N	6
39	S	N	N	N	S	N	S	N	S	S	S	6
40	N	N	S	N	S	N	S	N	S	S	S	6

ERI_MAL= Eritema malar; LES_DIS=Lesão discóide; FOTSEN=Fotossensibilidade;
 ULC_ORA=Úlceras orais; SEROS=Serosite; DIS_REU=Distúrbio renal; DIS_NEU=Distúrbio
 neurológico; DIS_HEM=Distúrbio hematológico; DIS_IMU=Distúrbio imunológico;
 ANT_NUC=Anticorpo nuclear; NUM_CRI=Número de critérios.

6.2 – Relação dos critérios do ACR - Pacientes de 41 a 54

PAC	ERI_MAL	LES_DIS	FOT_SEN	ULC_ORA	ARTRITE	SEROS	DIS_REU	DIS_NEU	DIS_HEM	DIS_IMU	ANT_NUC	NUM_CRI
41	S	N	N	N	S	N	N	S	S	N	S	5
42	N	N	N	N	S	S	S	S	S	N	S	6
43	S	N	S	N	S	N	N	N	N	S	N	4
44	S	N	N	N	S	N	N	N	S	N	S	4
45	S	N	S	N	N	N	S	N	N	N	S	4
46	S	N	S	N	S	N	N	N	S	N	N	4
47	S	N	S	S	S	N	N	N	S	N	N	5
48	S	S	S	N	N	N	N	N	S	N	N	4
49	N	N	S	S	S	N	S	N	N	N	N	4
50	N	N	S	S	S	N	N	N	N	N	S	4
51	N	S	N	N	N	N	S	N	N	S	S	4
52	S	S	S	N	S	N	S	N	N	N	N	5
53	S	N	S	N	S	S	N	N	S	S	S	7
54	S	N	N	N	N	N	S	S	S	N	S	5

ERI_MAL= Eritema malar; LES_DIS=Lesão discóide; FOTSEN=Fotosensibilidade; ULC_ORA=Úlceras orais; SEROS=Serosite; DIS_REU=Distúrbio renal; DIS_NEU=Distúrbio neurológico; DIS_HEM=Distúrbio hematológico; DIS_IMU=Distúrbio imunológico; ANT_NUC=Anticorpo nuclear; NUM_CRI=Número de critérios.

6.3 – Parâmetros do SLEDAI – Pacientes de 1 a 40

PAC	CONVUL	PSICOS	SIN_CER	VISUAL	NER_CRA	CEFALE	ACI_VAS	VASCULI	ARTRITE	MIOSITE	CILINDR	HEMATUR	PROT
1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
4	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	S	N	S
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N
8	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
10	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
11	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
12	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
14	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
15	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
16	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
17	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
18	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
19	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
20	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N
21	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
22	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
23	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
24	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
25	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
26	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
27	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
28	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
29	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
30	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
31	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
33	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
34	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
35	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
36	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
37	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
38	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
39	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
40	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Convul = convulsão, psicosis = psicose, sin_cer = síndrome orgânica cerebral, ner_cra = nervo craniano, cefale = cefaléia, aci_vas = acidente vascular cerebral, vasculi = vasculite, cilindr = cilindúria, hematur = hematúcia, prot = proteinúria

6.3 – Parâmetros do SLEDAI Pacientes de 41 a 54

PAC	CONVUL	PSICOS	SIN_CER	VISUAL	NER_CRA	CEFALE	ACI_VAS	VASCULI	ARTRITE	MIOSITE	CILINDR	HEMATUR	PROT
41	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
42	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
43	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
44	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
45	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
46	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
47	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
48	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
49	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
50	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
51	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
52	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
53	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
54	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Convul = convulsão, psicos = psicose, sin_cer = síndrome orgânica cerebral, ner_cra = nervo craniano, cefale = cefaléia, aci_vas = acidente vascular cerebral, vasculi = vasculite, cilindr = cilindrúria, hematur = hematútia, prot = proteinúria

6.3 – Parâmetros do SLEDAI - Pacientes de 1 a 40

PAC	PIURIA	RASH	ALOPECI	ULCERAC	PLEURI	PERICAR	COM_BAI	LIG_DNA	FEBRE	TROMBO	LEUC
1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
3	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N
4	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
5	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
10	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
11	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
12	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
14	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
15	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
16	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
17	N	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N
18	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
19	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
20	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
21	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N
22	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
23	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
24	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
25	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
26	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
27	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
28	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
29	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
30	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
31	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
33	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
34	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
35	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
36	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
37	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
38	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
39	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
40	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Alopeci = alopecia, ulcerac = ulceração, pleuri = pleurite, pericar = pericardite, com bai = complemento baixo, lig dna = ligação do dna aumentada, trombo = trombocitopenia, leuc = leucopenia

6.3 – Parâmetros do SLEDAI - Pacientes de 1 a 40

PAC	PIURIA	RASH	ALOPECI	ULCERAC	PLEURI	PERICAR	COM_BAI	LIG_DNA	FEBRE	TROMBO	LEUC
41	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
42	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
43	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S
44	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
45	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
46	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
47	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
48	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
49	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
50	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
51	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
52	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
53	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
54	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N

Alopeci = alopecia, ulcerac = ulceração, pleuri = pleurite, pericar = pericardite, com bai = complemento baixo, lig dna = ligação do dna aumentada, trombo = trombocitopenia, leuc = leucopenia