



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**Níveis de Proteína C reativa no Lúpus Eritematoso Sistêmico:
diagnóstico diferencial entre reatividade lúpica e infecção.**

Bolsista: Carolina Lage Taketomi

Orientador: Prof^o Dr^o Domingos Sávio Nunes De Lima

Colaboradores: Bruna Meira Fadel

Misael Roberto da Silva

MANAUS

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**Níveis de Proteína C reativa no Lúpus Eritematoso Sistêmico:
diagnóstico diferencial entre reatividade lúpica e infecção.**

Bolsista: Carolina Lage Taketomi

Orientador: Prof^o Dr^o Domingos Sávio Nunes De Lima

Colaboradores: Bruna Meira Fadel

Misael Roberto da Silva

Relatório final do projeto de pesquisa desenvolvido como Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), no período de Agosto de 2013 a Julho de 2014.

MANAUS

2014

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

PCR: Proteína C Reativa

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

AAL: Ambulatório Araújo Lima

HUGV: Hospital Universitário Getúlio Vargas

UFAM: Universidade Federal do Amazonas

ACR: American College of Rheumatology

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FCS: Faculdade de Ciências da Saúde

EAS: Elementos Anormais e Sedimentos

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Percentagem do sexo na amostra_____	15
Gráfico 2. Frequência dos critérios diagnósticos segundo a ACR _____	16
Gráfico 3. Número de pacientes incluídos nos grupos_____	16
Gráfico 4. Média do VHS nos respectivos grupos_____	17
Gráfico 5. Média da PCR nos respectivos grupos_____	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Idade, Gênero e Tempo de acompanhamento dos 37 pacientes. _____ 15

Tabela 2. Número de pacientes com PCR reativa e não reativa em seu determinado grupo. _____ 17

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	2
LISTA DE GRÁFICOS	3
LISTA DE TABELAS.....	4
RESUMO	6
INTRODUÇÃO	6
OBJETIVOS.....	8
Geral:.....	8
Específico:.....	8
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	8
METODOLOGIA.....	10
Modelo de estudo	10
Caracterização da Amostra	10
Critérios de Inclusão.....	10
Critérios de Exclusão	10
Procedimentos	10
Coleta de Dados	10
Análise Estatística.....	13
Aspectos Éticos.....	13
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune multissistêmica com uma evolução clínica caracterizada por períodos de exacerbações e remissões. O tratamento é baseado no uso de drogas imunossupressoras, deixando esse paciente mais susceptível a infecções. Uma vez que as manifestações clínicas de infecções são muitas vezes indistinguíveis da doença subjacente. As provas de atividade inflamatória são exames frequentemente utilizados na prática médica para auxiliar o diagnóstico e seguimento de afecções inflamatórias, infecciosas e neoplásicas, sendo o VHS e a PCR os testes mais utilizados. No entanto, sua importância na diferenciação entre atividade da doença e infecção ainda é pouco conhecida. Baseado nisso, o presente estudo tem como objetivo determinar os níveis de PCR em paciente com LES acompanhados no Serviço de Reumatologia do HUGV e correlacionar com a sua situação clínica, podendo esta ser: Doença em remissão na ausência de infecção; doença em remissão, associada à infecção; doença em atividade na ausência de infecção ou doença em atividade, associada à infecção. Para isso, foram colhidos dados clínicos e laboratoriais de 37 pacientes em um período de seis meses, os quais foram classificados e incluídos em um grupo. Ao final do estudo não se obteve uma conclusão precisa sobre sua importância nessa diferenciação clínica, porém notou-se que existe um aumento dos valores do PCR durante a atividade da doença e na presença de infecção. O presente estudo salienta a necessidade de novos estudos acerca do assunto em busca de melhor esclarecimento.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Proteína C Reativa e Infecção.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica que ocorre frente a danos teciduais mediados pelo sistema imune. Na maioria dos pacientes com LES, a doença se caracteriza por uma evolução clínica com período de exacerbações e remissões (GOLDMAN *et al*, 2009).

Trata-se de uma patologia com uma prevalência significativa. O tratamento consiste basicamente em terapia com drogas imunossupressoras, dessa forma pacientes com LES estão mais propensos a infecções (KAKATI *et al*, 2003).

As provas de atividade inflamatória são exames frequentemente utilizados na prática médica para auxiliar o diagnóstico e seguimento de afecções inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. Dentre estas, o VHS e a PCR os testes mais utilizados por clínicos experientes. (FILHO, 2004)

A proteína C reativa (PCR) está entre as proteínas produzidas durante a resposta à fase aguda, tendo esta, grande destaque como marcador da inflamação tanto em doenças reumatológicas quanto em doenças não-reumatológicas (GOLDMAN *et al*, 2009). A concentração dessa proteína é comumente requerida pelos médicos para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores de LES. No entanto, sua importância ainda é pouco conhecida: sabe-se que está relacionada com atividade inflamatória, porém ainda não há como diferenciar precisamente se seu aumento está implicado na reativação da doença, na existência de infecção ou em uma combinação das duas.

O VHS é a medida, sob condições padronizadas, da taxa de sedimentação dos eritrócitos em sangue não coagulado. Esta prova laboratorial merece destaque e discussão, devido à alta frequência de utilização deste exame simples, de baixo custo, rápido, de fácil realização e com experiência acumulada de oito décadas. (FILHO, 2004).

A relação da PCR e do VHS com o lúpus eritematoso sistêmico associado ou não à infecção é ainda muito controversa, e foi a essa questão que o presente estudo procurou sanar.

OBJETIVOS

Geral:

Determinar os níveis de PCR em paciente com LES acompanhados no Serviço de Reumatologia do HUGV.

Específico:

Correlacionar os níveis de PCR entre os pacientes com:

- Doença em remissão na ausência de infecção.
- Doença em remissão, associada à infecção.
- Doença em atividade na ausência de infecção.
- Doença em atividade, associada à infecção.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O LES é uma doença bastante prevalente: estima-se que sua prevalência é de aproximadamente 124/100.000 nos EUA e que a incidência de novos casos é de 1,8 a 7,6/100.000 por ano. A prevalência, a gravidade e as características da doença, diferem nos grupos étnicos, sendo LES 3 a 4 vezes mais frequente nos afro-americanos que na população de raça branca (GOLDMAN *et al*, 2009).

Sua etiologia é multifatorial, em que a interação entre a predisposição genética e outros fatores como hormonais, ambientais e infecciosos, levam à perda da tolerância imunológica e à produção de auto anticorpos dirigidos principalmente contra antígenos nucleares, alguns dos quais participam da lesão tecidual imunologicamente mediada. (SATO *et al*, 2001).

Durante o curso da doença, cerca de 50% terão pelo menos uma infecção. Em pacientes com LES, infecção é uma das causas de admissão hospitalar, bem como uma complicação principal após a admissão e em vários estudos, a infecção é relatada como a principal causa de morte em pacientes com LES. (ARCE-SALINAS *et al*, 2012).

Infecções em pacientes imunocomprometidos com doenças reumáticas são causas de morbidade e mortalidade significativas, uma vez que as manifestações clínicas de infecções são muitas vezes indistinguíveis da

doença subjacente, logo, o reconhecimento e tratamento destas infecções podem ser retardados. Os sinais e sintomas de infecção podem estar ausentes por causa da terapia imunossupressora concomitante. Os patógenos potenciais incluem bactérias, e menos frequentemente são encontrados agentes oportunistas. (STEPHEN *et al*, 2002). Um dilema clínico frequente é diferenciar se a febre é decorrente da reatividade lúpica ou é devido a uma infecção em detrimento da imunossupressão (KAKATI *et al*, 2003).

As provas de atividade inflamatória, principalmente a PCR e o VHS, são exames frequentemente utilizados na prática médica para auxiliar o diagnóstico e seguimento de doenças reumatológicas (GOLDMAN *et al*, 2009).

Firooz N. concluiu em seu trabalho “High- sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus” publicado em 2011, que a proteína C reativa não é um bom indicador de infecção em pacientes com LES, no entanto, Cengic M. em seu trabalho “Role of C- reactive protein in systemic lupus erythematosus” publicado em 2002 concluiu que todos os pacientes com LES em atividade apresentaram um aumento do VHS, mas não da PCR, enquanto que os pacientes que apresentavam infecção associada ao lúpus tiveram tanto o VHS quanto a PCR elevados em todos os casos. Já Pessoa LC, no seu estudo “Análise dos níveis de proteína C-reativa ultra-sensível e de doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico”, publicado em 2012, mostrou direta relação entre a reatividade da PCR e a exacerbação da doença lúpica.

METODOLOGIA

Modelo de estudo

Trata-se de um estudo tipo coorte transversal com busca ativa realizado no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL) e no Hospital Getúlio Vargas na Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

Caracterização da Amostra

O serviço de Reumatologia do HUGV acompanha aproximadamente 500 pacientes com LES, e foram incluídos em média 6 pacientes por mês, escolhidos aleatoriamente, durante os seis meses reservados para a coleta de dados. Nosso grupo de estudos final (N) totalizou 37 pacientes, selecionados tanto em nível ambulatorial quanto em nível hospitalar. Para a inclusão estes pacientes apresentaram quatro ou mais dos 11 critérios para classificação de LES do American College of Rheumatology.

Crítérios de Inclusão

1. Pacientes atendidos no serviço de reumatologia do HUGV com quatro ou mais dos 11 critérios para classificação de LES do American College of Rheumatology (anexo 1), de ambos os sexos e de todas as idades, desde que aceitem participar do estudo.

Crítérios de Exclusão

1. Pacientes que possuam doenças crônicas como insuficiência renal crônica, diabetes mellitus, neoplasias.
2. Pacientes que possuam quadros que alteram a PCR na ausência de quadro infeccioso, como infarto agudo do miocárdio.
3. Pacientes que possuam doenças infecciosas crônicas como tuberculose, HIV e hepatite viral.

Procedimentos

Coleta de Dados

Os pacientes foram abordados para explicação sobre o projeto durante as consultas no AAL ou durante a internação na enfermaria de Clínica Médica do HUGV. Aos que manifestaram interesse em participar

da pesquisa foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sem exceção (anexo 2). No caso de pacientes menores de idade, foi solicitada a permissão para realização dos exames e publicação dos resultados aos pais ou responsáveis (anexo 3) e à criança, caso esta tivesse mais do que 15 anos.

Após a assinatura do TCLE, o paciente foi cadastrado através de uma ficha de identificação (anexo 4), contendo os principais dados relevantes como nome, idade, sexo, tempo de doença, número de critérios de ACR - The American College of Rheumatology - de 1982 -, score do SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - e qual o tipo de infecção que o paciente possuía (caso se aplique) e se havia presença de LES ativo.

O SLEDAI tem sido utilizado para a avaliação da atividade de doença em vários centros (BOMBARDIER *et al*, 1992), com bons resultados quanto à validade e à reprodutibilidade no Brasil (SATO *et al*, 1991). A sua soma resulta em um escore final, avaliando a atividade da doença com relação aos últimos 10 dias (BORBA *et al*, 2007). Por isso, foi o critério escolhido para a classificação da atividade do LES nos pacientes incluídos no nosso estudo. Para a avaliação do SLEDAI foram solicitados os exames complementares necessários.

Foi considerado como LES ativo, score do SLEDAI maior que 8 em pacientes que já possuíam diagnóstico de LES.

Conjuntamente à solicitação dos exames habituais foram requisitados os exames de VHS e a PCR quantitativa, cuja amostra deveria ser colhida e examinada no laboratório do Hospital Universitário Getúlio Vargas para que o paciente pudesse ser incluído no estudo em uma próxima consulta trazendo o resultado dos exames para avaliação da atividade da doença e acerca da presença ou não de infecção.

Para análise laboratorial da PCR foi utilizado o kit HUMATEX CRP, um teste de aglutinação em lâmina desenvolvido como um teste qualitativo e semi-quantitativo para a determinação rápida da Proteína C Reativa em amostras in natura de soro não diluídas. A reação é considerada positiva quando há uma nítida aglutinação, que ocorre quando há presença de PCR em concentrações acima de 6 mg/L em

amostras não diluídas, estes soros com resultados positivos deverão ser titulados pelo método semi-quantitativo. No método semi-quantitativo as amostras com resultado positivo serão diluídas com solução salina (NaCl 0,9%) para que seja lida a concentração da amostra biológica correspondente à maior diluição que apresentar nítida aglutinação. O resultado da máxima diluição é multiplicado pelo fator de conversão 6 e o valor da concentração da PCR é obtido em mg/L (ex: diluição 1:2 – PCR 12 mg/L; diluição 1:4 – PCR 24 mg/L; diluição 1:8 – PCR 48 mg/L). O teste possui uma sensibilidade para detectar concentrações de PCR em amostras de soro não diluídas de aproximadamente $6 + 2$ mg/L. (SINGER *et al*, 1957)

O exame de velocidade de hemossedimentação (VHS) consiste na medida, em milímetros, da sedimentação dos eritrócitos em uma coluna padrão após um período de 60 minutos. É um fenômeno não específico, porém útil como teste de triagem quando altas concentrações de proteínas de fase aguda estão presentes. O método de referência do Comitê Internacional para Padronização em Hematologia (ICSH) é baseado na metodologia descrita por Westergren na década de 1920, na qual se utiliza sangue diluído (4 volumes de sangue e 1 volume de citrato ou salina). (SOARES *et al*, 2009)

Sendo considerados como padrões de normalidade os valores abaixo:

VHS	Idade < 50 anos	Idade > 50 anos
MASCULINO	<15 mm/L	<20 mm/L
FEMININO	<25 mm/L	<30 mm/L

A amostra foi dividida quatro grupos distintos, diferenciados quanto à atividade ou remissão da doença, associada ou não a um quadro infeccioso.

Dessa forma:

- 1- Grupo A: pacientes com doença em remissão, sem infecção;
- 2- Grupo B: pacientes com doença em remissão, com infecção;

- 3- Grupo C: pacientes com doença ativa, sem infecção;
- 4- Grupo D: pacientes com doença em ativa, com infecção.

Porém, não se encontrou amostra com as características de inclusão para o grupo B, ficando este de fora da análise estatística.

Neste trabalho foi considerada infecção, apenas infecções sistêmicas, por exemplo, pneumonia, infecção urinária e meningite e, para que o paciente fosse incluído no estudo, essa condição teve de ser diagnosticada pelo médico assistente com base na sua prática clínica e fazendo uso de exames complementares apropriados para o possível tipo de infecção.

Análise Estatística

Os dados foram armazenados no programa de Estatística EPI INFO 3.5.2 (O Epi Info é um programa integrado desenvolvido para uso em Epidemiologia, mas se aplica também à pesquisa biomédica em geral. Reúne aplicações de banco de dados, análise estatística, geração de tabelas e gráficos e possibilita ainda algumas tarefas de programação), analisados e serão apresentados através de tabelas e médias. O nível de significância adotado para a rejeição da hipótese de nulidade foi de 5% ($p < 0,05$). Os resultados serão expressos como média e desvio padrão ($X \pm DP$). Para as variáveis contínuas com distribuição normal foi utilizado o teste T de Student, para as variáveis não paramétricas, foi utilizado o teste de Mann Whitney e para as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui Quadrado ou o teste exato de Fischer.

Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Federal do Amazonas, em respeito a resolução n.º 196 / 96, do conselho nacional de saúde, por envolver seres humanos.

RESULTADOS

Durante a realização do estudo, foram incluídos 37 pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico de acordo com os critérios de classificação do ACR (TAN *et al*, 1982), acompanhados no Ambulatório Araújo Lima ou durante internação na enfermaria de Clínica Médica do HUGV. As características demográficas desses pacientes são caracterizadas na tabela 1 abaixo.

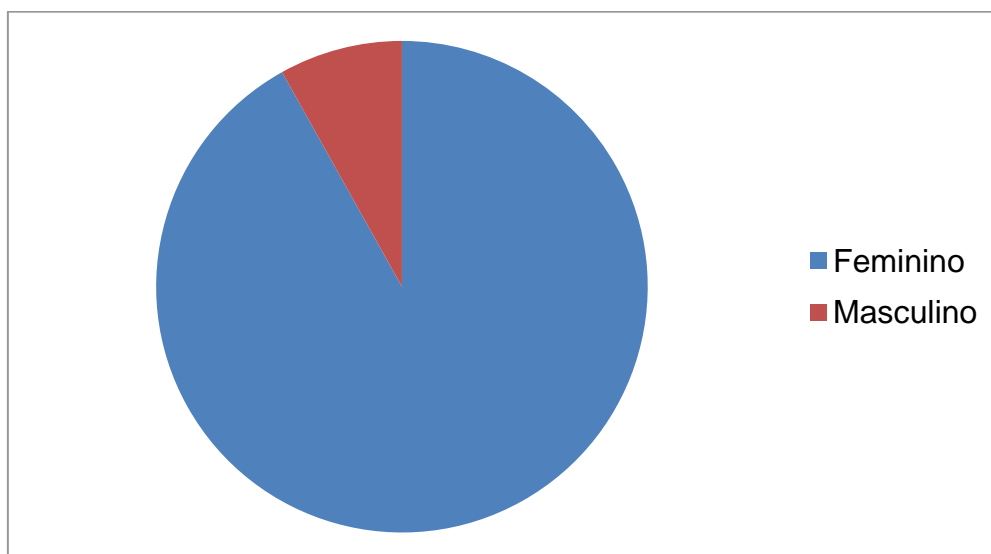
Tabela 1. Idade, Gênero e Tempo de acompanhamento dos 37 pacientes.

Variáveis	Fi	%	Média	Desvio Padrão
Idade			33,49	12,58
Sexo				
M	3	8,11		
F	34	91,89		
Nº de critérios de classificação			5,18	1,17

Fi: frequência absoluta simples

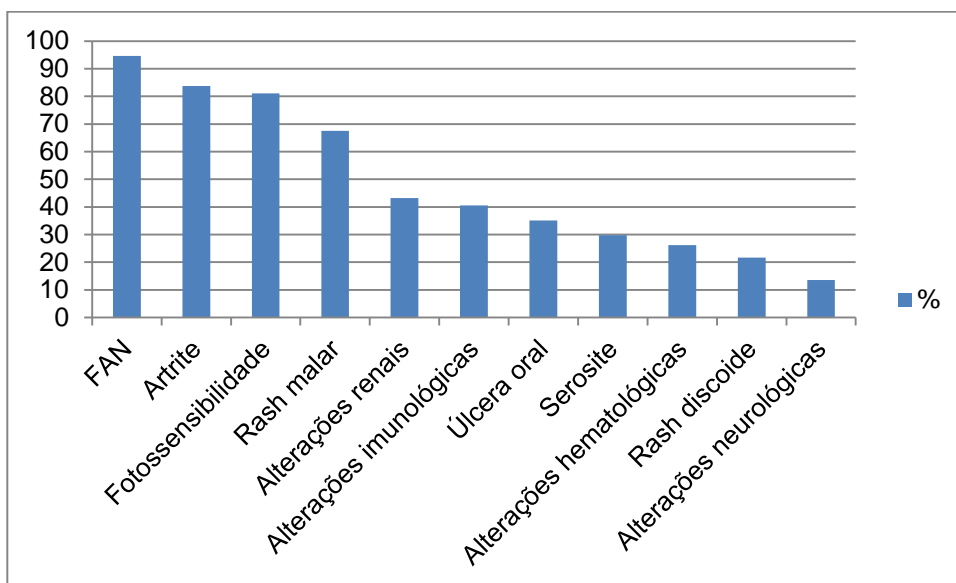
A idade média da amostra foi de $33,49 \pm 12,58$ e uma maior prevalência do sexo feminino foi observada, demonstrada no gráfico 1. O tempo de acompanhamento dos pacientes em meses era em média de 76 meses, variando de 4 até 246 meses e o número de critérios de classificação foi de $5,18 \pm 1,17$.

Gráfico 1. Frequência do sexo na amostra.



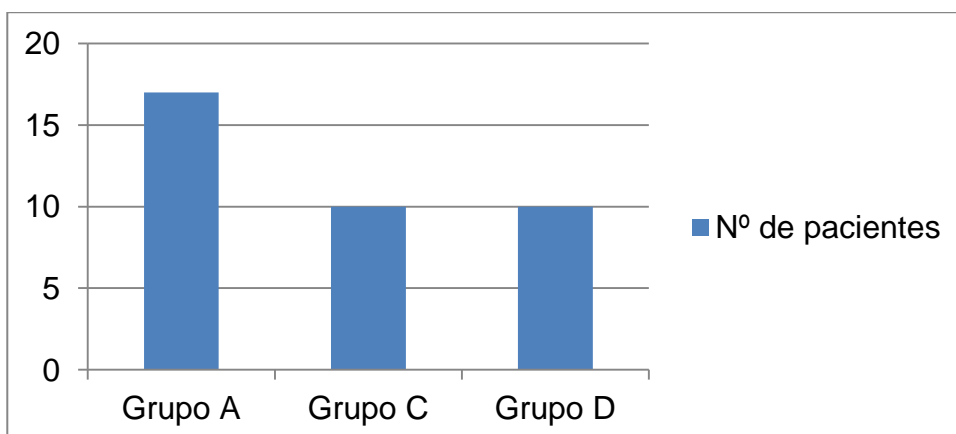
Entre os critérios de classificação do LES segundo a ACR, a presença do FAN foi o critério mais frequente e dentre as manifestações clínicas, observou-se uma maior frequência das cutâneas (fotossensibilidade, rash malar e discoide), dado semelhante ao estudo recente de outra região do Brasil, também de clima tropical (BEZERRA *et al*, 2005) e artrite. Gráfico 2.

Gráfico 2. Frequência dos critérios diagnósticos segundo a ACR.



Dentre os 37 pacientes incluídos no presente estudo, 17 possuíam características de inclusão para o grupo A (remissão/sem infecção), 10 para o grupo C (ativo/sem infecção) e 10 para o grupo D (ativo/com infecção), como ilustrado no gráfico 3.

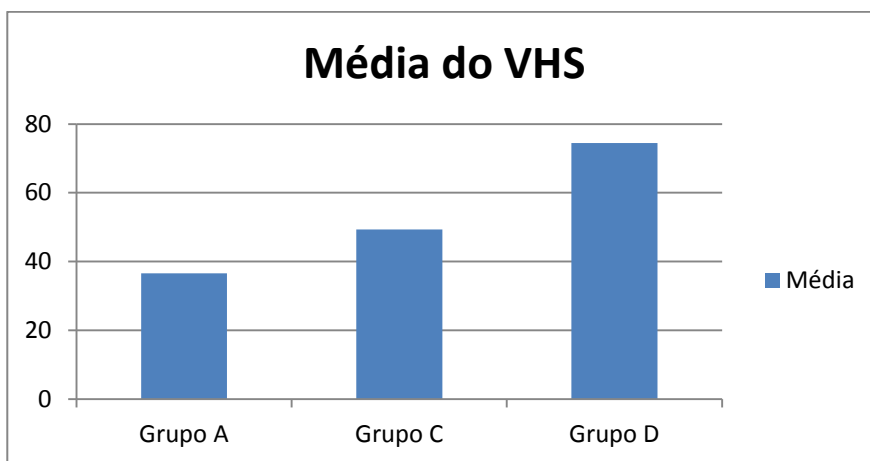
Gráfico 3. Número de pacientes incluídos nos grupos



Na análise do VHS, foi observado que na maioria dos pacientes, o mesmo encontrava-se alterado, apenas 9 dos 37 pacientes apresentavam um VHS normal, destes, 8 pertenciam ao grupo A (remissão/sem infecção) e apenas 1 ao grupo D (ativo/com infecção).

Foi realizada a média dos valores do VHS nos três grupos e o resultado foram valores crescentes do grupo A (remissão/sem infecção) ao grupo D (ativo/com infecção): Grupo A- 36,58; Grupo C- 49,30 e Grupo D- 74,50. Podendo ser mais bem visualizadas no gráfico 4.

Gráfico 4. Média do VHS nos respectivos grupos.



Analisando a PCR qualitativamente em reativa (>4mg/dl) ou não-reativa (<4mg/dl) dentro dos grupos pré-formulados, obtivemos os resultados apresentados na tabela 3.

Tabela 2. Número de pacientes com PCR reativa e não reativa em seu determinado grupo.

PCR	Grupo A	Grupo C	Grupo D	Total
Não-reativa	2	2	1	5
Reativa	15	8	9	32
Total	17	10	10	37(100%)

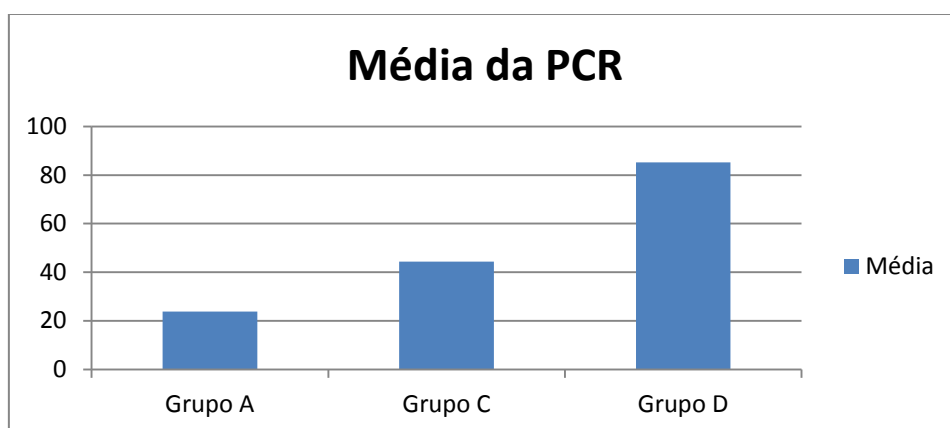
Fisher's exact test: p-valor: 0,844

No Grupo A (remissão/sem infecção), 15 pacientes, correspondendo a 88,23% dos 17 pacientes totais do grupo possuíam PCR reativa, enquanto no Grupo C (ativo/sem infecção), 8 pacientes, correspondendo a 80% dos 10

pacientes totais do grupo possuíam a mesma, e no Grupo D (ativo/com infecção), 9 de 10 pacientes, correspondendo a 90% do grupo apresentava a PCR reativa. Na análise dos dados estatísticos, o p-valor mostrou-se insignificante.

Entretanto, ao analisarmos a média dos valores da PCR, os seguintes valores são obtidos: Grupo A- 23,83; Grupo C- 44,38 e Grupo D- 85,14. Mostrando, semelhante ao VHS, valores crescentes do grupo A (remissão/sem infecção) ao grupo D (ativo/com infecção), podendo ser mais bem visualizado pelo gráfico 5.

Gráfico 5. Média da PCR nos respectivos grupos.



O valor das médias da PCR teve um aumento significativo de 46% do grupo A (lúpus em remissão/sem infecção) para o grupo C (lúpus ativo/sem infecção) e de 47% do grupo C para o grupo D (lúpus ativo/com infecção).

DISCUSSÃO

Nosso estudo encontrou a predominância do LES no sexo feminino, conforme dados da literatura. Segundo Borba *et al.* (2008), mostram que a relação entre os sexos é de 9 a 10 mulheres para 1 homem, dado semelhante ao encontrado neste estudo, em que a relação foi de 11 mulheres para cada homem. A média de idade foi de aproximadamente 33 anos, dado em consonância com a literatura. Sato *et al.* (2008) confirma que o LES acomete adultos jovens.

Acerca dos critérios diagnósticos do LES segundo o ACR, obtivemos uma média de 5,18 com um desvio padrão de 1,17, em concordância com a literatura, que relata o diagnóstico da doença com a presença de 4 a 11 critérios (BORBA *et al*, 2008).

O VHS mostrou significantes alterações dentro do curso da doença. Os valores de VHS quantitativo que foram coletados mostraram valores maiores nos pacientes com o LES em atividade do que nos pacientes com a doença em remissão e uma elevação maior ainda, quando esta atividade da doença estava acompanhada de um quadro infeccioso. Esses resultados estão em concordância com o estudo de Reason *et al*, "Complement activation products as sensitive markers of systemic lupus erythematosus activity", publicado em 2002, onde os valores de VHS se mostraram crescentes quando se comparava o grupo de pacientes com o LES em remissão com o grupo dos pacientes com o LES em atividade, esses valores subiam ainda mais quando dentro do grupos dos pacientes com a doença em atividade havia alguma patologia associada.

Quando analisamos a PCR qualitativamente observamos que ela estava aumentada nos três grupos, não demonstrando relação entre atividade da doença ou a presença de infecção com a reatividade da PCR (p -valor: 0,844).

Dos 20 pacientes que se encontravam em atividade lúpica, a PCR estava reativa em 85% dos pacientes. Tal resultado encontrou semelhança em outro estudo, onde se observou elevação dos níveis de PCR em 66% de 38 pacientes com lúpus exacerbado (BORG *et al*, 1981). Todavia, entra em contradição com outro estudo onde a incidência de PCR reativa foi observada somente em 4% da sua amostra de lúpus ativo (HONIG *et al*, 1977). Estes resultados corroboram com os nossos achados de que não há uma relação direta entre a PCR qualitativa (reativo/não-reativo) e a atividade da doença.

Analisando os valores de PCR quantitativa foi visto que os níveis foram maiores nos pacientes com a doença ativa, e entre estes os valores foram maiores no grupo que apresentava a doença concomitante à infecção, mas sem significância estatística. As médias da PCR dentro dos grupos também se mostraram crescentes do grupo A (remissão/sem infecção) ao grupo D

(ativo/com infecção), mostrando a possibilidade de haver uma diferença, no entanto o N foi pequeno, impossibilitando conclusão.

Não obtivemos amostra para formação do grupo B (pacientes com LES em remissão com infecção), mas, durante a revisão bibliográfica, foram vistos resultados que demonstraram que a presença de infecção em pacientes com LES em remissão elevou os níveis de PCR a valores maiores que os dos pacientes com a doença em atividade sem infecção concomitante (KAKATI *et al*, 2003). Esses resultados nos leva a pensar que a infecção, talvez, tenha uma implicação maior no aumento dos níveis de PCR que a atividade da doença.

Analisando a PCR quantitativa foi observado que os valores praticamente dobram na doença ativa em comparação com a doença em remissão e dobram novamente quando esta é associada à infecção. Esse resultado vai ao encontro dos resultados obtidos por Pessoa *et al.*, no seu estudo “Análise dos níveis de proteína C-reativa ultra-sensível e de doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico”, publicado em 2012, onde os níveis de PCR tiveram relação direta com a presença de atividade do LES. Esse achado, no entanto, contraria alguns estudos que dizem que os níveis da PCR quantitativa não teriam relação com atividade da doença (BERTOUCH *et al*, 1983; FORMIGA *et al*, 1998).

CONCLUSÃO

Nosso estudo sugere que há uma tendência dos níveis da PCR serem maiores no lúpus ativo e no lúpus acompanhado de infecção, mas sem significância estatística, sendo necessários novos estudos sobre o tema com uma amostra maior. Esta conclusão foi baseada no valor quantitativo, que se mostrou de maior utilidade que apenas o resultado qualitativo, o qual foi insignificante nessa diferenciação clínica entre atividade, remissão e infecção associada no lúpus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ARCE-SALINAS, C.A.; VILLASEÑOR-OVIES, P. **Infections and Systemic Lupus Erythematosus**. Systemic Lupus Erythematosus, Dr Hani Almoallim (Ed.). México, março 2012.
- 2) BARNES, E.V. **High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk**, 2005.
- 3) BECKER, G.J.; WALDBURGER, M.; HUGHES, G.R.V.; PEPYS, M.B. **Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus**. Ann Rheum Dis 1980; 39: 50–2.
- 4) BERTOUCHE, J. V. *et al.* **C-reactive protein and serological índices of disease activity in systemic lúpus erythematosus**. Ann Rheum Dis, London, v.42, n. 6, p.655-658, Jun. 1983.
- 5) BORBA, E.F.; LATORRE, L.C.; BRENOL, J.C.T.; KAYSER, C.; SILVA, N.A.; ZIMMERMANN, A.F.; PÁDUA, P.M.; COSTALLAT, L.T.L.; BONFÁ, E.; SATO, E.I. **Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico**, 2007.
- 6) BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; CARON, D.; CHANG, C.H. **Derivation of the SLEDAI, A disease activity index for lupus patients**. The Comittee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum 1992; 35(6):630-40.
- 7) BORG, E.J.; HORST, G.; LIMBURG, P.C.; RIJSWIJK, M.H.; KALLENBERG, C.G.M. **C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study**. J Rheumatol 1990; 17: 1642–8.
- 8) BORGTER, E.J. *et al.* **Predictive value of rise in anti-double stranded DNA antibody level for disease exacerbation in systemic lupus erythematosus: A long-term prospective study**. Arthritis Rheum 1990;33:634-43.
- 9) CENGIC M. *et Al*, **Role of C-reactive protein in systemic lupus erythematosus**; Institut za nefrologiju, Klinicki centar, Sarajevo, Bih, 2002.

- 10) DE CARVALHO, J.F. et al, **C-Reactive protein and its implications in systemic lupus erythematosus**. Rheumatology Division Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo Brasil, 2007
- 11) FILHO, J.M., **Velocidade de hemossedimentação de segunda hora: qual a sua utilidade?**, Rev. Assoc. Med. Bras. Vol. 50 no. 2 São Paulo Apr./Jan.2004.
- 12) FIROOZ N. et al, **High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus**; Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA, 2011.
- 13) GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil - Tratado de Medicina Interna**. 23^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009
- 14) HONIG, S.; GOREVIC, P., WEISSMANN, G. **C-Reactive Protein in systemic lupus erythematosus**. Arthritis Rheum 1977;20:1065-69.
- 15) KAKATI, S.; DOLEY, B.; SARMA, P.K. **REACTIVE PROTEIN IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**. J Indian Rheumatol Assoc, 2003.
- 16) MAGOS, L; MYERS, G. **The toxicology of mercury – Current exposures and clinical manifestations**. The New England Journal of Medicine, 2003, v. 349, n.18, 1731-1737.
- 17) PEPYS, M.B.; **C-reactive protein fifty years on**. The Lancet, v. 307, Issue 822, p. 653–657, 1981.
- 18) REASON, M., TABORDA, I.; NISHIHARA, R.M.; CHIU, Y.Y.; KIRSCFINK, M.; RADOMINSKI, S.C. **Complement activation products as sensitive markers of systemic lupus erythematosus activity**. Rev. bras. reumatol;42(3):154-159, maio-jun. 2002.
- 19) SATO, E.I.; FERRA, M.B.; LOURENZI, V.P.M.; NATOUR, J.; IKEDO, F.; ATRA, E. **Estudo da reprodutibilidade e validade do índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico**. Rev Bras Reumatol 1991; 31(4):133-6.
- 20) SINGER, J.M.; PLOTZ, C. M.; PARKER, E.; ELSTER, S. K.; AMER, J. Clin.Path., 28 (1957) 611.

21)ZEIN, N.; GANUZA, C.; KUSHNER, I. Significance of serum C-reactive protein elevation in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1979 Jan;22(1):7-12.

Anexos

Anexo 1

Critérios de classificação para LES do Colégio Americano de Reumatologia

Critério	Definição
1. Erupção malar	Eritema fixo, plano e elevado sobre as eminências malares, que tendem a respeitar as pregas nasolabiais.
2. Erupção discoid	Placas eritematosas elevadas com cicatrização queratótica e clavos foliculares com cicatrização atróficas nas lesões velhas.
3. Fotossensibilidade	Exantema cutâneo como resultado de uma reação não usual a luz solar, por relato do paciente e observação do médico.
4. Úlceração oral	Úlceração oral e nasofaríngea, usualmente sem dores, observadas por um médico.
5. Artrites	De tipo não erosiva comprometendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à pressão, tumefação ou derrame.
6. Serosites	a) Pleurite, história convincente de dor pleural ou atrito auscultado por médico ou evidência de derrame pleural. b) Pericardite documentada por ECG ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
7. Desordem renal	a) Proteinúria persistente superior a 0,5 g por dia ou superior a 3+ se não se efetuar a quantificação, ou b) Cilindros celulares, que podem ser de glóbulos vermelhos, hemoglobina granulares, tubulares ou mistos.
8. Desordens neurológicas	a) Convulsões, em ausência de drogas que as provoquem ou desarranjos metabólicos conhecidos: por exemplo uremia, cetoacidose ou desequilíbrio hidroeletrólítico. b) Psicose, em ausência de drogas que as provoquem ou desarranjos metabólicos conhecidos como mencionados em (a).
9. Desordens hematológicas	a) Anemia hemolítica com reticulócitos aumentados b) Leucopenia menor de 4000 por mm ³ em duas ou mais ocasiões. c) Linfopenia menor de 1500 mm ³ em duas ou mais ocasiões.

	c) Trombocitopenia menor de 100.000 por mm ³ em ausência de drogas agressoras.
10.Desordens imunológicas	a) Célula LE positivas b) Anti-DNA positivo em título anormal contra o DNA nativo. c) Anti-Sm contra os antígenos nucleares Sm. d) Prova sorológica, falsamente positiva para sífilis pelo menos durante seis meses e confirmado com testes específicos para sífilis como ¹ .
11.Anticorpo antinuclear	Em título anormal por imunofluorescência e com um ensaio equivalente em qualquer momento e em ausência de drogas que provoquem síndrome símile-lúpus.

A classificação proposta está baseada sobre 11 critérios. Se diz que uma pessoa tem LES, com o propósito de identificar um paciente em estudos clínicos, quando quatro quaisquer dos onze critérios estão presentes em forma seriada ou simultânea durante qualquer intervalo de observação. TAN, et al., em 1982.

Anexo 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
(DEPARTAMENTO E/OU UNIDADE)
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr (a). para participar da pesquisa Níveis de Proteína C reativa no Lúpus Eritematoso Sistêmico: diagnóstico diferencial entre reatividade lúpica e infecção, sob a responsabilidade do pesquisador Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima, a qual pretende determinar os níveis de PCR durante atividade e inatividade do LES, na presença ou não de infecção associada.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de retirada de uma pequena quantidade de sangue para realização do estudo da PCR (proteína C reativa).

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa incluem uma leve dor e um possível hematoma no local da introdução da agulha, além de um possível estresse emocional. Se você aceitar participar, estará contribuindo para maiores conhecimentos na área médica e possivelmente com melhores condutas em relação ao seguimento e tratamento de pacientes com Lúpus.

Mesmo após a assinatura do Termo de consentimento, o Sr (a) tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador responsável pelo projeto, Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima no endereço Avenida Apurinã, nº 4, Praça 14 de Janeiro, Manaus-AM, (Hospital Universitário Getúlio Vargas), pelo telefone (92)91001266, ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM, na Rua Teresina, 495, Adrianópolis, Manaus-AM, telefone (92) 3305-5130.

Consentimento Pós-Infirmação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer, o motivo pelo qual precisa da minha colaboração e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Assinatura do participante

Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima

Impressão do dedo polegar
(Caso não saiba assinar)

Data: __/__/__

Anexo 3

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
(DEPARTAMENTO E/OU UNIDADE)
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicitamos ao (a) Sr (a). responsável a permissão para a participação do menor de idade _____ na pesquisa “Níveis de Proteína C reativa no Lúpus Eritematoso Sistêmico: diagnóstico diferencial entre reatividade lúpica e infecção”, sob a responsabilidade do pesquisador Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima, a qual pretende determinar os níveis de PCR durante atividade e inatividade do LES, na presença ou não de infecção associada.

A participação do menor é voluntária e se dará por meio de retirada de uma pequena quantidade de sangue para realização do estudo da PCR (proteína C reativa).

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa incluem uma leve dor e um possível hematoma no local da introdução da agulha, além de um possível estresse emocional. Caso assine este Termo, estará contribuindo para maiores conhecimentos na área médica e possivelmente com melhores condutas em relação ao seguimento e tratamento de pacientes com Lúpus.

Mesmo após a assinatura do Termo de consentimento, o Sr (a) tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas a identidade do menor não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador responsável pelo projeto, Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima no endereço Avenida Apurinã, nº 4, Praça 14 de Janeiro, Manaus-AM, (Hospital Universitário Getúlio Vargas), pelo telefone (92)91001266, ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM, na Rua Teresina, 495, Adrianópolis, Manaus-AM, telefone (92) 3305-5130.

Consentimento Pós-Infomação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer, o motivo pelo qual precisa da minha colaboração e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em permitir a participação do menor de idade _____ no projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso retirar minha permissão quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Assinatura do responsável

Assinatura do participante (maior de 15 anos)

Impressão do dedo polegar
(Caso não saiba assinar)

Impressão do dedo polegar
(Caso não saiba assinar)

Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima

Data: ___ / ___ / ___

Anexo 4

FICHA DE CADASTRO DO PROJETO: "Níveis de Proteína C reativa no Lúpus Eritematoso Sistêmico: diagnóstico diferencial entre reatividade lúpica e infecção"

Prontuário:

IDENTIFICAÇÃO

Nome.....Registro.....

Endereço.....

Telefone Idade

Sexo [] M [] F Raça [] Branca [] Não branca

Local de nascimento Procedência

Tempo de doença/acompanhamento

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO:

() Rash discoid

() Rash malar

() Artrite

() Serosite

() Alterações hematológicas

() Fotossensibilidade

() Úlcera oral

() Alterações neurológicas

() Alterações imunológicas

() FAN

() Alterações renais

PRESENÇA DE INFECÇÃO BACTERIANA:

() SIM: _____

() NÃO

PRESENÇA DE INFECÇÃO VIRAL:

() SIM: _____

() NÃO

PRESENÇA DE INFECÇÃO FÚNGICA:

() SIM: _____

() NÃO

CRITÉRIOS DO SLEDAI:

Escore	Resposta	Parâmetro
8	sim não	OLHOS Alterações retinianas do LES: corpos citóides, hemorragias retinianas, exsudato seroso ou hemorragia na coróide (não devidas a hipertensão ou drogas).
8	sim não	NERVOS CRANIANOS Neuropatia acometendo nervos cranianos motores ou sensitivos de início recente.
8	sim não	CEFALÉIA DO LES Severa, persistente, podendo ser do tipo “enxaqueca”, não responsiva a analgésicos narcóticos.
8	sim não	AVC Acidente vascular cerebral, de início recente, excluindo-se arteriosclerose.
8	sim não	VASCULITE Petéquias, ulcerações, gangrena, nódulos digitais sensíveis ou infarto

			periungueal.
4	sim	não	CILINDRÚRIA Cilindros hemático-granular ou hemático.
4	sim	não	HEMATÚRIA Mais que 5 hemáceas / campo ou 8.000/mm ³ , excluindo-se cálculos ou infecção.
4	sim	não	PROTEINÚRIA > 0,5 g/24 horas - início recente ou aumento recente da taxa.
4	sim	não	PIÚRIA > 5 leucócitos/campo ou 10.000/mm ³ , excluindo-se infecção.
2	sim	não	COMPLEMENTO BAIXO CH50, C3 ou C4 diminuídos.
1	sim	não	TROMBOCITOPENIA Plaquetas < 100.000/mm ³ .
1	sim	não	LEUCOPENIA Leucócitos < 3.000/mm ³ (não devidos ao uso de drogas).
2	sim	não	Anti-DNA Positivo por IFI com Crithidia luciliae (considerar normalidade do título para cada laboratório).

BOMBARDIER, C; GLADMAN, DD; UROWITZ, MB; et al. - The Committee On Prognosis Studies In SLE Derivation of the SLEDAI - A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* v.35, n6, p.630-640, 1992.

ESCORE TOTAL: _____

() LES ATIVO

() LES EM REMISSÃO

EXAMES LABORATORIAIS

NÍVEL DA PROTEÍNA C REATIVA (PCR): _____

VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO(VHS): _____

OUTROS: _____

